



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Оливера М. Андрејић

**УТИЦАЈ ГАЛЕКТИНА-3 НА РЕМОДЕЛОВАЊЕ
МИОКАРДА И РАНИ КЛИНИЧКИ ИСХОД КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2019.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Olivera M. Andrejic

**THE INFLUENCE OF GALECTIN-3 ON MYOCARDIAL
REMODELING AND EARLY CLINICAL OUTCOME IN
PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2019.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Др Милан Павловић, редовни професор, Универзитет у Нишу,
Медицински факултет

Наслов:

Утицај галектина-3 на ремоделовање миокарда и рани клинички
исход кода пацијената са акутним инфарктом миокарда

Резиме:

Ово истраживање је испитивало повезаност између галектина-3 и негативног миокардног ремоделовања 6 месеци након акутног инфаркта миокарда. Обухватило је 86 пацијената са првим акутним инфарктом миокарда и стабилном ангином (контролна група), а узорци крви су узети првог дана из корена аорте, коронарног синуса, феморалне артерије и вене, петог дана из феморалне артерије и вене, 30-ог дана из кубиталне вене. Пацијенти који су имали $LVESV \geq 20\%$ након 6 месеци су укључени у групу пацијената са негативним миокардним ремоделовањем. У пацијената са акутним инфарктом миокарда, првог дана вредности галектина-3 у феморалној вени ($10.34 \text{ ng/ml} \pm 3.81$ vs $8.22 \text{ ng/ml} \pm 2.34$, $p=0.01$), и коронарном синусу ($10.7 \text{ ng/ml} \pm 3.97$ vs $8.41 \text{ ng/ml} \pm 2.56$, $p=0.007$) су биле веће у пацијената са негативним миокардним ремоделовањем. Утврдили смо позитивне корелације између концентрација галектина-3 у аортном корену и коронарном синусу, аортном корену и феморалној вени и коронарном синусу и феморалној вени у групи са и без ремоделовања. Тридесет дана након акутног инфаркта миокарда концентрације галектина-3 у кубиталној вени су били независни предиктор негативног миокардног ремоделовања за 1.5 пута. Галектин-3 одређен 30 дана након акутног инфаркта миокарда у кубиталној вени је показао позитивну корелацију са ехокардиографским параметрима систолне и дијастолне дисфункције. Галектин-3 одређен у корену аорте првог дана акутног инфаркта миокарда је значајно већи у пацијената који су преминули у наредних 6 месеци. Одређивање плазма концентрације галектина-3 30 дана након акутног инфаркта миокарда може имати прогностички значај у предвиђању негативног миокардног ремоделовања.

Научна област:	Медицина
Научна дисциплина:	Кардиологија
Кључне речи:	Галектин-3, инфаркт миокарда, ремоделовање
УДК:	616.127-005.8-074:577.112(043.3)
CERIF класификација:	B530
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. dr Milan Pavlovic, University of Nis, Medical Faculty

Title:

The influence of galectin-3 on myocardial remodelling and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction

Abstract:

Our study investigated association between galectin-3 levels and adverse left ventricular remodelling at six months. Eighty-six patients following first AMI and stable angina (control group) were enrolled in this study and blood samples collected on day 1 from the femoral vein and artery, the right atrium near the coronary sinus and the aortic root; on day 5 from cubital vein and radial artery; on day 30 from the cubital vein. Patients with LVESV $\geq 20\%$ at six months, were included in the LVR group. In patients with acute myocardial infarction, on day 1, Galectin-3 plasma levels in the femoral vein ($10.34 \text{ ng/ml} \pm 3.81$ vs $8.22 \text{ ng/ml} \pm 2.34$, $p=0.01$), and coronary sinus ($10.7 \text{ ng/ml} \pm 3.97$ vs $8.41 \text{ ng/ml} \pm 2.56$, $p=0.007$) were higher in the LVR group. Positive correlations between galectin-3 levels from aortic root and coronary sinus, aortic root and femoral vein, and coronary sinus and femoral vein were observed in both groups. On day 30, galectin-3 concentration in the cubital vein was an independent risk factor of LVR six months post-AMI, demonstrating 1.5-fold increased risk. Day-30 galectin-3 showed positive correlations with echocardiography parameters indicative of diastolic and systolic dysfunction. On day one galectin-3 levels in aortic root are significantly higher in patients with fatal outcome six months later. Determining galectin-3 plasma concentration on day 30 following AMI could have beneficial prognostic value in predicting LVR.

Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Cardiology

Key Words: Galectin-3, myocardial infarction, remodelling

UDC: 616.127-005.8-074:577.112(043.3)

CERIF Classification: B530

Creative Commons License Type: CC BY-NC-ND

Захваљујем се свом ментору проф. др Милану Павловићу на драгоцености помоћи, саветима и указаном поверењу

Захвалност дугујем и доц. др Валентини Николић и члановима научно-истраживачког пројекта бр. INT-MF19 Медицинског факултета Универзитета у Нишу, у оквиру кога је урађена ова дисертација, а који су значајно допринели извођењу истраживања

Посебну захвалност дугујем сестри Ради на великој инспирацији и подршци.

Видану, Малени и Саши због којих је све ово посебно вредно

САДРЖАЈ

1. Увод.....	1
1.1. Акутни инфаркт миокарда.....	1
1.1.1. Епидемиологија.....	1
1.1.2. Патофизиологија.....	2
1.1.3. Клиничка слика.....	4
1.1.3.1. Стабилна ангина пекторис.....	4
1.1.3.2. Акутни коронарни синдром.....	5
1.2. Ремоделовање леве коморе.....	5
1.2.1. Инфламација и фиброза	7
1.2.2. Патогенеза постинфарктног ремоделовања.....	8
1.3. Ехокардиографски параметри ремоделовања леве коморе.....	13
1.3.1. Процена систолне функције леве коморе.....	13
1.3.2. Процена дијастолне функције леве коморе.....	14
1.3.3. Друге предности ехокардиографије у процени функције леве коморе.....	16
1.4. Галектин-3.....	19
2. Циљеви	
хипотезе.....	25
2.1. Циљеви	25
2.2. Хипотензе	26
3. Материјал и методе.....	27
3.1. Испитаници.....	27
3.1.1. Студијска популација.....	27
3.1.2. Узорковање студијске популације.....	28
3.2. План студије	28
3.3. Варијабле истраживања.....	29
3.4. Прорачун величине студијског узорка.....	30
3.5. Лабораторијске анализе.....	30
3.5.1. Одређивање концентрације галектина-3.....	30

3.5.2. Одређивање стандардних лабораторијских анализа предвиђених за пацијенте са АИМ у прва 24 сата од појаве бола у грудима.....	31
3.5.3. Маркери инфламације.....	32
3.5.4. Одређивање осталих анализа	32
3.6. Електрокардиограм.....	34
3.7. Ултразвучни преглед срца.....	34
3.7.1. Ехокардиографска процена систолне дисфункције леве коморе у АИМ.....	35
3.7.2. Ехокардиографска процена дијастолне дисфункције леве коморе у АИМ.....	36
3.8. Коронарографија.....	37
3.9. Статистичка обрада података.....	38
4. Резултати.....	39
4.1. Базалне карактеристике пацијената.....	39
4.2. Вредности галектина-3 у испитиваним групама.....	43
4.3. Негативно ремоделовање леве коморе у пацијената са АИМ.....	44
4.4. Пацијенти са стабилном ангином пекторис.....	59
4.5. Прогноза пацијената.....	63
4.6. Утицај на концентрације галектина-3.....	72
5. Дискусија.....	73
5.1. Базалне карактеристике пацијената.....	74
5.2. Негативно ремоделовање леве коморе.....	75
5.3. Стабилна ангина пекторис.....	81
5.4. Нежељени догађаји након 6 месеци.....	82
6. Закључци.....	86
7. Литература.....	89
8. Биографија.....	106

1. УВОД

1.1 Акутни инфаркт миокарда

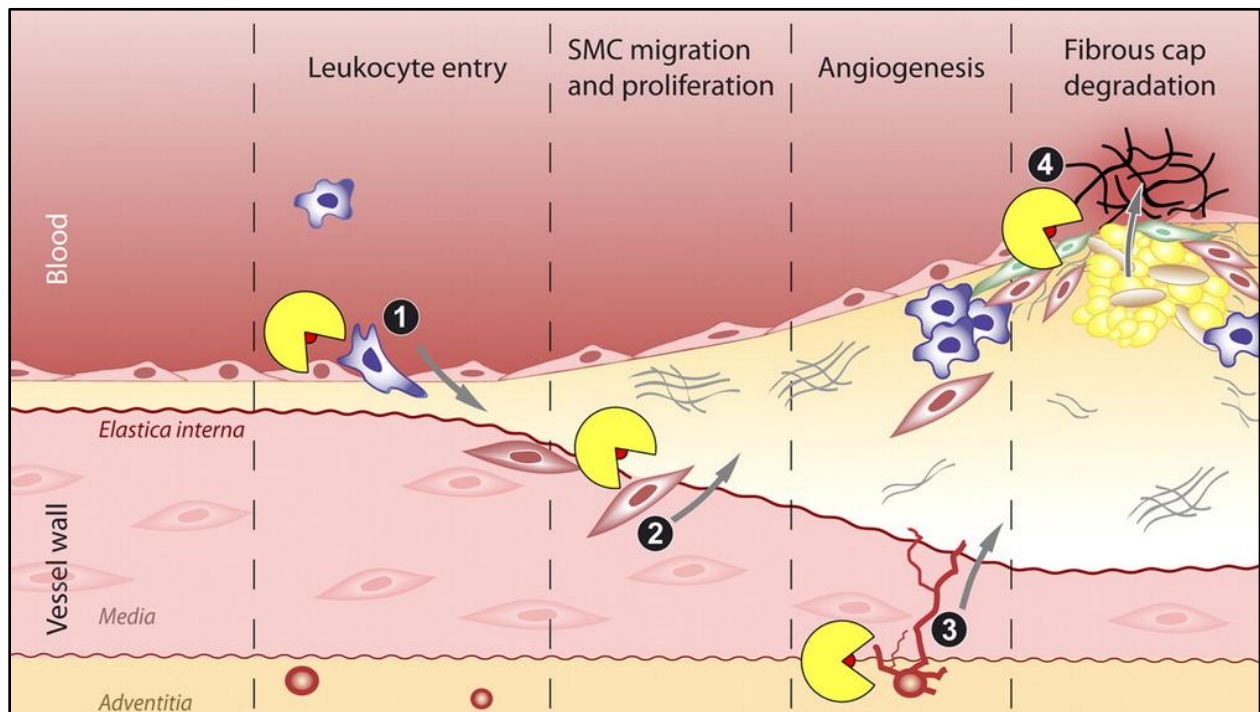
1.1.1 Епидемиологија

Акутни инфаркт миокарда (АИМ) је најчешћа компликација исхемијске болести срца (ИБС). Учесталост АИМ као узрока смрти се одржава и поред унапређења здравствене заштите. Према подацима Светске Здравствене Организације (СЗО) из 2006. године, од 58 милиона фаталних исхода годишње 30% је последица кардиоваскуларних (КВС) болести¹. Подаци ове организације из 2011. године показују да су КВС узроци одговорни за 17.3 милиона фаталних исхода годишње², а број ће порастати на 22.2 милиона у 2030. години³. Смртност ИБС срца је чешћа у млађем животном добу и економски продуктивним добима и слабије развијеним земљама⁴. Морбидитет који носи ИБС се огледа у повећању броја оболелих од срчане инсуфицијенције (СИ). Зато је веома важно испитати патофизиолошке процесе који следе након некрозе кардиомиоцита и губитка миокардног ткива, а одговорни су за прогресију миокардне дисфункције у срчану слабост⁵.

Подаци Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ показују да је 51.7% умрлих у Србији последица КВС болести, са нешто већом учесталošћу код жена (76.39%) него код мушкараца (47.07%). Мања учесталост фаталних исхода ове етиологије се бележи у Војводини (49.78%) него у осталом делу Србије (53.53%). Од 10 најчешћих појединачних узрока смрти 7 је последица КВС болести⁶. Већа инциденцу бележимо код мушкараца, а удео расте са годинама. Учесталост пацијената са инфарктом миокарда без СТ елевације (*NSTEMI*) се повећава у односу на пацијенте са инфарктом миокарда са СТ елевацијом (*STEMI*)⁷.

1.1.2 Патофизиологија

Основни патофизиолошки супстрат за ИБС је атеросклероза, хронична инфламаторна и фибропролиферативна болест у којој учествују ћелије крвог суда, ендотелне и глатке мишићне ћелије, леукоцити и тромбоцити. Атеросклероза најпре захвата интиму артерија средњег и великог калибра доводећи до задебљања интима која проминира ка лумену крвог суда и смањује проток крви. Атеросклеротске лезије се јављају најчешће на бифуркацијама и унутрашњим кривинама крвних судова: корен, лук, гране аорте (коронарне артерије и брахиоцефалично стабло), бифуркације каротида, илијачне, реналне, плућне артерије⁸.



Слика 1. Фазе у развоју процеса атеросклерозе⁹:

Преузето од [Schäfers M, et al. J Nucl Med May 2010; 51\(5\): 663-666](#)

- **Ендотелна дисфункција:** изазвана је оштећењем артеријског ендотела (излагање физичком стресу, хемијским иритансима и токсинима), што за последицу има продукцију слободних кисеоникових радикала (*ROS* од енгл. *reactive oxygen species*) и повећану концентрацију циркулишућих *LDL*¹¹

- **Улазак и модификација липопротеина:** акумулација липопротеинских партикула у интими (улазак *LDL* холестерола у интиму крвног суда, који се везују за протеогликане у екстраћелијском матриксу где остају заробљени). У овој фази се дешавају хемијске модификације липопротеина: оксидација и гликација. Модификовани *LDL* има антигена и проинфламаторна својства и доприноси ангажовању леукоцита и формирању масних ћелија¹²
- **Ангажовање леукоцита:** модификовани *LDL* индукује ослобађање проинфламаторних цитокина који појачавају експресију адхезионих и хемоатрактантних молекула, због чега моноцити и Т лимфоцити остају заробљени у зиду крвног суда
- **Формирање масних ћелија:** након преласка у интиму, моноцити се диферентују у макрофаге и изазивају појачану експресију *scavenger* рецептора као одговор на фактор стимулације колоније 1 (*M-CSF* од енгл. *colony stimulating factor 1*). *Scavenger* рецептори регулишу преузимање модификованог *LDL* од стране макрофага од којих настају масне ћелије које продукују додатне цитокине и убрзавају процес атеросклерозе¹³
- **Прогресија плака:** даљи процес атеросклерозе се карактерише задебљањем интимае због миграције глаткомишићних ћелија из медије у интиму, пролиферацијом и продукцијом екстраћелијског матрикса. Активација глаткомишићних ћелија и ослобађање цитокина изазива инфламацију лезије. Масна мрља прелази у фибромасну лезију. Процес фиброзе напредује, а калцификација лезије се може јавити у каснијој фази¹⁴. Апоптоза глаткомишићних ћелија доводи до ацелуларности фиброзне капсуле која окружује липидну кору. Даљим растом плака смањује се циркулишући лумен крвног суда и угрожава перфузија (што може довести до знакова и симптома исхемије као што су ангина пекторис и клаудикације).

- **Дестабилизација плака:** интегритет фиброзне капе зависи од екстраћелијског матричног метаболизма (глаткомишићне ћелије синтетишу колаген и еластин, а масне ћелије протеолитичке ензиме укључујући колаген деградирајуће матричне металопротеиназе (ММП). Хемодинамски стрес и деградација екстраћелијског матрикса повећава ризик од руптуре фиброзне капе. Дебља фиброзна капа прави веће сужење крвног суда, али носи мали ризик од руптуре (стабилни плак), док тања фиброзна капа има већи ризик од руптуре, а прави мања сужења (нестабилни плак). Након пуцања фиброзне капе, протромботични молекули у липидној кори су изложени циркулишућој крви и могу утицати на формирање тромба који делимично или потпуно оклудира лумен артерије. Ово је основни механизам АКС^{14,15,16,17,18}.

1.1.3 Клиничка слика

Зависно од типа плака, тромботске компоненте и степена опструкције разликујемо:

- стабилну ангину пекторис
- АКС (*STEMI*, *NSTEMI*, нестабилна ангина пекторис)
- напрасну срчану смрт насталу због поремећаја срчаног ритма изазваних коронарном болешћу¹⁹

1.1.3.1 Стабилна ангина пекторис

Стабилна ангина пекторис представља једну од клиничких манифестација хроничне исхемијске болести срца. Симптом је исхемије као резултат неадекватне перфузије миокарда. У току физичког напора или стреса долази до привремене исхемије и ангинозног бола. Стабилна ангина пекторис се јавља у току, или након физичког или психичког напора. Ангинозни бол се најчешће јавља иза грудне кости, испољава се у виду притиска, стезања, жарења, у трајању 1-10 минута²². Типични пацијенти су мушкарци у доби од 40-60 година или жене од 65-75 година старости, а патофизиолошки налаз се разликује у постојању фокалних лезија код мушкараца и дифузно оболелих коронарних

артерија код жена^{23,24}. Жене које су млађе од 75 година и имају позитиван тест физичким оптерећењем чешће умиру од срчаних узрока од мушкараца²⁵.

1.1.3.2 Акутни коронарни синдром

STEMI је најлеталнија форма АКС са потпуном оклузијом коронарне артерије тромбом, последичним прекидом циркулације у део који исхрањује захваћена артерија и електрокардиографски се манифестује са елевацијом *ST* сегмента. Инциденца *STEMI* у АКС је око 25-40%. *NSTE* се такође манифестује болом у грудима, ЕКГ абнормалностима, које искључују перзистенте *ST* елевације и ензимским профилем некрозе миоцита на основу ког их сврстамо у пацијенте са *NSTEMI* и нестабилном ангином пекторис²⁰.

Према новој четвртој универзалној дефиницији АИМ се дели на 5 група²¹:

- Тип 1 узрокован руптуром атеросклеотског плака у коронарној артерији
- Тип 2 узрокован дизбалансом између потреба и перфузије миокарда
- Тип 3 код пацијената који су напрасно умрли, са симптомима који сугеришу да се радило о акутној исхемији миокарда, али због напрасне смрти лабораторијска потврда истог није остварена или је узрок смрти потврђен обдукцијом
- Тип 4 удружен са перкутаним коронарним интервенцијама (4а - јатрогено, 4б - тромбоза стента, 4ц - рестеноза стента)
- Тип 5 удружен са аортокоронарним бајпасом

1.2 Ремоделовање леве коморе

Након АИМ долази до промена које се једним именом зову срчано ремоделовање, што за последицу има развој срчане инсуфицијенције. Интернационални форум је 2000. године дефинисао срчано ремоделовање као скуп молекулских, ћелијских и интерстицијалних промена које се клинички манифестују као промена у величини, маси, геометрији и функцији срца након АИМ²⁶. Термин ремоделовање су увели *Hockman* и *Buskey* 1982. године²⁷, а постоје 2 типа: позитивно и негативно.

Процес негативног ремоделовања почиње АИМ, преко дисфункције леве коморе и срчане инсуфицијенције, развоја ошамућеног и хибернисаног миокарда, ремоделовања и хроничне неуроендокрине активације. У потпуно ремоделованом миокарду након АИМ, срце је дилатирано и хипертрофично са зонама фиброзе²⁸. Ремоделовани миокард структурно се карактерише депоновањем колагена и формирањем ожиљка, фиброзом, хипертрофијом миокарда, односно изменом у структури, изгледу и облику леве коморе. Посебно значајне промене у архитектури леве коморе настају након великог трансмуралног инфаркта. Оне захватају и инфарктну и неинфарктну област, почињу рано, трају месецима и годинама, доводећи до срчане слабости, а степен ремоделовања зависи од величине срчаног удара, анатомске локализације, типа и протеклог времена до терапије. Ремоделовање леве коморе се често јавља након АИМ леве коморе предње локализације упркос раном обезбеђивању протока у инфарктној артерији²⁶. Према неуроендокриној хипотези, ти процеси су последица дуготрајног ослобађања већих количина ангиотензина 2, алдостерона и норадреналина и могу бити превенирани блокадом ових хормона²⁸.

Према светским подацима, ремоделовање леве коморе се јавља код 10-35% пацијената са АИМ. Дели се на рану (до 72 сата) и касну фазу (преко 72 сата). У раној фази долази до експанзије инфарктне зоне и може доћи до развоја анеуризме зида леве коморе. Компликације раног ремоделовања су механичке природе: руптура коморског септума или слободног зида леве коморе, папиларног мишића, кардиогени шок²⁹. У касној фази долази до дилатације леве коморе, промена облика леве коморе и хипертрофије зида, формирања ожиљка и смањења функције леве коморе. Компликације касног ремоделовања су исхемијска кардиомиопатија и хронична митрална инсуфицијенција³⁰.

Имајући у виду да ремоделовање леве коморе највећим делом детерминише преживљавање пацијента након АИМ, као и клинички исход пацијента са срчаном инсуфицијенцијом, веома је важно одредити локалне и системске факторе који одређују степен инфламације и фиброзе у миокарду који су директно одговорни за процес ремоделовања.

1.2.1 Инфламација и фиброза

Инфламација је физиолошки одбрамбени механизам организма на оштећење ткива и инфекцију. Временски, инфламација адекватног интензитета је есенцијална за елиминацију штетног агенса, а неадекватан инфламаторни одговор може довести до перзистенције тригера. Инфламаторни одговор је комплексан и укључује васкуларну, ћелијску фазу и фазу резолуције. Леукоцити су најважнији ћелијски ефектори. Током инфламације долази до активације и селективних промена пермеабилитета ћелијске површине што омогућава ћелијама пролазак из интраваскуларног у екстраваскуларни простор. Секретовани протеини и компоненте екстраћелијског матрикса такође имају значајну улогу утичући на процес инфламације. Остеопонтин и фосфорилисани гликопротеин секретовани од стране моноцита и лимфоцита, утичу на адхезију и миграцију леукоцита³¹. Версикан је екстраћелијски протеогликан кога секретују активирани макрофаги и стромалне ћелије током инфламације³². Хијалуронска киселина је гликозаминогликанска компонентна екстраћелијског матрикса која има двојну улогу у инфламацији. Нативна хијалуронска киселина има антиинфламаторна својства, али њени фрагменти имају проинфламаторна својства³³.

Фиброза је есенцијална компонента репарације ткива након повреде и обично је повезана са хроничном инфламацијом. Циљ фиброзе је депоновање везивног ткива како би се очувала архитектура ткива. Миофибробласти су главне ћелије одговорне за секрецију екстраћелијског матрикса. Настају од фибробласта, макрофага, ендотелних ћелија, перицита, циркулишућих моноцита. Макрофаги играју кључну улогу у секрецији компоненти и ремоделовању екстраћелијског матрикса. Они су главни извори ММП и ткивног инхибитора ММП и примарне су ћелије укључене у процес фагоцитозе ћелијских остатака и инфективних агенаса. Фагоцитована честица може утицати на фенотипске карактеристике макрофага, па након ингестије апоптотских неутрофила макрофаг добија фибротични фенотип^{34,35}. Неки цитокини (*IL13* и *IL4*) такође индукују профибротичке фенотипске промене у макрофагама. М2 фенотип макрофага се карактеритише редукованом експересијом и секрецијом инфламаторних медијатора (*TNF α* и *IL6*), повећаним преживљавањем ћелија и појачавањем фиброзних сигнала (*IL10*, *IGF1*, *TGF β* и галектин 3: *gal-3*), а преко колагена утичу на екстраћелијску хомеостазу³⁶.

1.2.2 Патогенеза постинфарктног ремоделовања

Постинфарктно ремоделовање леве коморе је специфичан тип ремоделовања који настаје као последица повећања прелоада и афтерлоада узрокујући увећање коморе и хипертрофију нормалног миокарда³⁷. Карактерише се структурним променама које захватају не само инфарктну, већ и неинфарктну регију, а обухвата низ патофизиолошких процеса (Слика 2). У инфарктном миокарду, коморска контракција није симетрична због некротичних сегмената који су изгубили контрактилност³⁸, па контракција здравих сегмената леве коморе није праћена истим степеном контракције супротних инфарктних зидова што, доводи до истезања некротичног миокарда који постаје тањи, док здравији сегменти постају хипертрофични да би обезбедили бољу систолну функцију^{39,40,41,42}.

Да би постигао нормалну истисну снагу леве коморе са редукованим бројем здравих сегмената леве коморе, здрави сегменти морају да обезбеде већи притисак³⁷. Повећање афтерлоада у здравом миокарду изазива хипертрофију кардиомиоцита што је доказано на анималним моделима, али и на људима применом нуклеарне магнетне резонанце (НМР)^{43,44}. Међутим, хипертрофија кардиомиоцита не може да спречи истањење инфарктне регије⁴⁵ јер су некротични кардиомиоцити у тој регији замењени колагеном⁴⁴. Хипертрофични кардиомиоцити постају дужи од нормалних срчаних ћелија, а налазе се и око ожилног ткива и у здравом миокарду. Овај тип коморске хипертрофије је ексцентричан и погоршава коморску дилатацију током ремоделовања³⁷.

Хипертрофија миокарда током ремоделовања је праћена повећањем екстраћелијског матрикса, на рачун колагена^{46,47}. Овај процес се дешава због повећања активности срчаних фибробласта као одговор на разне растворљиве медијаторе као што су трансформишући фактор раста β ($TGF-\beta$) и системске и локалне механизме активације система ренин ангиотензин алдостерон (RAAS): ангиотензин 2 и алдостерон. Највероватније, повећање *wall stress* –а у инфарктном срцу које постаје дилатирано током ремоделовања, према *Laplace* –овом закону, изазива синтезу колагена преко срчаних фибробласта. Повећање екстраћелијског матрикса смањује *wall stress*, али смањује и коморску систолну функцију³⁷. Састав и дебљина екстраћелијског матрикса постају нежељени када се смањи дифузија кисеоника, масних киселина и глукозе из капилара у кардиомиоците због повећаног екстраћелијског простора. Хронични дефицит кисеоника доводи до апоптозе кардиомиоцита⁴⁸.

Током ремоделовања леве коморе ког чине механичко и биохемијско ремоделовање, долази до промене глобалне структуре леве коморе⁴⁹. Механичко ремоделовање се односи на повећање прелоада и афтерлоада, а биохемијско на продукцију растворљивих медијатора који изазивају ремоделовање³⁷.

Кардиомиоцити мењају транскрипциону активност током ремоделовања тако што се активирају фетални гени који нису активни током адултног живота³⁸. Ово укључује гене који кодирају структурне протеине срца који доводе до хипертрофије миокарда додавањем нових саркомера⁵⁰. Промене су типичне за миозин који се састоји од једног пара тешких ланаца (α и β) и два пара лаких ланаца. Постоје 3 изомера изомиозина у срцу, а разликују се у саставу тешких ланаца, док су лаки ланци идентични ($\alpha\alpha$ у $V1$, $\alpha\beta$ у $V2$, и $\beta\beta$ у $V3$). АТП-азна активност се налази на тешким ланцима. У процесу ремоделовања експресија феталне форме миозина доводи до смањења синтезе α изоформе тешких ланаца миозина и повећања продукције изоформе β . Последице долази до смањења $V1$, а повећања $V3$ изоформе, као и повећања тропонина Т тип 2, и смањења фосфорилације тропонина I ⁵¹.

Снага коју генерише свака контрактилна јединица се даље смањује због редукције броја миофибрила по саркомери⁵². Повећана је експресија $GLUT-1$, α -актина, натриуретских пептида, галектина, кавеолина, неуронске азот оксид синтазе, ангиотензин конвертујућег ензима, а смањење $GLUT-4$, $SERCA2a$ и оксидације масних киселина⁵³. Овај процес није повезан само са контрактилношћу саркомера, већ и са смањеном енергетском способношћу срчаног мишића, односно енергетским дефицитом⁵⁴.

У нормалним стањима, слободне масне киселине су главни енергетски супстрат за срце, обезбеђујући 60-90% енергије⁵⁵. Ремоделовани миокард се карактерише смањеном оксидацијом слободних масних киселина и повећаном оксидацијом глукозе. Смањена β оксидација масних киселина може резултовати повећањем триглицерида и липотоксичношћу, као и смањеном митохондријалном функцијом. Сви ови процеси доводе до смањене доступности енергије за срчане протеине са АТП-азном активношћу, акумулације реактивних кисеоникових радикала и оксидативног стреса^{56,57,58}.

У физиолошким условима постоји баланс између синтезе слободних кисеоникових радикала и антиоксидативних механизма. Оксидативни стрес се јавља када долази до прекомерног нагомилавања слободних кисеоникових радикала који се не могу

неутралисати антиоксидативним системом. Сматра се да постоји снажна узрочно последична веза између оксидативног стреса и срчаног ремоделовања. Оксидативни стрес доводи до липидне пероксидације, оксидације протеина, оштећења ДНК, дисфункције ћелија, пролиферације фибробласта, активације ММП, индукцији апоптозе и активацији путева за хипертрофију миокарда⁵⁹.

У срцу постоји комплексна веза колагена. Интерстицијум се углавном (95%) састоји од колагена тип I и III. Влакна колагена су повезана хемијским везама и отпорна су на деградацију већине протеаза. Неки ензими, укључујући ММП имају колагенолитичку активност. У АИМ, повећана концентрација ММП је повезана са прогресивном дилатацијом леве коморе и дисфункцијом миокарда. Фармаколошком инхибицијом ММП, смањује се срчано ремоделовање^{60, 61}. У оштећеном срчаном мишићу је присутна абнормална акумулација колагена тип III и посебно тип I и (јачи, дуготрајнији и стабилнији) преко разних путева који укључују *TGF-β*, ендотелин-1, ангиотензин II, фактор раста везивног ткива, а доводи до повећаног миокардног *stiffnes*-а, дијастолне дисфункције, ослабљене контракције, опструисаног протока коронарних артерија и малигних поремећаја срчаног ритма^{62,63}.

Хронично повећање волумена и повећан адренергички тонус даље повећавају активност ММП³⁷. Ови протеолитички ензими секу везе између колагена, слабећи зид миокарда и погоршавају дилатацију леве коморе³⁷. ММП -9 је највероватније најзначајнија металопротеиназа укључена у ремоделовање леве коморе³⁷. Деградација колагена током ремоделовања и појава колаген деградационих пептида се јавља као несразмера између активности ММП и ткивних инхибитора ММП, посебно типова 1 и 2^{64,65}.

Као последица *wall stress* –а синтетишу се солубилни фактори, од којих су неки фактори раста који имају протективну улогу, доприносећи преживљавању ћелија преко активације рецептора тирозин киназе⁶⁶. Други лиганди имају двојну активност, позитивну и негативну, зависно од концентрације и трајања стреса зида. Тако, ангиотензин 2 може изазвати преживљавање ћелија преко екстраћелијски регулисане киназе, али појачана активност ангиотензинског рецептора доводи до активације N терминалне киназе која доводи до апоптозе кардиомиоцита³⁷.

Срчано ремоделовање је повезано и са малигним поремећајима срчаног ритма: коморском тахикардијом и фибрилацијом. Први механизам укључује промене јонских канала, инактивацију натријумских канала, промене у калцијумским и калијумским каналима и измене у натријумско калцијумским измењивачима. Други механизам описује промене у интерћелијским везама, а у срцу је то најчешће конексин⁴⁴. У здравом срцу, он је локализован у интеркалатном диску, а смањење његовог интензитета у ремоделовању је последица редистрибуције протеина по дужој страни ћелије. Ово доводи до продужења *QT* интервала и појаве аритмија⁶⁷. На крају, ремоделовање је повезано са повећањем количине колагена. Миокардни фибрилари колаген је подељен на епимизиум, перимизиум и ендомизиум. Повећање количине колагена (фиброза), може изазвати сметње у спровођењу, појаву аритмија и напрасну смрт и стратегије за редукцију фиброзе, као што је примена инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима смањује могућност развоја аритмија⁶⁸.

Прогноза пацијената са АИМ је знатно побољшана у последњих 10-ак година због бољих терапијских могућности: медикаментне и перкутане коронарне интервенције (*PCI*)^{69,79,71,72}. Редукција величине инфаркта је смањена за 50%. Па ипак, срчана инсуфицијенција се развија у првих 5 година код првог срчаног удара код 8% мушкараца и 18% жена доби између 45-64 година. Већа инциденца код жена се објашњава већом старосном доби у тренутку настанка АИМ⁷³. Према подацима студије објављене 2014. године, око 50% пацијената са дијагнозом срчане дисфункције због АИМ ће умрети у наредних 5 година, а 40% пацијената ће умрети у току прве године након хоспитализације због срчае инсуфицијенције⁷⁴. Велики број смртних исхода удружен са срчаним ремоделовањем је узрокован напрасном смрћу, указујући да симптоматологија не одређује увек и прогнозу. Упркос повећаном преживљавању пацијената са модерном терапијом, стопа морталитета је и даље на неприхватљивом нивоу^{75,76}.

Познато је да активација симпатикуса и *RAAS* изазивају постинфарктно ремоделовање, а дуготрајна примена лекова који инхибирају ове путеве превенира развој срчане инсуфицијенције^{77,78}. Према подацима студије објављене 2011. године, постинфарктно ремоделовање се јавља у 30% пацијената са анамнезом АИМ⁷⁹. Обзиром да ремоделовање зависи од величине инфаркта^{80,81}, преваленца би требало да буде већа у групи пацијената без реперфузије.

Механизам	Главне промене	Последице
Ћелијска смрт	↑ апоптоза, ↑ некроза ↓ аутофагија	Прогресивни губитак мишића
Енергетски метаболизам	β оксидација акумулација триглицерида ↑ гликолиза дисфункција и атрофија митохондрија	липотоксичност ↓ енергија ↑ оксидативни стрес
Оксидативни стрес	↑ <i>NADPH</i> оксидаза ↑ деградација катехоламина ↑ ксантин оксидазе Дисфункција митохондрија ↓ антиоксидациони системи	Липидна пероксидација оксидација протеина DNK оштећење дисфункција ћелија пролиферација фибробласта активација металопротеиназа ↑ апоптозе ↑ сигналних путева за хипертрофију
Инфламација	Урођени одговор дисфункција адаптивног одговора	↑ инфламаторних цитокина дисфункција макрофага, Т и Б лимфоцита
Колаген	Пролиферација фибробласта ↑ металопротеиназа	Деградија нормалног колагена фиброза
Контракtilни протеини	β-миозина ↓ α-миозина ↑ тропонина Т тип 2 ↓ фосфорилација тропонина I	↓ контракtilност
Транспорт калцијума	↓ L-тип калцијумских канала ↓ рианодина ↓ калсеквестрина ↓ калмодулина ↓ фосфорилација фосфоламбана ↓ <i>SERCA 2a</i>	↓ Калцијум у систоли ↑ Калцијум у дијастоли
Облик	Шупљина леве коморе ↓ дебљине зида елиптични облик → сферични облик	↑ паријетални стрес леве коморе
Неурохуморална активација	↑ ренин-ангиотензин- алдостерон систем ↑ симпатикуса	↑ ћелијска смрт, ↑ оксидативни стрес, ↑ инфламација, ↑ металопротеиназа и фибробласта, хипертрофија, вазоконстрикција

Слика 2. Патофизиолошки механизам коморске дисфункције у срчаном ремоделовању

Преузето од [Azevedo PS, et al. Arq Bras Cardiol. 2016;106\(1\):62–69⁸²](#).

1.3 Ехокардиографски параметри ремоделовања леве коморе

Примена ехокардиографије у пацијената са АИМ је обавезна у постављању дијагнозе, процени компликација али и прогнози пацијената. Посебан изазов за сваког клиничара је идентификација пацијената са АИМ у случају атипичне клиничке слике, недијагностичког електрокардиограма или референтних вредности кардиоспецифичних ензима у тренутку прегледа. Обзиром на велику смртност ових пацијената, правовремено постављање адекватне дијагнозе има велики значај. Са друге стране, ова метода има велики значај у постављању/одбацивању других диференцијално дијагностичких стања као што је аортна дисекција, перикардна ефузија, валавуларна болест срца⁸³. Чак и када је дијагноза јасна, ехокардиографија даје значајне информације о компликацијама, величини инфаркта, евентуалном инфаркту десне коморе и могућност у титрирању терапије⁸⁴. Данас постоје и савременије ехокардиографске методе које повећавају сензитивност и специфичност⁸⁵.

1.3.1 Процена систолне функције леве коморе

Параметар који има најширу примену у процени систолне функције леве коморе је ејекциона фракција леве коморе (*EFLK*). Ехокардиографија пружа много информација за процену регионалне и глобалне *EFLK*, квантитативно и квалитативно. Применом конвенционалне *2D* ехокардиографије *EFLK* се може одредити визуелно и као таква корелише са другим објективним мерењима. Међутим, ова метода доводи до извесних варијација у процени зависно од интерпретатора и захтева велико искуство у клиничкој пракси. Објективнији метод за одређивање *EFLK* је модификован *Simpson's biplane method*. Други начин је *wall motion score index (WMSI)* где је лева комора подељена на 17 сегмената. У сваком пресеку, лева комора је подељена на неколико сегмената и сваки се оцењује оценом од 1 до 5 зависно од степена контракције (1 – нормо или хиперкинезија, 2 - хипокинезија, 3 - акинезија, 4 - дискинезија, 5 - анеуризма). Ови регионални испади у кинетици могу помоћи у идентификацији коронарне артерије која је изазвала АИМ (слика 2). Укупан збир се дели бројем 17. *WMSI* код нормалне функције леве коморе има скор 1, и како скор расте степен тежине контрактилне функције леве коморе опада. Постоји добра

корелација између *WMSI* и функционалног капацитета леве коморе: *WMSI* 1.1-1.9 указује на мањи инфаркт миокарда, а преко 2 носи већу учесталост компликација⁸³. Досадашња истраживања су показала да *EFLK* и *WMSI* имају предиктивни значај у пацијената са АИМ, али да је *WMSI* бољи маркер⁸⁶. Постојање 20% дискинетичног подручја миокарда у АИМ је предиктор касног ремоделовања и појаве постинфарктне анеуризме, док је 50% дискинетичног подручја АИМ предиктор каснијег настанка исхемијске кардиомиопатије⁸⁷.

Анимални модели АИМ и имицинг методе у пацијената са исхемијском кардиомиопатијом показују да се срчана инсуфицијенција карактерише повећањем коморских волумена^{87,88}. Описани процес је последица постинфарктног коморског ремоделовања и указује на увећање леве коморе која од елиптичног добија сферични облик⁸⁸. Коморско ремоделовање се према великом броју студија дефинише повећањем енддијастолног волумена леве коморе (*EDVLK*) за 20%. Па ипак, коморско ремоделовање је праћено повећањем и ендсistolног волумена леве коморе (*ESVLK*). Заправо, повећање *ESVLK* предвиђа повећање *EDVLK*^{79,89}. Волумени леве коморе се могу одредити ехокардиографијом, радионуклидном вентрикулографијом и НМР⁴³. Најбоља метода је НМР, али није доступна у свим болницама. Смањење *EFLK* се обично користи у постинфарктном периоду за дефинисање коморског ремоделовања, предвиђање срчане инсуфицијенције и процену морталитета. Међутим, иницијално коморско ремоделовање није увек везано за *EFLK*, јер се може десити да се систолна функција не мења или се чак повећава у месецима након срчаног удара, чак и у случају увећања срчаних комора³⁸. *EF* на пријему не стратификује групу пацијената код којих ће доћи до ремоделовања леве коморе. Након 6 месеци *EDVLK* се повећава у групи пацијената са ремоделованом левом комором уз пад *EF*, и обрнуто уколико нема ремоделовања⁹⁰.

1.3.2 Процена дијастолне функције леве коморе

Дијастолна функција леве коморе представља способност леве коморе да се активно релаксира након контракција и пасивно шири током пуњења. Заједно са систолном дисфункцијом дијастолна дисфункција је важан аспект у ремоделовању леве

коморе. Дијастолна дисфункција има кључну улогу у патофизиологији срчане слабости, без обзира на очувану или снижену систолну функцију. У АИМ оштећење дијастолне функције настаје због

- поремећаја активне релаксације и пасивног пуњења леве коморе
- електромеханичке асинхроније⁹¹

Комбиновани ефекат оштећења релаксације и повећања пасивне крутости, последично доводи до повећања притиска пуњења леве коморе што је показатељ оштећене дијастолне функције леве коморе и као такав је удружен са повећаним морталитетом. АИМ доводи до оштећења комплијансе стварањем интерстицијалног едема и фиброзе. Услед смањене систолне функције леве коморе долази до повећања *ESVLK*⁹².

У раној фази, инфарктно ткиво је едематозно, са ћелијском инфилтрацијом, што узрокује смањену растегљивост. Коморска крутост је повећана што доводи до повећаног притиска леве преткоморе, повећавајући брзину раног пуњења леве коморе и скраћење децелерацијског времена⁹³. Повећано стварање колагена у субакутној фази доводи до дилатације, поремећаја пуњења леве коморе и систолне дисфункције⁹⁴. Након неколико недеља комплијанса се поново смањује, а са настанком ожиљка комора се дилатира, а децелерацијско време се продужава⁹⁵.

Најважнији аспекти ремоделовања су појава ожиљка који повећава крутост миокарда, и хипертрофија у неинфарктном миокарду која изазива успорену релаксацију. На притисак пуњења ЛК утиче и притисак на зид који се повећава како се комора дилатира⁹⁶. Ако пацијенти који су раније имали срчани удар (имају ремоделовану ЛК), а имају и ИБС у неинфарктној регији, појава исхемије у неинфарктом миокарду доводи до успорене релаксације. Током физичког опетерећења развијају дијастолну дисфункцију по типу абнормалне релаксације услед значајне стенозе на неинфарктној артерији⁹⁷. Код пацијената са АИМ предњег и латералног зида може доћи до појаве крутости миокарда и $E/A > 2$, скраћења децелерацијског времена (рестриктивни тип пуњења). Отварањем инфарктне артерије, рестриктивни тип пуњења након 6 месеци може прећи у псеудонормални⁹³. Код пацијената са великим зонама срчаног удара без реперфузионе терапије, услед губитка великог броја кардиомиоцита и повећаног притиска леве преткоморе ради одржавања минутног волумена, може доћи до дилатације ЛК због великог притиска ЛК. Након годину дана од АИМ, најчешће долази до смањења А таласа

због асинхроније релаксације у уздужном пресеку ЛК^{97,98}. Други важан предиктор дилатације коморе је опоравак инфарктне зоне. Наиме, након 24 сата, коморска крутост се може повећати али и враћати у нормално стање. Утицај на дијастолну функцију имају и многа друга стања, између осталих и артеријска хипертензија и дијабетес мелитус. Постојање дијастолне дисфункције и пре АИМ повећава ризик, те се срчана слабост може јавити и код много мањих АИМ. Дobar показатељ постојања дијастолне дисфункције је повећан волумен леве преткоморе. Брзина и време, мерени Доплер методом (*PW*, *TDI*), одражавају притисак пуњења у моменту мерења, а волумен леве преткоморе представља његов кумулативни ефекат. Зато дилатирана лева преткомора рано након АИМ може представљати снажан предиктор повећаног морталитета⁹⁹.

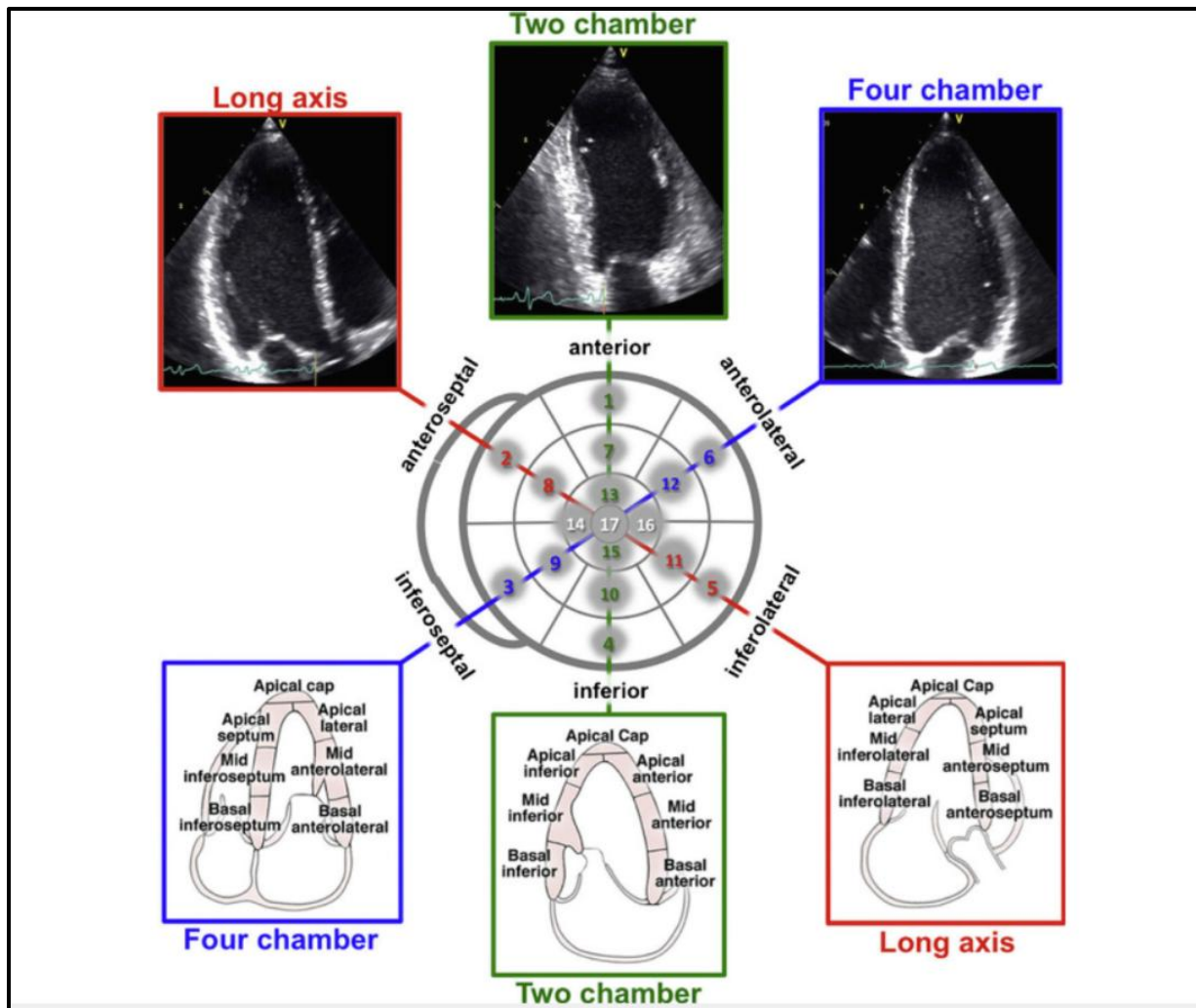
За процену дијастолне функције леве коморе данас је све више у употреби *Tissue Doppler (TDI)* који може помоћи и у идентификацији акутне исхемије миокарда када је глобална функција нормална¹⁰⁰.

1.3.3 Друге предности ехокардиографије у процени функције леве коморе

Ехокардиографија је метод избора у постављању дијагнозе АИМ десне коморе. Веома је битна у искључивању срчане тампонаде што се може превидети у пацијената са АИМ ове локализације. Ехокардиографски знаци су: дилатација десне коморе, систолна дисфункција леве коморе, повећан притисак у десној преткомори, поремећаји кинетике и парадоксни покрети коморског септума, а ова метода је одлична и за откривање компликација. У студији урађеној на 60 пацијената, ако је систолни отклон трикуспидног анулуса (*TAPSE* од енгл. *Tricuspid annular plane systolic excursion*) < 12 cm/s сензитивност и специфичност за инфаркт десне коморе су 81% и 82%, а негативна предиктивна вредност 92%⁸³. Процена пулмоналног артеријског *wedge* притиска (*PCWP*) и срчаног индекса је веома битна због титрирања терапије. Индиректним ехокардиографским мерењем ако је *EF* < 35% и митрално време децелерације <120 msec, то указује да је *PCWP* >20 mmHg. Још бољу предиктивну вредност има децелерацијско време дијастолне компоненте утока пулмоналних вена. Ако је ово време <160 msec, са сензитивношћу 97% и специфичношћу 96%, можемо рећи да је *PCWP* ≥ 18 mmHg. Систолна фракција

пулмоналног утока <45% високо корелише са *PCWP* >18 mmHg. Вредност систолног притиска плућне артерије се може одредити индиректно ехокардиографски преко протока над трикуспидном валвулом и Бернулијевом једначином. Повећане вредности овог притиска у пацијената са АИМ идентификују пацијенте са повећаним ризиком од морталитета⁸³.

У стању некомплицантне леве коморе, лева преткомора представља компензаторни механизам код смањеног раног дијастолног пуњења. Значај преткоморске контракције на пуњење леве коморе се мења спрам животне старости пацијента. Код младих, релаксација је брза и 95% пуњење леве коморе се одвија током ране фазе. У средњем животном добу, релаксација леве коморе је спорија, рано дијастолно пуњење се смањује и допринос преткоморске контракције у пуњењу леве коморе је око 30%. Код особа > 65 година, релаксација леве коморе се и даље смањује са учешћем преткоморске контракције у пуњењу леве коморе око 50%. Зато се код особа старије животне доби, саветује агресивнији став у лечењу атријалне фибрилације, како би се нормализовао ударни и мунутни волумен¹⁰¹.

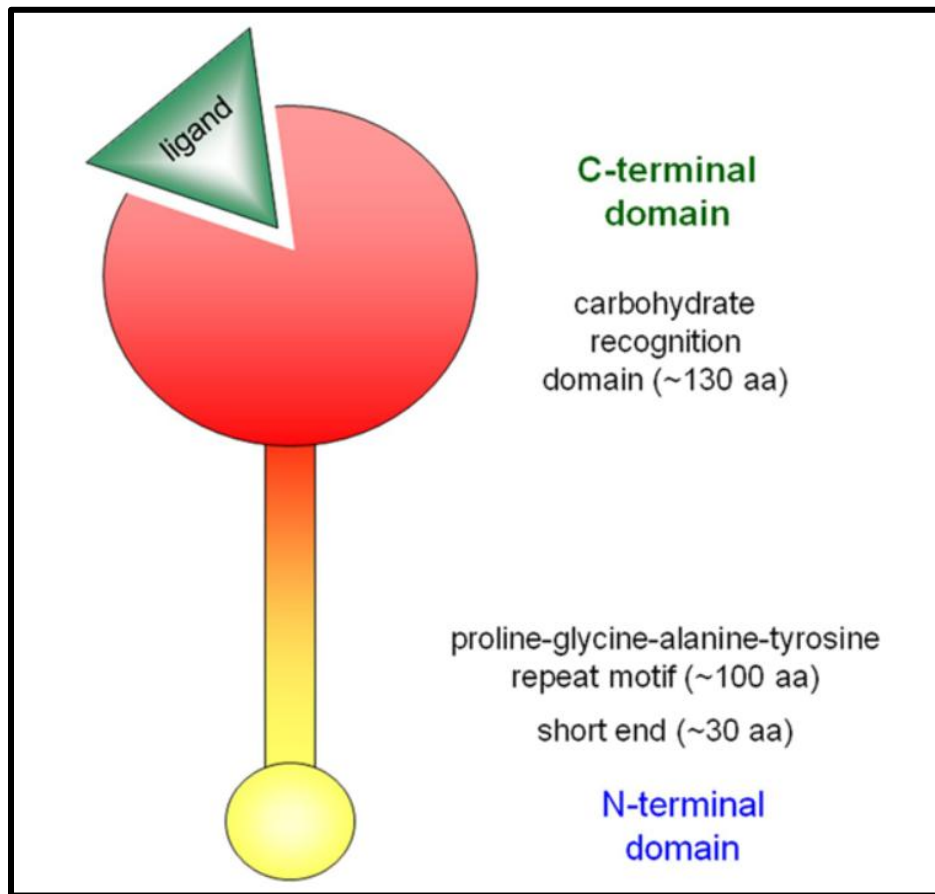


Слика 3: Процена WMSI

Преузето од Kinno M, Nagpal P, Horgan S, Waller AH. *Curr Cardiol Rep.* 2017 Jan;19(1):6¹⁰².

1.4 Галектин-3

Галектин-3, активни учесник у процесу миокардног ремоделовања након АИМ, припада породици лектина са бета галактозид везујућим крајевима (слика 4.)¹⁰³.

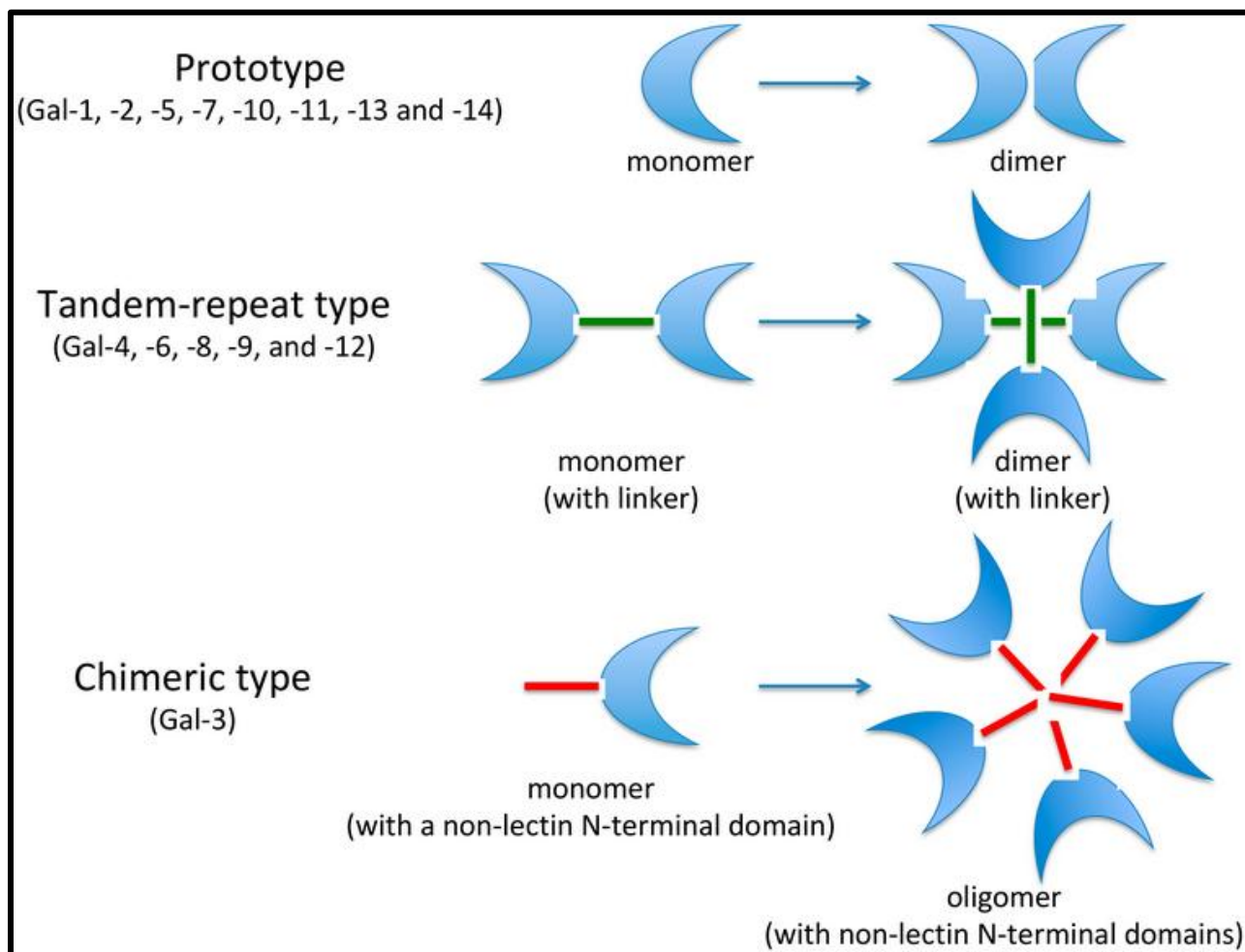


Слика 4. Структура галектина-3

Преузето од *Pugliese et al. Glycobiology. 2014;25(2):136-150*¹⁰⁴

По хемијској структури сви галектини се деле на три типа:

- прототип са једним карбохидратним препознавајућим регионом
- тандем галектини са два карбохидратна препознавајућа региона
- химера тип са једним карбохидратним препознавајућим регионом повезаним за дуги флексибилни Н регион (слика 5.)^{105, 106}.



Слика 5. Типови галектина

Преузето од [Sciacchitano S et al. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19\(2\), 379¹⁰⁷](#)

Од 15 до сада идентификованих галектина, једино галектин-3 припада химера типу. Н терминални крај је неопходан за мултимеризацију, осетљив је на протеолизу ММП и учествује у интеракцији са другим интрацелуларним протеинима. Ц терминални карбохидратни крај је одговоран за интеракције са гликокоњугатима.

Укључен је у низ физиолошких и патофизиолошких процеса, као што су раст ћелија, ангиогенеза, канцерогенеза и инфламација. Има кључну улогу у покретању инфламације у акутним и хроничним болестима, аутоимуним процесима, атеросклерози, срчаној инсуфицијенцији, шећерној болести, зарастању рана. Галектин-3 није само

покретач процеса атеросклерозе, већ има улогу и у дестабилизацији атеросклеротског плака. Овај маркер изазива васкуларну инфламацију изазивајући миграцију моноцита у зид крвног суда, а његовом фармаколошком инхибицијом долази до регресије развоја плака¹⁰⁸.

Посредник је профибротских путева и потенцијални биомаркер негативног срчаног ремоделовања. Експонира се у активираним макрофагима и индукује срчане фибробласте да пролиферишу колаген тип 1 у миокарду¹⁰⁹. Галектин-3 је у хуманом геному локализован на хромозому 14, локус q 21-22¹⁰³.

Први пут је идентификован као макрофагни суб-популацијски специфични маркер (*Mac2* антиген), дистрибуиран у цитосолу, екстраћелијском простору и мембранским фракцијама ових ћелија. Раније је био познат као и као *IgE* везујући протеин, *L-29* и *CBP30*. Анализа *eBP* је открила два важна конститутивна домена који носе потенцијалне локације за препознавање колагеназе. Интеракцију *L-29* са ламинином су објавили *Masa et al.*, док се у експериментима са екстрактима бубрежних ћелија за њега често користило име везујући угљенохидратни протеин-30 (*CBP 30*)¹¹⁰. Секретује се на површини ћелије и биолошке течности. Различите локализације галектина-3 доприносе различитим функцијама.

Интрацелуларни: предоминантно је локализован у цитоплазми и једру. Овај молекул комуницира са различитим лигандима унутар ћелије, а одговоран је за ћелијско преживљавање. Потенцијалне интрацелуларне везивне компоненте укључују анти-апоптотичке молекуле као што су *Bcl-2* и молекули сигнализације као што су *Gemin 4* и *β -katenin*. Интрацелуларно везивање се обично јавља путем протеин-протеин интеракција, без протеин- угљени хидрати интеракције. Међутим, у *in vitro* експериментима, одређене протеин-протеин интеракције могу бити инхибиране лактозом. У једру изазива дељење *pre-mRNA* и регулише транскрипцију гена¹¹⁰. Цитоплазматски галектин-3 у малигним ћелијама је повезан са агресивним фенотипом, супротно од једарног галектина 3¹¹¹

Екстрацелуларни: може бити локализован на површини ћелије и у екстраћелијском матриксу. Галектин-3 локализован на површини ћелије је одговоран за интеракције међу ћелијама, укључујући оне између епителних ћелија и екстраћелијског матрикса. Ако је локализован у екстраћелијском матриксу, учествује у интеракцијама са различитим гликолизаним матриксним везним супстанцама као што су ламинин, тенасцин и

фибронектин. Екстраћелијско везивање галектина-3 се обично јавља кроз интеракције протеини-угљени хидрати што резултује у лектин-сахаридним везама, које обично инхибира лактоза¹¹⁰

Галектин-3 синтетишу слободни рибозоми у цитоплазми, а секретују ћелије процесом ектоцитозе који је независтан од класичног секреторног пута преко ендоплазматског ретикулума и Голџијевог апарата. Н терминални крај овог молекула од 89–96 места се састоји од 8 аминокислелина (*Tyr-Pro-Ser-Ala-Pro-Gly-Ala-Tyr*) које су одговорне за секрецију галектина-3. Имунохистохемијске анализе су показале да је иницијални корак у секрецији галектина-3 његова акумулација на цитоплазматској страни плазма мембране¹¹².

Галектин-3 је стабилан биомаркер, који није повезан са годинама старости, полом или индексом телесне тежине, нема циркардијалног ритма у лучењу, а значајно се повећава при физичком напору и враћа на базалне вредности 1-3 сата након физичке активности^{113,114,115}. Продукују га макрофаги и фибробласти и висок ниво овог биомаркера корелира са бројем ових ћелија и депозицијом екстраћелијског матрикса. У атеросклеротском плаку, обично је локализован у макрофагима и пенастим ћелијама, ретко у глаткомишићним ћелијама. *mRNA* галектина-3 можемо наћи у узнапредовалим атеросклеротским плаковима крвних судова екстремитета, аорте и каротида¹¹². Повишен је одмах након АИМ, и значајно пада у прва 24 сата пропорционално протеклом времену од реперфузије, па су вредности овог маркера значајно ниже у пацијената са раном у односу на пацијенте са касном реперфузијом. Према досадашњим истраживањима, пацијенти старије животне доби, женског пола, са високим вредностима галектина-3 и проБНП-а на пријему, су ризична група за ремоделовање леве коморе након срчаног удара. Како резултати бројних експерименталних студија показују, овај важан медијатор локалне инфламације и фиброзе у раној фази инфаркта миокарда доприноси репаративном процесу у инфарктној регији, и на тај начин одржању вентрикуларне геометрије и функције у првих неколико дана након АИМ. Међутим, хронична активација и фиброза у дужем временском периоду уз висок ниво галектина-3, указује на неповољан ток и прогресију миокардног ремоделовања. Усходна регулација миокардне експресије галектина-3 потврђена је на нивоу информационе *RNA* као и на протеинском нивоу. Вредности овог маркера корелишу са ММП-3 и моноцитним хемоатрактантом протеином-

1 који су такође укључени у ремоделовање леве коморе. У складу са експерименталним студијама су и резултати бројних клиничких испитивања у којима је потврђен предиктивни значај овог биомаркера код пацијената са хроничном срчаном слабошћу, акутном декомпензацијом и новонасталом миокардном дисфункцијом. Са друге стране, примена антагониста минералкортикоидног рецептора код пацијената са АИМ има кардиопротективни ефекат, смањујући ниво галектина-3 што резултује мањом експресијом маркера инфламације и фиброзе. Високе вредности галектина-3 у пацијената са исхемијском болешћу срца корелишу са већим КВС морталитетом¹⁰⁸.

Галектин-3 је различито заступљен у зависности од врсте ткива, али се заступљеност може мењати у условима повреде ткива или стреса. Прекомерна експресија и секреција галектина-3 је повезана са неколико болести и интензивно се истражује у контексту фиброзе, срчане инсуфицијенције, атеросклерозе и дијабетес мелитуса. Мономерни (екстраћелијски) галектин-3 се обично подвргава даљој активацији што значајно проширује спектар биолошке активности углавном модификацијом својих својстава везивања угљених хидрата. Изгледа да су само-интеракције овог протеина кључна улога у регулисању екстраћелијских активности овог протеина. Међутим, постоје ограничени и контроверзни подаци о укљученим механизмима¹¹⁰.

У студији *de Boer* и сарадника, показано је да је галектин-3 укључен у фиброзу и запаљење и има значајну улогу у срчаној инсуфицијенцији, бубрежној болести, гојазности и карциному. Студија је обухватила је 7.968 испитаника са средњим временом праћења од приближно 10 година. Утврђен је прогностички значај за све узроке, КВС болести и смртност од карцинома¹¹⁶.

У раду *Weir i sar.* 2013. године, закључено је да је галектин-3 биомаркер повезан са запаљењем и фиброзом која предвиђа неповољан исход и односи се на биомаркере екстраћелијског матричног промета код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, нарочито када је систолна функција леве коморе очувана¹¹⁷.

Коронарна болест срца је битан етиолошки фактор срчане инсуфицијенције⁷⁷. Галектин-3 је добро испитан у пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, али је мање позната веза између галектина 3 и коронарне болести срца. Једна од новијих студија је показала да галектин 3 може бити предиктиван фактор за КВС морталитет¹¹⁸. Веза између циркулишућег и ткивног галектина-3 није испитана у пацијената са АИМ, али таква веза

није потврђена у пацијената са хипертензивним срцем. Међутим, постоје нерешена питања везана за галектин-3 и АИМ, посебно за акутну фазу. Зарастање трансмуралног инфаркта миокарда укључује инфламацију и последично формирање ожиљка на терену некротичног миокарда. Даље, губитак контрактилне снаге може изазвати негативно ремоделовање, са фиброзним променама не само у некротичној, већ и у неинфарктој регији¹¹⁹. Према подацима студије која је урађена 2013. године у пацијената са АИМ, концентрације галектина-3 су биле позитивно и значајно повезане са неким биомаркерима као што су ММП 3, моноцитни хемоатрактантни протеин-1 и интерлеукин 8, али не и са ремоделовањем леве коморе¹¹⁷. Студија урађена 2016. године, је показала да је галектин-3 повишен у пацијената са АИМ у поређењу са здравим испитаницима. У акутној фази није нађена веза са *ESVLK* и *EDVLK*, величином инфарктне зоне, нити постоје промене у вредности галектина-3 у акутној фази као ни током прве године. Насупрот томе, вредности галектина-3 умерено корелишу са величином инфаркта и ремоделовањем ЛК код старих инфаркта¹²⁰. Галектин-3 мерен у току хоспитализације у пацијената са АИМ може бити користан у предикцији ремоделовања леве коморе у пацијената који имају АИМ предњег зида, а третирани су примарном перкутаном интервенцијом¹²¹.

Међутим, свега неколико студија је испитивало његове ефекте на ремоделовање леве коморе након АИМ. Сазнање да галектин-3 има предиктивни значај на развој миокардне дисфункције након АИМ, као и да примена антагониста минералкортикоидног рецептора смањује његов ниво, иницирало је ову студију која обухвата пацијенте са првим АИМ без клинички евидентне срчане инсуфицијенције, са циљем да се, поштујући строге критеријуме искључивања, евентуално потврди корелација нивоа галектина-3 и ризика миокардног ремоделовања и отвори могућност његове превенције¹⁰⁸. Галектин -3 би могао бити терапијска мета за превенцију развоја срчане инсуфицијенције у пацијената са АИМ.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1 Циљеви

2.1.1. Да се утврди да ли постоји разлика у концентрацији галектина-3 између групе пацијената са АИМ и стабилном ангином пекторис

2.1.2. Испитати повезаност галектина - 3 и тежине коронарне болести (једносудовна, двосудовна или тросудовна болест)

2.1.3. Испитати демографске и клиничке факторе – детерминате нивоа галектина-3 у крви

2.1.4. Да се нађе корелација између серумских концентрација галектина-3 и ехокардиографских знакова ремоделовања леве коморе 30 дана и 6 месеци након АИМ

2.1.5. Да се нађе корелација између међусобних серумских концентрација галектина - 3

2.1.6. Одредити граничну вредност галектина- 3 („*cut off*“) за негативно ремоделовање леве коморе

2.1.7. Испитати повезаност галектина- 3 и клиничког исхода:

- „*composite endpoint*“ (смртни исход, хоспитализација због акутне срчане слабости, инфаркта миокарда, малигних поремећаја срчаног ритма, цереброваскуларног инzulта)

2.2 Хипотезе

2.2.1. Постоји корелација између серумских концентарција галектина-3 и ехокардиографских знакова ране фиброзе и ремоделовања код пацијената са АИМ и очуваном глобалном контрактилном функцијом ЛК

2.2.2. Постоји разлика у концентрацији галектина-3 између групе пацијента са АИМ и стабилном ангином пекторис

2.2.2. Концентрација галектина-3 је већа у пацијената са тросудовном болешћу срца

2.2.3. Постоје демографски и клинички фактори – детерминате нивоа галектина-3 у крви

2.2.4. Постоји корелација између серумских концентрација галектина-3 и ехокардиографских знакова ремоделовања леве коморе 30 дана и 6 месеци након АИМ

2.2.5. Постоји корелација између међусобних серумских концентрација галектина - 3

2.1.6. Постоји гранична вредност галектина- 3 („*cut off*“) за негативно ремоделовање леве коморе

2.1.7. Галектин- 3 утиче на клиничке исходе

- „*composite endpoint*“ (смртни исход, хоспитализација због акутне срчане слабости, инфаркта миокарда, малигних поремећаја срчаног ритма, цереброваскуларног инzulта)

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Испитаници

3.1.1 Студијска популација

Испитивањем је обухваћено 86 пацијената хоспитализованих на Клиникама за кардиологију КЦ Крагујевац и КЦ Ниш са дијагнозом првог АИМ или стабилном ангином пекторис, којима је индикована катетеризација срца, а који имају укључујуће, а немају искључујуће критеријуме. Пацијентима је објашњен начин учествовања у студији и дато им је довољно времена да размисле о учешћу. Они пацијенти који су дали писмену сагласност за учешће у студији укључени су у исту. Све пацијенте смо поделили у две групе:

- Пацијенти са АИМ
- Пацијенти са стабилном ангином пекторис

Укључујући критеријуми: одрасле особе оба пола, старости од 18 до 75 година који добровољно пристану да учествују у студији са постављеном дијагнозом АИМ или стабилне ангине пекторис и немају искључујуће критеријуме.

Искључујући критеријуми:

- миокардна дисфункција
- малигнитет
- системске запаљенске болести
- значајно нарушена бубрежна функција: ЈГФ < 30мл/мин
- старост > 75 година
- труднице и дојиље
- особе које одбију да учествују у студији
- ако постоји било који други објективни разлог који спречава или отежава учешће у студији

3.1.2 Узорковање студијске популације

Узорковање болесника је обављено почевши од 2017. године, из целокупне популације пацијената који су хоспитализовани на Клиникама за кардиологију КЦ Крагујевац и КЦ Ниш који испуњавају укључујуће критеријуме до броја пацијената предвиђених истраживањем. Сваки такав пацијент је прегледан од стране истраживача, сукцесивно, ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума. Пацијенти који су задовољили критеријуме су укључени у студију.

3.2 План студије

Након укључивања испитаника у студију, за пацијенте са АИМ

- **првог студијског дана**, односно дана болесниковог пријема, су утврђене базалне вредности студијских варијабли и обављен комплетан клинички преглед пацијента:
 - демографски подаци (године старости, пол)
 - анамнестички подаци о садшњој болести (бол у грудима, трајање и квалитет)
 - комплетан физикални преглед, телесна тежина, телесна висина, *BMI*
 - испитано је постојање фактора ризика за КВС болести (подаци о пушачком статусу, дијабетес мелитусу, артеријској хипертензији, хиперлипидемији, претходном атаку цереброваскуларне болести, хередитету)
 - стандардне лабораторијске анализе предвиђене протоколом за пацијенте са АИМ 24 сата од појаве бола (креатин киназа МБ, тропонин *I*, проБНП)
 - маркери инфламације (леукоцити, Ц-реактивни протеин)
 - друге анализе (уреа, креатинин, клиренс креатинина, број еритроцита, тромбоцита, липидни профил, гликемија на пријему, натријум, калијум)
 - ехокардиографски преглед и све варијабле предвиђене истраживањем

- у прва 24 сата од појаве бола у грудима урађена је катетеризација срца и том приликом узето по 3мл крви из коронарног синуса, корена аорте, феморалне (радијалне) артерије и вене ради одређивања концентрације галектина-3
- **Друга студијска визита** је обављена након 5 дана када је узето
 - по 3 мл крви из радијалне артерије и кубиталне вене ради одређивања концентрације галектина-3
- **Трећа студијска визита** је обављена након 30 дана, када је
 - узето 3 мл периферне крви из кубиталне вене ради одређивања концентрације серумског галактина-3
 - урађен ехокардиографски преглед
- **Четврта студијска визита** је обављена након 180 дана, када је урађен
 - ехокардиографски преглед

Након тога пацијенти су завршавали учешће у студији.

Контролну групу пацијената чинили су пацијенти са стабилном формом ангине пекторис који су хоспитализовани ради извођења елективне коронарне ангиографије без претходног срчаног удара, са очуваном ејекцијом фракцијом леве коморе и њима је одрађена прва студијска визита.

3.3 Варијабле истраживања

- Зависне:
 - Ехокардиографски параметри првог, 30-ог и 180-ог дана: *EDVLK*, *ESVLK*, *EF* - *area lenth metodom*, регионални скор кинетике зидова ЛК (*WMST*); димензије леве преткоморе; *E/A*, *E/e'*
 - Маркери миокардне некрозе (креатин киназа - МБ, тропонин И) и про-БНП првог дана хоспитализације 24 сата од појаве бола у грудима, који се рутински одређују у клиничком раду

- Независне:
 - Концентрација галектина-3 из радијалне артерије првог и петог и кубиталне вене првог, петог и 30-ог дана
 - Концентрације галектина-3 из коронарног синуса и корена аорте првог дана

3.4 Прорачун величине студијског узорка

За прорачун величине студијског узорка је коришћен Студентов Т тест, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2), са односом испитаника 1:4 уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (*Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods 2007; 39: 175-91.*) при чему је одређен узорак на 86 пацијената (62 пацијената са АИМ и 24 пацијената са стабилном ангином пекторис – контрола).

3.5. Лабораторијске анализе

3.5.1 Одређивање концентрације галектина-3

Концентрација серумског галектина-3 мерене су 1 и 5 дана хоспитализације, и 30 дана касније.

- Првог дана хоспитализације је узето по 3 мл крви из коронарног синуса, аортног корена, феморалне артерије и вене
- Петог дана хоспитализације је узето по 3 мл крви из радијалне артерије и кубиталне вене
- 30 дана након АИМ је узето 3 мл периферне крви из кубиталне вене

Вредности галектина-3 су одређиване у Лабораторији за биомедицинска истраживања, Медицински факултет Ниш. Мерење концентрације галектина-3 је вршено ензимском имунолошком (*ELISA*) методом (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) -

BG Medicine galactin-3 assay (BGM, Inc., Waltham, MA, USA). Крв узета од пацијената одстоји 30 минута након чега се центрифугира 15мин/1000обртаја. Одвоји се серум (или плазма код епрувета са ЕДТА) и заледи на -20 степени.

Квантитативна сендвич ензимска имуноесеј техника: Први корак је да се дода 100 микролитара *Assay Diluent RDIW* у отворе плејта. Након тога, додајемо 50 микролитара стандарда и узорка. Аспирира се сваки отвор и испира са *Wash Buffer (400µl)* три пута. Адекватно уклањање течности у сваком кораку је веома битно због добре перформансе. Након последњег испирања окрене се плејт и лупа о чисти убрус. Дода се 200 микролитара хуманог галектин 3 коњугата у сваку ћелију. Покрије се траком и инкубира 2 сата на собној температури. Понови се испирање. Дода се 200 мл раствора субстрата у сваку ћелију инкубира 30 минута на собној температури заштићено од светлости. Дода се 50 микролитара раствора за заустављање у сваку ћелију. Боја у ћелији треба да се промени од плаве у жуту. Одређена је оптичка густина у року од 30 минута користећи читач микроплејта подешен на 450 нанометара (може се подесити и на 570).

Претходно је микроплејт премазан моноклонским антителима. Стандарди и узроци се пипетирају у отворе где се галектин-3 везује за антитело. Након испирања неvezаних супстанци, додаје се поликлонално антитело специфично за галектин-3. Поново се испира и додаје субстрат и развија се боја пропорционална везаној количини галектина-3 у првом кораку. Стопира се даље пребојавање и мери се интензитет боје.

3.5.2 Одређивање стандардних лабораторијских анализа предвиђених за пацијенте са АИМ у прва 24 сата од појаве бола у грудима

- **Креатин киназе МБ:** За квантитативно одређивање изоензима креатин киназе МБ у серуму користили смо ензимски имуноинхибициони тест на *Olimpus* анализаторима.
- **Тропонин I:** За одређивање тропонина I из хуманог серума користили смо имуноесеј сендвич технику са финалном флуоросцентном детекцијом (*ELFA* техника).

- **Про-БНП:** За одређивање концентрације про-БНП користили смо имуноесеј сендвич технику са финалном флуоросцентном детекцијом (*ELFA* техника).

3.5.3 Маркери инфламације

- **Леукоцити:** бројени су *Coulter* принципом, методом импеданце на хематолошком бројачу LH780 од произвођача *Beckman Coulter, USA*.
- **Ц-реактивни протеин:** Коришћен је имунотурбидиметријски тест за квантитативно одређивање ЦРП у хуманом серуму и плазми на *Olimpus* анализатору. Постоје 3 врсте клиничких метода за одређивање ЦРП у серуму (квалитативне, квантитативне и семиквантитативне). Све три врсте се темеље на способности ЦРП да се веже за различите биолошке лиганде стварајући ЦРП лиганд комплексе. Када се реагенс који садржи анти-хумана ЦРП антитела дода у узорак серума који садржи ЦРП, ЦРП се веже за антитела формирајући инсолубилни ЦРП- лиганд комплекс који се таложи, што се може визуализовати и мерити.

3.5.4 Одређивање осталих анализа

- **Хемоглобин:** Одређивање смо вршили на апарату *Coulter Counter AcTdiff*. Примењује се литички реагенс који разграђује хемоглобин у пигмент. Абсорбована количина пигмента сразмерна је концентрацији хемоглобина у крви.
- **Уреа:** За одређивање концентрације уреје користили смо уреа реагенс уз *Synchron LXDXC 600/800 sistemi Synchron Systems Multi Calibrator*. Уреу смо одређивали ензимском кинетичком методом. У реакцији уреу хидролизује уреаза до амонијака и угљен диоксида. Глутамат дехидрогеназа катализује реакцију амонијака и алфа кето глутарата до глутамата са пратећом оксидацијом редукованог *NADH* до *NAD*. *Synchron sistem* аутоматски разблажује узорке у односу 1:100 и контролише промену у абсорбанци на 340nm, која је директно пропорционална концентрацији уреје у узорку.

- **Креатинин:** За квантитативно одређивање концентрације креатинина користили смо *CREA* реагенс уз *Unicel 600/800 sistem i Synchron Systems Multi Calibrator*. Креатинин смо одређивали *Jaffe-ovom* методом. Креатинин реагује са пикратом у алкалном раствору и формира се креатинин-пикрат комплекс. Систем аутоматски прави пропорцију узорака и реагенса (1:11) и прати промену у апсорбанци на 520 nm која је директно пропорционална концентрацији креатинина у узорку.
- **Клиренс ендогеног креатинина (C_{Cr}):** Клиренс ендогеног креатинина ($\mu\text{mol/L}$) смо одређивали према *Cockcroft-Gault-ovoj formuli*
- **Гликемија:** За одређивање гликемије користили смо *Synchron CX Delta* системи и калибратори. Вредност се одређује методом праћења оксигенације користећи оксиген електроде. Тачна запремина (10 микролитара) се убацује у реакциону чашицу која садржи раствор глукоза оксидазе, са односом 1: 100 у корист реагенса. Пик степена кисеоника је директно пропорционалан концентрацији гликемије у узорку.
- **Липидни профил:**
 - **Холестерол** – користили смо *chol* реагенс методом у завршној тачки током времена. У реакцији холестерол естераза хидролизује холестерол естре до слободног холестерола и масних киселина. Слободан холестерол се оксидује у холестен-3-он и водоник пероксид дејством холестерол оксидазе. Пероксидаза катализује реакцију водоник пероксида са 4-1 аминоквинулинском и фенолом и стварање обојеног хинонимског производа. *Synchron* систем аутоматски прави пропорцију узорака и реагенса (1:100). Систем прати промене у апсорбанци на 520nm, која је директно пропорционална концентрацији *chol* у узорку и користи се за израчунавање и изражавање концентрације *chol*.
 - **Триглицериди** – *triglycerides GPO* реагенс се користи за мерење концентрације триглицерида временском методом завршне тачке. Триглицериди у узорку хидролизују до глицерола и слободних масних киселина деловањем липазе. Секвенца од три везана ензимска корака коришћењем глицерол киназе, глицерофосфат оксидазе и *horseradish* пероксидазе изазива оксидативно везивање *DHBS* са 4-аминоквинулинском да би се градила црвена квионемин боја. Систем прати промене у апсорбанци на 520nm, која је директно пропорционална концентрацији реагенса у узорку и

користи се од стране система за израчунавање и изражавање концентрације триглицерида.

- ХДЛ - одређивање се врши преципитационим методом где се након преципитације и центрифугирања квантитативно одређује ХДЛ холестерол.
- ЛДЛ - одређивање се врши *Friedwald-ovom* формулом: укупан холестерол - ХДЛ - триглицериди/2.2

3.6 Електрокардиограм

Сваком пацијенту урађен је стандарни електрокардиограм одмах по пријему на 12 каналном ЕКГ апарату, при чему је извршена подела на *STEMI* и *NSTEMI*. Одређена је :

- срчана фреквенца
- локализација АИМ
- друге абнормалности ЕКГ: блок леве гране *Hissovog* снопа, блок десне гране *Hissovog* снопа, атриовентрикуларни блокови, апсолутна аритмија, нодални ритам, коморске екстрасистоле, коморска фибрилација, постојање *Q* зупца.

3.7 Ултразвучни преглед срца

Ултразвучна дијагностика је заснована на краткотрајном слању ултразвучних таласа одређене фреквенце према ткиву које се испитује. Одаслани таласи пролазе кроз ткива различитом брзином, неки се распрше, а неки се одбију. Одбијене таласе прихвата детектор сонде. Сигнал се приказује као видеосигнал на скали, различитог интензитета светла, складно амплитуди сигнала. Трансторакални ехокардиографски преглед се изводи постављањем мултифреквентне сонде на ехокардиографске прозоре из којих се најбоље приказују срчане структуре. Сва мерења и израчунавања су рађена према препорукама Америчког и Европског удружења за ехокардиографију (*American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*).

Постинфарктно ремоделовање леве коморе је у нашој студији дефинисано као пораст *ESVLK* >20%, шест месеци након АИМ. У нашој студији, ехокардиографски преглед је рађен првог дана хоспитализације, 1 и 6 месеци касније. Праћени су параметри на основу којих би се одредили пацијенти са ремоделованом левом комором, за које се предвиђа да би имали прогностичку улогу у ремоделовању леве коморе 6 месеци касније. Одређивани су: *EDVLK*, *ESVLK*, *EFLK*, *WMSI*, димензије леве преткоморе, *E/A*, *E/e'*.

3.7.1 Ехокардиографска процена систолне дисфункције леве коморе у АИМ

Најбитнији параметар систолне функције је контрактилност њених сегмената која је абнормална (енгл. "*wall motion abnormalities*") код пацијената који имају исхемијску болест срца. Процена систолне функције може бити регионална и глобална и има не само дијагностички већ и прогностички значај¹²². Глобалну процену смо вршили одређивањем следећих параметара: *ESVLK*, *EFLK*; а регионалну одређивањем скорa регионалне покретљивости – *WMSI*.

За глобалну процену систолне функције данас се широко користи дводимензиона ехокардиографија једноставним мерењем систолног и дијастолног волумена леве коморе, уз помоћ модификоване *Simpson* - ове формуле¹²³. Геометрија леве коморе има облик метка и то се најбоље види у апикалним пресецима. У попречним парастерналним пресецима, облик је правилан, кружни, док је у лонгитудиналном парастерналном пресеку благо конкаван. Поремећаји кинетике који се одражавају на глобалну кинетику се најбоље уочавају у дводиомензионалним апикалним пресецима. Промене које се дешавају током ремоделовања леве коморе доводе до промене облика који постаје сферичан.

За процену регионалне систолне функције користи се *WMSI*. Контрактилност миокарда се процењује из неколико апикалних пресека (четворо-шупљинског, трошупљинског и двошупљинског), уздужног парастерналног и попречног пресека. Визуализују се сви зидови леве коморе. Нормална контрактилност се огледа у померању ендокарда у унутрашњост шупљине леве коморе, тј. повећава се дебљина зида леве коморе од епикарда ка ендокарду. У исхемичном миокарду долази до смањеног систолног дебљања зида леве коморе. Сегментна контрактилност се описује у 4 нивоа и тако су јој и додељени бројеви који се касније сабирају у укупном збиру и деле са укупним бројем

сегментата -17: нормалан покретљивост (1), хипокинезија (2), акинезија (3), дискинезија (4).

Тродимензионална (3D) и четвородимензионална (4D) ехокардиографија су потиснуле све недостатке дводимензионалне ехокардиографије у процени глобалне и регионалне систолне функције леве коморе, те се као таква приближила НМР.

3.4.2 Ехокардиографска процена дијастолне дисфункције леве коморе у АИМ

Процена дијастолне дисфункције леве коморе је одавно ушла у клиничку праксу и неизоставна је ставка код болесника са ИБС. Од анатомских параметара за процену дијастолне дисфункције треба поменути *EDV/LV*, волумен леве преткоморе у систоли (*LAVs*), индексирани према *BSA* (*EDV/LVI*, *LAVIs*). Највећу клиничку примену има евалуација митралног протока и протока плућних вена (*PW*). Иако је појавом TDI занемарена улога утока плућних вена још увек има значај. Прати се однос *S/D* (*S* – систолна компонента плућног утока и *D*- дијастолна компонента плућног утока) и нормална вредност је 1.3-1.5. Са повећањем крутости и смањењем растегљивости непотпуно је пражњење леве преткоморе што доводи до смањења односа *S/D*. Појава ткивног доплера (енгл. "*Tissue Doppler Imaging*"-а (*TDI*)) направила је праву револуцију у ехокардиографији, јер се мере брзине покрета ткива: латералног и септалног митралног анулуса у току брзе фазе пуњења (*E'*) и касне преткоморске фазе пуњења. Однос брзина *E/E'a* показује корелацију са притиском пуњења леве коморе, тј. плућним капиларним притиском (*PCW*).

3.8 Коронарографија

Процедура је изведена у ангиосали Клинике за кардиологију КЦ Крагујевац и КЦ Ниш. Коронарна ангиографија или коронарографија (од грч. *Angeion* - крвни суд и *graphein*—записати) је инвазивна дијагностичка процедура у којој се под контролом рендгена (флуороскопија) уз убризгавање хидросолубилног контрастног средства кроз катетере, који се уводе у крвни суд, исти снимају. Овако добијени запис крвних судова зове се ангиограм.

Метода се изводи прављењем малог реза на кожи у пределу препоне где је омогућен приступ феморалној артерији. У феморалну или радијалну артерију се након пунктирања артерије поставља уводник, а кроз њега специјална метална флексибилна жица која служи као водич катетеру који се навлачи преко ње и канулира коронарну артерију. Након канулације коронарне артерије кроз катетер се убризгава контрастно средство и праве се ангиограми из више пројекција. Коронарографски налаз се тумачи као једносудовна, двосудовна и тросудовна болест, а поштујући препоруке Европског удружења кардиолога, оператор се одлучује за даљи метод лечења лезија: медикаментна терапија, имплантација стента или аортокоронарни бајпас. Након завршене процедуре уводник који је инцијално постављен у периферну артерију се депласира уз адекватну хемостазу артерије.

3.9 Статистичка обрада података

Статистичка анализа података је урађена уз помоћ Статистичког пакета за социјалне науке (*SPSS verzija 16.0; Čikago, Illinois, SAD*). Нормалност расподеле података је процењена на основу низа дистрибуционих карактеристика (асиметрија, спљоштеност, присуство нетипичних вредности, *Šapiro-Vilkov test*). Вредности добијених података су приказане фреквенцијом или средњом вредношћу са стандардном девијацијом. Подаци који значајно одступају од нормалне дистрибуције су представљени медијаном и интерквartilном разликом. Групе непрекидних променљивих су међусобно поређане параметријским методама (*Studentov t-test, ANOVA*), односно непараметријским *Kruskal-Valisovim* тестом. Јачина везе међу непрекидним променљивим је истраживана *Pirson-ovim* или *Spirman-ovim* тестом корелације, у зависности од нормалности расподеле података. Међусобна веза између пропорција категоријских варијабли је испитивана хи-квадрат тестом са корелацијом непрекидности по *Jejtsu*, или *Fisher-ovim* тестом тачног показатеља вероватноће. Вишеструка регресија (линеарна и бинарна логистичка регресија) је коришћена за израчунавање могућности да се помоћу скупа независних променљивих предвиди вредност једне зависне линеарне, односно категоријске бинарне варијабле. Ниво p вредности $<0,05$ је сматран мером статистичке значајности.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Базалне карактеристике пацијената

Истраживање је обухватило 24 пацијента са дијагнозом стабилне ангине пекторис и 62 пацијента са АИМ. Поделом пацијената са АИМ на групу са *NSTEMI* и *STEMI* добили смо три хомогене групе сличне по полу, пушачким навикама, претходној анамнези о КВС и цереброваскуларним болестима, поремећајима срчаног ритма (атријална фибрилација, атриовентрикуларни блокови, коморска тахикардија/коморска фибрилација).

Разлика је постојала у учесталости артеријске хипертензије која је била најређе заступљена у пацијената са *NSTEMI* ($p < 0.05$) и дислипидемије која је била најзаступљенија у пацијената са стабилном ангином пекторис ($p < 0.005$). Вредности систолног крвног притиска су биле значајно веће у пацијената са *STEMI* у односу на пацијенте са *NSTEMI* ($p < 0.05$) и стабилном ангином пекторис ($p < 0.05$). Пацијенти који су имали *STEMI* брже су стизали у здравствену установу од пацијената са *NSTEMI* (8.10 сати и 15.48 сати, $p < 0.005$). Вредности *proBNP* су биле најниже у пацијената са стабилном ангином пекторис ($p < 0.05$), а највеће у пацијената са *STEMI* ($p < 0.05$), као и вредности ЦРП ($p < 0.01$), а вредност хемоглобина је била највећа у *NSTEMI* пацијената ($p < 0.01$) (Табела 1.).

Табела 1. Базалне карактеристике испитиваних група пацијената

	стабилна ангина	<i>NSTEMI</i>	<i>STEMI</i>	<i>F (p)* or J-T (p)**</i>
Године	64.08±7.56	63.26±10.60	64.34±9.33	0.103 (0.902)*
Пол (мушкарци)	16 (64.0%)	19 (82.6%)	26 (63.4%)	2.850 (0.241) *
Пушење	8 (32.0%)	7 (30.4%)	14 (34.1%)	0.098 (0.952) *
Време од појаве бола		15.48±7.26	8.10±6.92	40.245 (0.000)*
Дужина пушачког стажа	7.40±11.47	7.30±11.77	9.15±13.64	0.437 (0.662)**
Број цигарета дневно	5.80±9.97	7.39±12.14	7.80±11.24	0.296 (0.768)**
Мождани удар	4 (16.0%)	2 (8.7%)	1 (2.4%)	3.971 (0.137) **
Артеријска хипертензија	22 (88.0%)	17 (73.9%)	24 (58.5%)	6.666 (0.036) *

Дислипидемије	17 (68.0%)	9 (39.1%)	11 (26.8%)	10.914 (0.004) *
Шећерна болест	4 (16.66%)	7 (40.43%)	14 (35.89%)	2.184 (0.335) *
AV блок	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)	3.635 (0.162) **
VT/VF	1 (4.0%)	3 (13.0%)	4 (9.8%)	1.252 (0.535) **
Преткоморска фибрил.	5 (20.0%)	0 (0.0%)	5 (12.2%)	4.875 (0.087) *
Телесна тежина	84.20±14.97	83.65±11.41	83.63±13.40	0.016 (0.984)*
Телесна висина	173.72±6.55	174.22±4.90	172.44±5.06	0.889 (0.411)*
Индекс телесне масе	27.70±4.03	27.49±3.32	28.02±3.61	0.168 (0.846)*
Систолни ТА	136.40±23.16	141.74±26.66	121.02±26.38	5.688 (0.005)*
Дијастолни ТА	75.00±12.58	82.48±15.07	70.90±16.36	4.353 (0.016)*
Срчана фреквенца	72.68±15.34	75.39±11.84	73.95±16.90	0.188 (0.829)*
Уреа	6.26±2.42	6.06±1.91	7.32±3.12	1.545 (0.122)**
Креатинин	90.18±20.59	89.10±18.66	98.50±44.88	0.176 (0.860)**
Клиренс креатинина	86.23±25.06	87.87±24.24	82.24±28.22	0.386 (0.681)*
Креатин киназа MB		40.26±49.84	75.55±113.62	3.773 (0.000)**
Тропонин		8.54±16.12	13.86±25.92	6.028 (0.000)**
Pro-BNP	239.3±256.3	983.7±1482.5	2241.4±3442.1	3.939 (0.000)**
Гликемија	7.20±2.37	6.63±2.30	8.05±3.80	0.614 (0.539)**
Холестерол	5.25±1.45	5.77±1.13	5.67±1.34	1.067 (0.348)*
Триглицериди	1.73±1.21	2.25±2.52	2.03±1.07	1.566 (0.117)**
HDL – холестерол	1.24±0.45	1.10±0.27	1.10±0.27	1.602 (0.208)*
LDL – холестерол	3.33±1.13	3.81±1.03	3.56±1.17	1.094 (0.340)*
Број еритроцита	4.52±0.43	4.78±0.48	4.49±0.56	2.642 (0.077)*
Хемоглобин	137.32±14.41	147.30±11.70	131.78±19.82	6.421 (0.003)*
Број леукоцита	10.62±14.60	10.01±2.45	10.77±3.52	0.103 (0.945)**
Број тромбоцита	218.24±52.95	243.22±55.25	241.88±71.30	1.334 (0.269)*
C- реактивни протеин	4.72±7.31	9.54±17.00	19.89±36.37	2.893 (0.004)**

AV - атриовентрикуларни, VT/VF- коморска тахикардија/фибрилација, proBNP - pro натриуретски пептид

Вредности су представљене као *mean* ± *SD* или *median* са интерквartilним рангом (*IQR*) или бројевима (%).
Коришћени су Т тест (нормална дистрибуција, t(p))*; или *Man-Whitney* тест (није нормална дистрибуција; Z (p)), and χ^2 (p) **.

Поређењем ехокардиографских параметара утврдили смо да су у пацијената са стабилном ангином пекторис постојале веће вредности *EDVLK* ($p < 0.05$) у односу на *NSTEMI* и *STEMI* пацијенте (Табела 2).

Табела 2. Ехокардиографски параметри у испитиваним групама првог дана

варијабле	стабилна ангина	<i>NSTEMI</i>	<i>STEMI</i>	<i>F (p)* or J-T (p)**</i>
<i>EDVLK</i>	98.71±36.46	74.30±20.03	83.84±27.47	4.458 (0.014)*
<i>ESVLK</i>	49.26±25.11	34.93±11.23	41.55±14.53	0.151 (0.880)**
<i>EFLK</i>	54.76±8.26	52.82±4.90	52.02±6.14	1.340 (0.180)**
<i>E/E'</i>	7.43±3.07	7.98±2.62	8.74±3.18	1.521 (0.224)*
<i>E/A</i>	0.89±0.29	0.73±0.23	0.87±0.42	0.898 (0.369)**
<i>LP</i>	39.56±5.96	36.39±4.42	38.58±5.05	2.366 (0.100)*

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Стенозе на главном стаблу леве коронарне артерије су биле најзаступљеније у пацијената који су имали *NSTEMI*, а на *LAD* у *STEMI* где је и највећа учесталост мултисудовне болести срца. Двојна антиагрегациона терапија, инхибитори протонске пумпе, Тикагрелор и Амиодарон је чешће примењиван у пацијената са *STEMI*, а антагонисти калцијума и дугоделујући нитрати у пацијената са стабилном ангином.

Табела 3. Коронарографски налаз и примењена терапија у испитиваним групама

	стабилна ангина	<i>NSTEMI</i>	<i>STEMI</i>	χ^2 (p) or J-T (p)*
<i>RCA</i> стеноза	20 (80.0%)	17 (73.9%)	36 (87.8%)	2.025 (0.363)
<i>LMCA</i> стеноза	3 (12.0%)	5 (22.7%)	1 (2.5%)	6.365 (0.041)
<i>LAD</i> стеноза	16 (64.0%)	15 (65.2%)	35 (87.5%)	6.121 (0.047)
<i>LCx</i> стеноза	15 (60.0%)	12 (52.2%)	28 (70.0%)	2.073 (0.355)
Мултисудовна болест срца	16 (64.0%)	14 (60.9%)	35 (89.7%)	8.515 (0.014)
Нитрати	15 (60.0%)	11 (47.8%)	9 (23.1%)	9.388 (0.009)
Фуросемид	2 (8.0%)	5 (21.7%)	13 (33.3%)	5.550 (0.062)
Спиринолактон	2 (8.0%)	2 (8.7%)	8 (20.5%)	2.689 (0.261)
АЦЕ инхибитори	21 (84.0%)	19 (82.6%)	25 (64.1%)	4.224 (0.121)
Бета блокатори	22 (88.0%)	18 (78.3%)	29 (74.4%)	1.749 (0.417)
Калцијумски антагонисти	8 (32.0%)	2 (8.7%)	4 (10.3%)	6.601 (0.037)
Инхибитори прот. пумпе	5 (20.0%)	9 (39.1%)	21 (53.8%)	7.274 (0.026)
<i>H2</i> -блокатори	2 (8.0%)	3 (13.0%)	9 (23.1%)	2.780 (0.249)
Амиодарон	1 (4.0%)	2 (8.7%)	12 (30.8%)	9.251 (0.010)
Двојна антиагрег. тер.	17 (68.0%)	21 (91.3%)	36 (92.3%)	8.042 (0.018)
Тикагрелор	2 (8.0%)	11 (47.8%)	24 (61.5%)	18.225 (0.000)
Триметазидин	8 (32.0%)	7 (30.4%)	18 (46.2%)	2.043 (0.360)
Статини	21 (84.0%)	22 (95.7%)	36 (92.3%)	2.139 (0.343)

RCA – десна коронарна артерија, *LMCA* – главно стабло леве коронарне артерије, *LAD* – предње лева десцендентна артерија, *LCx* – лева циркумфлексна артерија

4.2 Вредности галектина-3 у испитиваним групама

Нису забележене статистички значајне разлике у вредностима галектина-3 међу испитиваним групама осим у венској крви 30 дана након АИМ када су забележене веће вредности у пацијената са *STEMI* (9.18 ± 3.63 и 6.90 ± 3.30 , $p=0.022$, Табела 4 и 5).

Табела 4. Концентрације галектина-3 у испитиваним групама (*ng/ml*)

Варијабле	стабилна ангина	акутни инфаркт миокарда	<i>t</i> (<i>p</i>)
Аорта дан 1	8.74 ± 2.72	9.88 ± 3.80	1.338 (0.184)
Феморална артерија дан 1	9.44 ± 3.94	9.75 ± 3.70	0.283 (0.778)
Феморална вена дан 1	10.82 ± 3.96	9.40 ± 3.39	1.589 (0.116)
Коронарни синус дан 1		9.00 ± 3.05	
Радијална артерија 5 дан		10.84 ± 3.82	
Кубитална вена 5 дан		8.80 ± 3.62	
Кубитална вена 30 дан		8.33 ± 3.62	

Табела 5. Вредности галектина-3 у испитиваним групама поделом на 3 групе

Варијабле	стабилна ангина	<i>NSTEMI</i>	<i>STEMI</i>	<i>F</i> (<i>p</i>)
Корен аорте дан 1	8.74 ± 2.72	8.89 ± 2.84	10.45 ± 4.18	2.360 (0.101)
Феморална артерија дан 1	9.44 ± 3.94	8.66 ± 3.86	10.22 ± 3.89	0.889 (0.416)
Феморална вена дан 1	10.82 ± 3.96	10.12 ± 3.43	8.93 ± 3.34	2.010 (0.141)
Коронарни синус дан 1		8.36 ± 3.24	9.37 ± 2.92	0.714 (0.494)
Радијална артерија 5 дан		10.86 ± 4.08	10.84 ± 3.72	1.911 (0.159)
Кубитална вена 5 дан		8.92 ± 3.73	8.74 ± 3.61	0.017 (0.983)
Кубитална вена 30 дан		6.90 ± 3.30	9.18 ± 3.63	4.209 (0.022)

NSTEMI – од енгл. Non ST Elevation Myocardial Infarction, *STEMI*- од енгл. ST Elevation Myocardial Infarction

4.3 Негативно ремоделовање леве коморе у пацијената са АИМ

Од укупног броја пацијената са АИМ након 6 месеци, 5 пацијената је преминуло те је преостало 57 пацијената са АИМ који су ушли у даљу анализу. Укупно 22 пацијената просечне старости 62.55 ± 9.10 година је након 6 месеци имало срчано ремоделовање, док 35 пацијената није (63.37 ± 10.03 година). Није постојала разлика у демографским карактеристикама, а ни коморбидитетима између две групе, осим веће учесталости шећерне болести у групи пацијената код које се развило ремоделовање леве коморе 6 месеци након АИМ (7 наспрот 13 пацијената, $p < 0.001$; Табела 6).

Пацијенти који су имали срчано ремоделовање имали су већи број леукоцита ($9.5 \times 10^{12}/L$ наспрот $9.0 \times 10^{12}/L$), $p = 0.02$) и *CRP* (13.5 mmol/l наспрот 3.4 mmol/l , $p = 0.03$) иницијално. Остале вредности лабораторијских анализа се нису разликовале међу испитиваним групама пацијената. Није постојала разлика у клиничкој презентацији АИМ, локализацији атеросклеротских плакова на коронарним артеријама и тежини коронарне болести међу групама током иницијалне хоспитализације (Табела 6).

Табела 6. Карактеристике пацијената са акутним инфарктом миокарда

варијабле	без ремоделовања леве коморе	са ремоделованом левом комором	<i>t</i> (<i>p</i>) or <i>Z</i> (<i>p</i>)
Пол (мушки)	27 (79.40%)	16 (72.70%)	0.355 (0.56)
Старост (године)	63.37 ± 10.03	62.55 ± 9.10	0.313 (0.70)
Време од почетка бола (мин.)	10.00 (3.00-20.00)	14.00 (7.00-20.5)	1.709 (0.09)
Пушачка навика	13 (62.80%)	8 (63.6%)	0.004 (0.95)
ВМI (kg/m^2)	27.75 ± 3.7	28.57 ± 3.01	0.888 (0.38)
Дијастолни ТА (mmHg)	78.40 ± 14.60	72.95 ± 19.25	1.211 (0.23)
Систолни ТА (mmHg)	133.28 ± 23.51	125.59 ± 33.54	1.018 (0.31)
Срчана фреквенца	75.09 ± 13.81	74.23 ± 15.45	0.218 (0.83)
Артеријска хипертензија	21 (60.0%)	15 (68.2%)	0.389 (0.55)
Хиперлипидемија	13 (37.1%)	6 (27.3%)	0.592 (0.44)

Шећерна болест	7 (20%)	13 (59%)	9.063 (0.00)
<i>STEMI</i>	22 (62.9%)	13 (59.1%)	0.081 (0.78)
<i>AV</i> блок	1 (2.9%)	2 (9.1%)	0.174 (0.55)
<i>VF/VT</i>	5 (14.3%)	4 (9.1%)	0.028 (0.69)
Калприт артерија	11 (54.5%)	10 (45.5%)	3.57 (0.31)
<i>LAD</i> стеноза (%)	60.00 (50.00-100.00)	42.50 (0.00-99.25)	0.008 (0.92)
<i>LCx</i> стеноза (%)	70.00 (50.00-99.00)	70.00 (0.00-75.00)	1.008 (0.31)
<i>RCA</i> стеноза (%)	60.00 (40.00-80.00)	99.50 (75.00-100.00)	1.290 (0.19)
Једносудовна болест	6 (17.10%)	6 (27.30%)	0.336 (0.51)
Двосудовна болест	16 (45.70%)	5 (22.70%)	3.086 (0.08)
Вишесудовна болест	15 (42.90%)	11 (50.00%)	0.278 (0.59)
Укупни холестерол (<i>mmol/L</i>)	5.76 ± 1.13	5.84 ± 1.03	0.268 (0.79)
триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1.15 (0.91-1.71)	1.76 (1.37-2.04)	0.520 (0.63)
<i>LDL</i> (<i>mmol/L</i>)	3.71 ± 1.05	3.73 ± 1.004	0.076 (0.94)
<i>HDL</i> (<i>mmol/L</i>)	1.12 ± 0.24	1.06 ± 0.278	0.804 (0.42)
Број леукоцита ($\times 10^{12}/L$)	9.0 (8.30-11.70)	9.5 (9.17-12.60)	2.404 (0.02)
Хемоглобин (<i>g/L</i>)	142.00 (132-142)	130.50 (112.50-154.50)	0.847 (0.39)
<i>hsCRP</i> (<i>mg/L</i>)	3.4 (1.35-7.30)	13.50 (4.70-87.20)	2.112 (0.03)
<i>Pro-BNP</i> (<i>pg/ml</i>)	250.00 (179-2,071)	1.577 (309.50-4,926)	1.33 (0.18)
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	90.00 (74-115)	89.50 (77.85-185.95)	0.025 (0.98)
Гликемија (<i>mmol/l</i>)	6.00 (5.10-8.10)	5.50 (4.63-9.60)	0.635 (0.52)

LV – лева комора, *STEMI* – од енгл. *ST elevation myocardial infarction*, *AV* - *atrioventricular*, *VT/VF*- коморска тахикардија/фибрилација, *BMI*- *body mass index*, *LMCA* – главно стабло леве коронарне артерије, *LAD* – предње лева десцентна артерија, *LCx* – лева циркумфлексна артерија, *RCA* – десна коронарна артерија, *CRP* – Ц реактивни протеин, *proBNP* - *pro* натриуретски пептид

Све вредности су приказане као средња вредност ± СД или медиана са интерквartilним рангом (*IQR*) или процентом (%).

Два теста: *t* тест (за нормалну дистрибуцију; *t* (*p*)) или *Man-Whitney* (дистрибуција није нормална; *Z* (*p*)).

Првог дана АИМ, концентрације галектина-3 у феморалној вени и десној преткомори близу коронарног синуса су биле веће у пацијената који су развили ремоделовање леве коморе (феморална вена: $10.34 \text{ ng/ml} \pm 3.81$ и $8.22 \text{ ng/ml} \pm 2.34$, $p=0.01$; десна преткомора близу коронарног синуса: $10.71 \text{ ng/ml} \pm 3.97$ и $8.41 \text{ ng/ml} \pm 2.56$, $p=0.007$. 30 дана касније, плазма концентрације галектина-3 у кубиталној вени су биле значајно веће у пацијената са ремоделованом левом комором ($10.41 \text{ ng/ml} \pm 4.03$ и $7.28 \text{ ng/ml} \pm 2.85$, $p=0.007$) што је занимљив податак обзиром да није нађена разлика у концентрацији галектина-3 у периферној вени 5 дана након АИМ (Табела 7).

Табела 7. Галектин-3 (ng/ml) у пацијената са и без ремоделовања леве коморе

варијабле	без ремоделовања леве коморе	са ремоделованом левом комором	<i>t</i> (<i>p</i>) or <i>Z</i> (<i>p</i>)
Аорта дан 1	9.55 ± 5.65	10.22 ± 3.67	0.425 (0.693)
Феморална артерија дан 1	9.29 ± 3.36	10.83 ± 4.29	1.32 (0.194)
Феморална вена дан 1	8.22 ± 2.34	10.34 ± 3.81	2.589 (0.012)
Коронарни синус дан 1	8.41 ± 2.56	10.71 ± 3.97	2.803 (0.007)
Радијална артерија дан 5	9.42 ± 3.71	10.02 ± 4.13	0.531 (0.600)
Кубитална вена дан 5	8.29 ± 3.45	8.97 ± 2.94	0.672 (0.500)
Кубитална вена дан 30	7.28 ± 2.85	10.41 ± 4.03	2.775 (0.007)

Све вредности су приказане као средња вредност \pm СД.

T тест (нормална дистрибуција; $t(p)$) или *Man-Whitney* (није нормална дистрибуција; $Z(p)$).

У групи са ремоделованом левом комором 6 месеци након АИМ утврдили смо да постоји позитивна корелација између концентрације галектина-3 у аортном корену и феморалној вени ($r=0.945$, $p<0.001$), аортном корену и коронарном синусу ($r=0.947$, $p<0.001$), коронарном синусу и феморалној вени ($r=0.933$, $p<0.001$; Табела 8) првог дана АИМ. Слична, али слабија корелација је нађена и у пацијената без ремоделовања леве коморе између концентрације галектин-3 у аортном корену и феморалној вени ($r=0.436$, $p<0.05$), аортном корену и коронарном синусу ($r=0.465$, $p<0.01$), и коронарном синусу и феморалној вени првог дана АИМ ($r=0.532$, $p<0.001$, Табела 9).

Табела 8. Међусобне корелације галектина-3 различитих локализација и временских интервала у пацијената са ремоделованом левом комором

Варијабле Дан 1		Дан 1			Дан 5		Дан 30
		к. синус	артерија	вена	артерија	Вена	вена
Аортни корен	r	0.945	0.084	0.947			0.042
	p	0.000	0.757	0.000			0.882
Коронарни синус	r		0.084	0.933			0.139
	p		0.768	0.000			0.636
Феморална артерија	r			0.272			-0.176
	p			0.308			0.585
Феморална вена	r						0.059
	p						0.833

Табела 9. Међусобне корелације галектина-3 различитих локализација и временских интервала у пацијената без ремоделоване леве коморе

Варијабле Дан 1		Коронарни синус дан 1	Феморална артерија дан 1	Феморална вена дан 1	Кубитална вена дан 30
Аортни корен	r	0.465	0.007	0.436	-0.035
	p	0.006	0.97	0.011	0.873
Коронарни синус	r		-0.066	0.532	0.061
	p		0.737	0.001	0.782
Феморална артерија	r			0.112	0.179
	p			0.579	0.463
Феморална вена	r				0.233
	p				0.297

У пацијената са ремоделованом левом комором, забележили смо ниже вредности *LVESV* (32.66 ± 12.13 и 44.69 ± 13.76 , $p=0.02$) и *LVEDV* (68.26 ± 20.50 и 90.66 ± 25.3 , $p=0.001$) првог дана у односу на групу без ремоделовања. *WMSI* је порастао (1.44 ($1.34-1.64$ CI) и 1.17 ($1.12-1.35$ CI), $p=0.005$) док се *EFLK* смањила 6 месеци касније (46.86 ± 5.80 и 52.46 ± 7.34 , $p=0.004$) у групи пацијената са ремоделованом левом комором. *E/E'* је био значајно већи у групи пацијената са ремоделованом левом комором 6 месеци након АИМ (8.78 ± 2.97 и 7.45 ± 1.71 , $p=0.03$; Табела 10).

Табела 10. Ехокардиографски параметри у пацијената са АИМ

варијабле	Без ремоделовања леве коморе	Са ремоделованом левом комором	<i>t</i> (<i>p</i>) or <i>Z</i> (<i>p</i>)
<i>EDVLK</i> 1 дан	90.66 ± 25.3	68.26 ± 20.50	3.49 (.001)
<i>EDVLK</i> 30 дан	90.45 ± 25.00	81.05 ± 33.63	1.254 (.25)
<i>EDVLK</i> 180 дан	85.51 ± 27.50	89.55 ± 33.15	0.498 (.62)
<i>ESVLK</i> 1 дан	44.69 ± 13.76	32.66 ± 12.12	3.333 (.002)
<i>ESVLK</i> 30 дан	39 (35.00-52.00)	36.50 (21.00-42.75)	1.554 (.12)
<i>ESVLK</i> 180 дан	42.00 ± 14.46	48.59 ± 18,07	1.519 (.13)
<i>EFLK</i> 1 дан	51.49 ± 5.16	53.77 ± 6.35	1.489 (.14)
<i>EFLK</i> 30 дан	52/41 ± 7.13	53.05 ± 7.07	0.318 (.15)
<i>EFLK</i> 180 дан	52.46 ± 7.34	46.86 ± 5.80	3.03 (.004)
<i>WMSI</i> 1 дан	1.36 ± 0.19	1.42 ± 0.25	1.040 (.30)
<i>WMSI</i> 30 дан	1.29 (1.23-1.35)	1.29 (1.21-1.51)	0.861 (.39)
<i>WMSI</i> 180 дан	1.17 (1.12-1.35)	1.44 (1.34-1.64)	2.788 (.005)
<i>E/A</i> 1 дан	0.78 (0.64-1.13)	0.70 (0.56-0.74)	1.165 (.24)
<i>E/A</i> 30 дан	0.87 (0.70-1.20)	0.78 (0.62-0.82)	0.028 (.977)
<i>E/A</i> 180 дан	0.78 (0.70-1.20)	0.78 (0.62-0.87)	0.164 (.869)
<i>E/E'</i> 1 дан	8.25 ± 2.97	8.13 ± 2.60	0.158 (.87)
<i>E/E'</i> 30 дан	7.63 ± 1.78	8.78 ± 2.76	1.836 (.07)
<i>E/E'</i> 180 дан	745 ± 1.71	8.78 ± 2.97	2.16 (.03)
<i>LP</i> 1 дан	38.03 ± 5.56	37.91 ± 4.34	0.086 (.93)
<i>LP</i> 30 дан	38.63 ± 4.95	37.85 ± 4.95	0.549 (.58)
<i>LP</i> 180 дан	38.31 ± 4.89	40.00 ± 4.48	1.290 (.203)

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-систолни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *WMSI*-индекс систолне покретљивости зидова леве коморе, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *LP*-димензије леве преткоморе

Вредности су приказане као средња вредност ± СД или медиана са интерквартилним рангом (*IQR*).

Т тест (нормална дистрибуција; *t*(*p*)) или *Man-Whitney* (није нормална дистрибуција; *Z* (*p*)).

Обзиром да је у ранијим студијама показано да галектин-3 корелише са срчаном функцијом¹¹, желели смо да детерминишемо који ехокардиографски параметри корелишу са плазма концентрацијом галектина-3, из артеријске и венске крви са различитих локализација у различитим временским периодима након АИМ. Разлика у концентрацији галектина-3 између артеријске и венске крви првог дана АИМ умерено позитивно корелише са *ESVLK* ($p < 0.05$), и слабо позитивно корелише са *EDVLK* ($p < 0.05$), док слабо негативна корелише са *EFLK* ($p < 0.05$). Осим тога, *EFLK* слабо позитивно корелише са

вредностима галектина 3 узете из феморалне артерије ($p < 0.05$). Галектин-3 из венске крви 5 дана касније умерено негативно корелише са E/E' ($p < 0.01$) и E/A ($p < 0.01$) (Табела 11).

Табела 11. Корелација ехокардиографских параметара и галектина-3 првог дана

Варијабле		<i>EDVLK</i>	<i>ESVLK</i>	<i>EFLK</i>	E/E'	E/A	<i>LP</i>
Корен аорте	<i>r</i>	-0.005	-0.007	-0.170	0.125	0.096	-0.114
	<i>p</i>	0.962	0.951	0.117	0.250	0.382	0.298
Феморална артерија	<i>r</i>	0.016	-0.064	0.257	0.098	0.037	-0.111
	<i>p</i>	0.901	0.620	0.042	0.443	0.778	0.387
Феморална вена	<i>r</i>	0.175	0.206	-0.121	-0.002	-0.102	0.105
	<i>p</i>	0.129	0.073	0.296	0.984	0.382	0.364
Коронарни синус	<i>r</i>	0.171	0.154	-0.090	0.177	0.181	0.150
	<i>p</i>	0.176	0.225	0.478	0.163	0.155	0.238
Радијална артерија дан 5	<i>r</i>	-0.208	-0.102	-0.080	0.181	0.072	0.028
	<i>p</i>	0.136	0.469	0.571	0.195	0.613	0.840
Кубитална вена дан 5	<i>r</i>	-0.094	-0.056	0.072	-0.348	-0.386	0.099
	<i>p</i>	0.474	0.669	0.586	0.006	0.003	0.452
Кубитална вена дан 30	<i>r</i>	0.103	0.092	-0.030	-0.142	-0.147	0.091
	<i>p</i>	0.504	0.554	0.849	0.357	0.347	0.556
Δ коронарни синус/ корен Ао	<i>r</i>	0.130	0.131	0.062	-0.005	0.095	0.184
	<i>p</i>	0.309	0.306	0.627	0.967	0.464	0.149
Δ коронарни синус/ феморална артерија	<i>r</i>	0.016	-0.007	-0.177	0.066	0.145	0.083
	<i>p</i>	0.916	0.963	0.229	0.655	0.330	0.574
Δ коронарни синус/ феморална вена	<i>r</i>	0.047	0.000	0.087	0.136	0.147	-0.065
	<i>p</i>	0.728	0.999	0.522	0.312	0.279	0.630
Δ феморална вена/ феморална артерија	<i>r</i>	0.265	0.321	-0.295	-0.139	-0.082	0.260
	<i>p</i>	0.046	0.015	0.026	0.302	0.550	0.051

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-систолни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, E/E' -однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, E/A - проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Статистички значајна корелација није нађена између галектина-3 и ултразвучних параметара 30 дана касније (Табела 12).

Табела 12. Корелација ехокардиографских параметара и галектина-3 дан 30

Варијабле		<i>EDVLK</i>	<i>ESVLK</i>	<i>EFLK</i>	<i>E/E'</i>	<i>E/A</i>	<i>LP</i>
Корен аорте	<i>r</i>	-0.117	-0.078	-0.026	0.026	-0.157	0.006
	<i>p</i>	0.460	0.619	0.868	0.870	0.320	0.970
Феморална артерија	<i>r</i>	-0.084	-0.063	-0.065	0.242	-0.138	0.208
	<i>p</i>	0.654	0.730	0.723	0.199	0.459	0.262
Феморална вена	<i>r</i>	0.026	-0.038	0.138	-0.112	0.073	0.116
	<i>p</i>	0.880	0.821	0.407	0.547	0.666	0.493
Коронарни синус	<i>r</i>	0.178	0.180	-0.096	-0.202	0.243	0.116
	<i>p</i>	0.278	0.266	0.556	0.217	0.136	0.493
Радијална арт. дан 5	<i>r</i>	-0.049	0.030	-0.080	-0.079	0.048	-0.159
	<i>p</i>	0.784	0.865	0.655	0.668	0.791	0.3.81
Кубитална вена дан 5	<i>r</i>	-0.184	-0.134	0.071	0.091	-0.283	0.038
	<i>p</i>	0.255	0.403	0.659	0.582	0.077	0.814
Кубитална вена дан 30	<i>r</i>	0.095	0.014	0.071	-0.040	-0.149	0.032
	<i>p</i>	0.600	0.936	0.689	0.827	0.407	0.861
Δ коронарни синус/ корен Ао	<i>r</i>	0.277	0.240	-0.063	-0.229	0.252	0.141
	<i>p</i>	0.088	0.136	0.698	0.162	0.122	0.392
Δ коронарни синус/ феморална артерија	<i>r</i>	0.140	0.088	0.126	-0.276	0.292	-0.001
	<i>p</i>	0.461	0.639	0.498	0.139	0.117	0.996
Δ коронарни синус/ феморална вена	<i>r</i>	0.071	0.102	-0.078	0.044	0.049	0.042
	<i>p</i>	0.689	0.561	0.657	0.809	0.782	0.814
Δ феморална вена/ феморална артерија	<i>r</i>	0.266	0.193	0.004	-0.228	0.271	0.019
	<i>p</i>	0.172	0.315	0.984	0.252	0.164	0.922

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-систолни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

ESVLK након 6 месеци је позитивно корелисао са концентрацијом галектина-3 у кубиталној вени након 30 дана ($r=0.343$, $p=0.03$), док је њена промена током 6 месеци, позитивно корелисала са галектином-3 у феморалној вени првог дана ($r=0.29$, $p=0.03$) и кубиталној вени 30-ог дана ($r=0.579$, $p<0.001$). Промене *EDVLK* су позитивно корелисале са галектином-3 у кубиталној вени 30-ог дана ($r=0.571$, $p<0.001$). *EFLK* након 6 месеци је негативно корелисала са галектином-3 у феморалној артерији првог дана АИМ ($r=-0.292$, $p=0.049$) и кубиталној вени 30-ог дана ($r=-0.509$, $p<0.001$); Промене *EF* су негативно корелисале са галектином-3 у коронарном синусу првог дана АИМ ($r=-0.298$, $p=0.02$), феморалној артерији ($r=-0.481$, $p=0.001$), вени првог ($r=-0.290$, $p=0.03$); 5-ог дана ($r=-0.281$, $p=0.038$); и 30-ог дана ($r=-0.599$, $p<0.001$). *WMSI* након 6 месеци је позитивно корелисао са галектином-3 у аортном корену ($r=0.346$, $p=0.001$) и коронарном синусу првог дана ($r=0.269$, $p=0.03$), док су промене *WMSI* позитивно корелисале само са

галектином-3 у кубиталној вени 30-ог дана ($r=0.385$, $p=0.02$). Димензије леве преткоморе након 6 месеци су позитивно корелисале са галектином-3 у кубиталној вени 30-ог дана ($r=0.446$, $p=0.04$), а њена промена током 6 месеци је позитивно корелисала са галектином-3 у феморалној артерији првог дана ($r=0.331$, $p=0.02$). E/E' је негативно корелисала са галектином-3 у кубиталној вени 30 дана ($r=-0.543$, $p=0.00$), док је промена E/E' негативно корелисала са галектином-3 у коронарном синусу ($r=-0.323$, $p=0.016$), у периферној вени првог ($r=-0.269$, $p=0.047$), петог ($r=-0.383$, $p=0.005$), и 30-ог дана ($r=-0.557$, $p=0.000$). Промена E/A је позитивно корелисала са галектином-3 у кубиталној вени петог дана ($r=-0.323$, $p=0.020$) (Табеле 13 и 14).

Табела 13. Корелација галектина-3 и ехокардиографских параметара након 6 месеци

Варијабле		<i>EDVLK</i>	<i>ESVLK</i>	<i>EFLK</i>	<i>E/E'</i>	<i>WMSI</i>	<i>E/A</i>	<i>LP</i>
Корен аорте	<i>r</i>	0.023	0.039	-0.164	0.057	0.346	-0.088	0.021
	<i>p</i>	0.860	0.770	0.210	0.676	0.001	0.950	0.880
Феморална артерија	<i>r</i>	0.034	0.098	-0.292	-0.176	-0.028	0.010	0.163
	<i>p</i>	0.820	0.520	0.0490	0.254	0.820	0.950	0.280
Феморална вена	<i>r</i>	0.159	0.156	-0.227	0.122	0.180	-0.201	0.173
	<i>p</i>	0.230	0.240	0.090	0.374	0.100	0.141	0.190
Коронарни синус	<i>r</i>	0.120	0.086	-0.160	0.147	0.269	-0.183	0.224
	<i>p</i>	0.380	0.520	0.230	0.284	0.030	0.171	0.090
Радијална арт. дан 5	<i>r</i>	-0.096	0.052	-0.074	0.017	0.089	-0.046	-0.179
	<i>p</i>	0.500	0.720	0.610	0.908	0.510	0.751	0.210
Кубитална вена дан 5	<i>r</i>	-0.029	0.046	-0.179	0.167	-0.090	0.049	0.260
	<i>p</i>	0.830	0.740	0.190	0.231	0.490	0.726	0.050
Кубитална вена дан 30	<i>r</i>	0.276	0.343	-0.509	-0.543	0.236	-0.088	0.446
	<i>p</i>	0.090	0.030	<0.001	0.000	0.070	0.603	0.040

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, E/E' -однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, E/A - проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Табела 14. Корелација галектина-3 и промене ехокардиографских параметара након 6 месеци (Δ)

Варијабле		$\Delta EDVLK$	$\Delta ESVLK$	$\Delta EFLK$	$\Delta E/E'$	$\Delta WMSI$	$\Delta E/A$	ΔLP
Корен аорте	R	0.166	0.166	-0.149	-0.118	0.000	-0.046	0.244
	P	0.210	0.210	0.260	0.386	1.000	0.736	0.060
Феморална артерија	R	0.124	0.226	-0.481	-0.020	-0.026	0.001	0.331
	P	0.410	0.130	0.001	0.899	0.870	0.991	0.020
Феморална вена	R	0.252	0.290	-0.290	-0.269	0.102	0.079	0.108
	P	0.060	0.030	0.030	0.047	0.460	0.561	0.420
Коронарни синус	R	0.219	0.237	-0.298	-0.323	0.037	0.044	0.068
	P	0.100	0.080	0.020	0.016	0.790	0.750	0.610
Радијална арт. дан 5	R	0.227	0.188	-0.066	-0.080	0.075	0.102	0.098
	P	0.110	0.190	0.640	0.583	0.620	0.486	0.490
Кубитална вена дан 5	R	0.189	0.179	-0.281	-0.383	0.183	-0.407	0.050
	P	0.170	0.190	0.038	0.005	0.200	0.002	0.720
Кубитална вена дан 30	R	0.571	0.579	-0.599	-0.557	0.385	-0.285	0.274
	P	<0.001	<0.001	<0.001	0.000	0.020	0.088	0.090

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-систолни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Користећи мултиваријантну регресиону анализу идентификовали смо 2 потенцијалне варијабле ремоделовања леве коморе 6 месеци након АИМ. Тридесет дана након АИМ, повећање плазма концентрације галектина-3 у кубиталној вени за 1 јединицу, је повезано са 1.55 пута ($p=0.01$) већим ризиком од ремоделовања леве коморе 6 месеци након АИМ када се коригује према годинама, броју леукоцита, ЦРП и шећерној болести. Шећерна болест је значајан предиктор негативног ремоделовања леве коморе у нашем истраживању. ($OR=68.2$, $p=0.004$; Табела 15).

Табела 15. Мултиваријантна регресиона анализа за негативно ремоделовање леве коморе 6 месеци након акутног инфаркта

Варијабле	<i>Adjusted odds ratio (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
Шећерна болест	68.192 (3.872-1200.838)	0.004
Галектин-3 на дан 30	1.554 (1.106-2.183)	0.011

Плазма концентрације галектина-3 у десној преткомори близу коронарног синуса првог дана и кубиталној вени 30-ог дана су показале обећавајућу сензитивност и специфичност, базирану на *ROC*, за предикцију ризика од развоја ремоделовања леве коморе. Концентрације галектина-3 у десној преткомори близу коронарног синуса првог дана, уз *cut-off* вредност 9.42 *ng/ml* (*AUC* 0.691, $p=.02$) показале су сензитивност од 66.70% и специфичност 76.47% (График 1) док *ROC* за вредности галектина-3 одређене са остале 3 локације првог дана АИМ нису показале значајну сензитивност или специфичност (График 2-5). Концентрације галектина-3 у кубиталној вени 30-ог дана, базиране на *cut-off* вредностима 8.87 *ng/ml*, су показале сензитивност од 73.33% и специфичност од 81.82% (*AUC* 0.758, $p=.006$; Слика 10) за предикцију ризика од ремоделовања леве коморе.

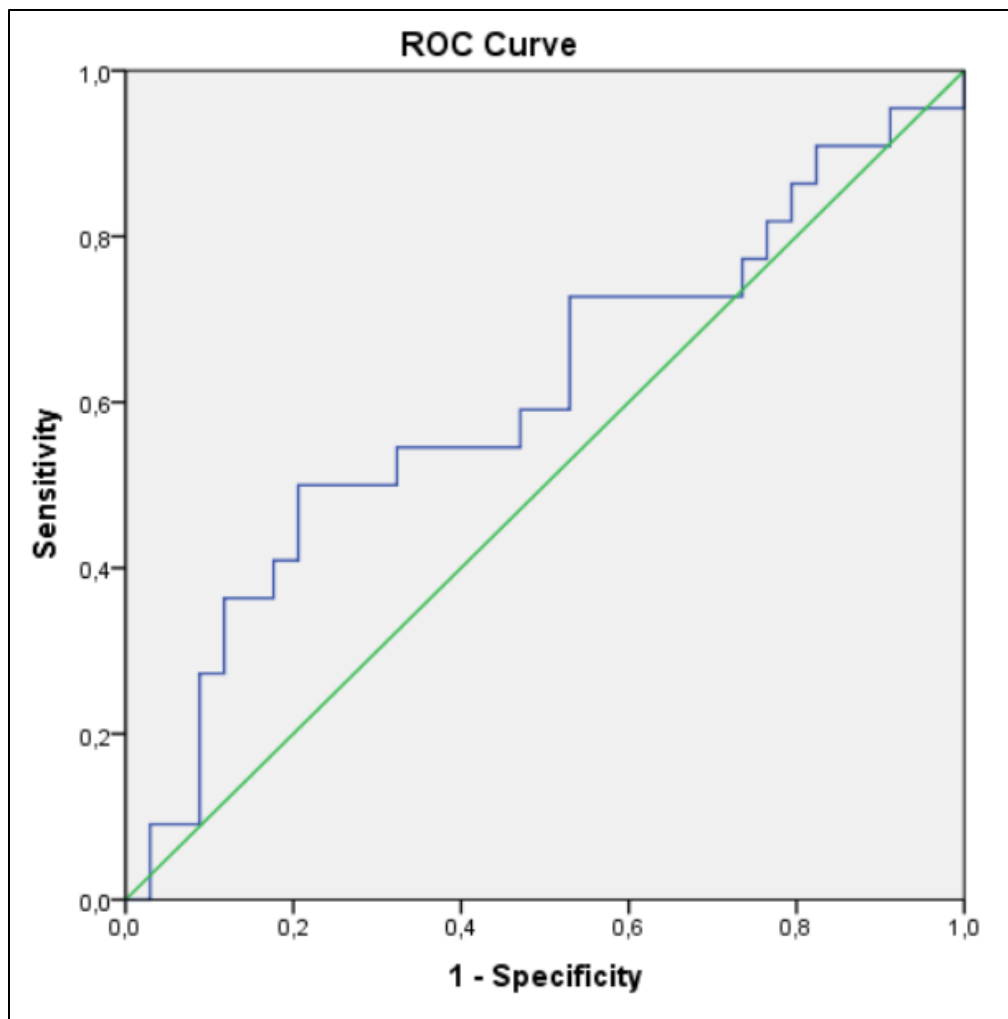


График 1. Галектин-3 и *ROC* за предикцију развоја ремоделовања леве коморе базирани на концентрацијама галектина-3 у аортном корену првог дана АИМ (*AUC* 0.607, $p=0.180$)

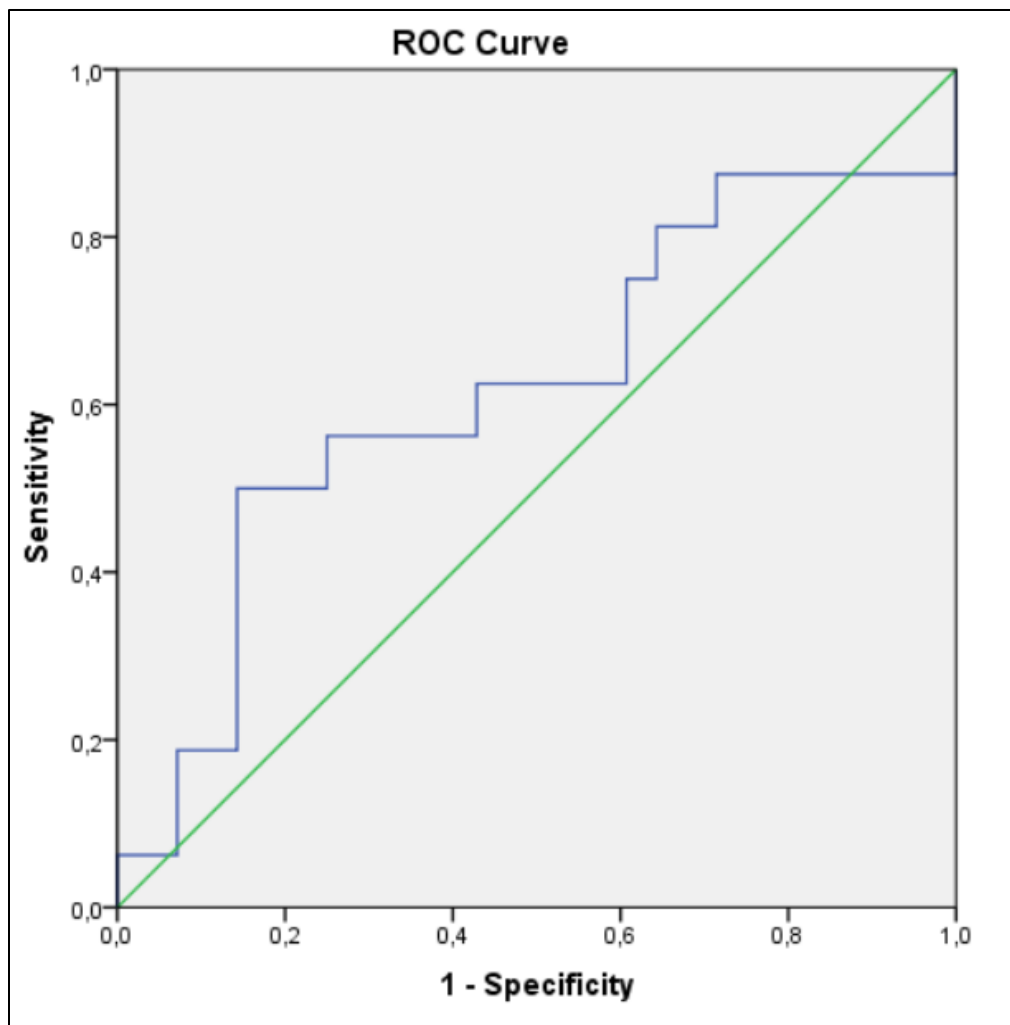


График 2. Галектин-3 и ROC за предикцију развоја ремоделовања леве коморе базиране на концентрацијама галектина-3 у феморалној артерији првог дана АИМ ($AUC\ 0.618, p=0.197$)

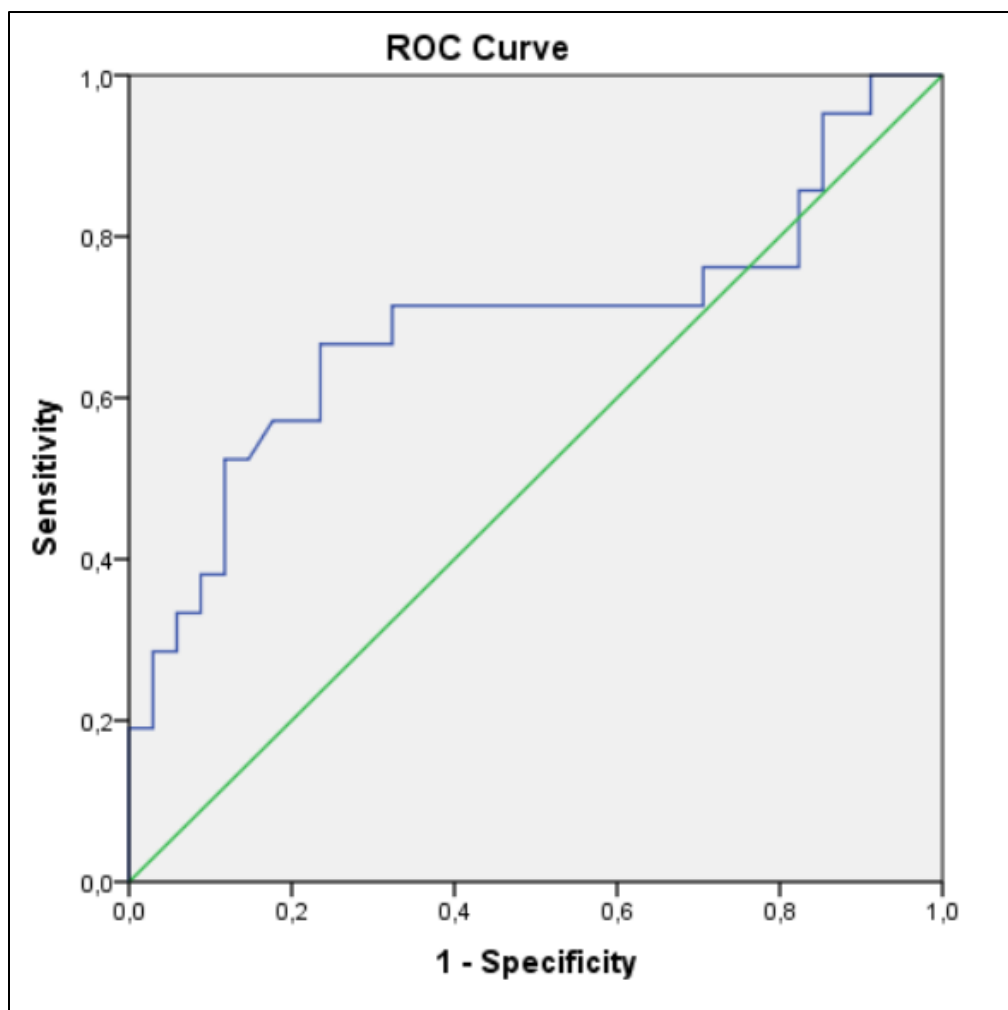


График 3. Галектин-3 и *ROC* за предикцију развоја ремоделовања леве коморе базиране на концентрацијама галектина-3 у десној преткомори близу коронарног синуса првог дана АИМ ($AUC\ 0.691$, $p=0.02$)

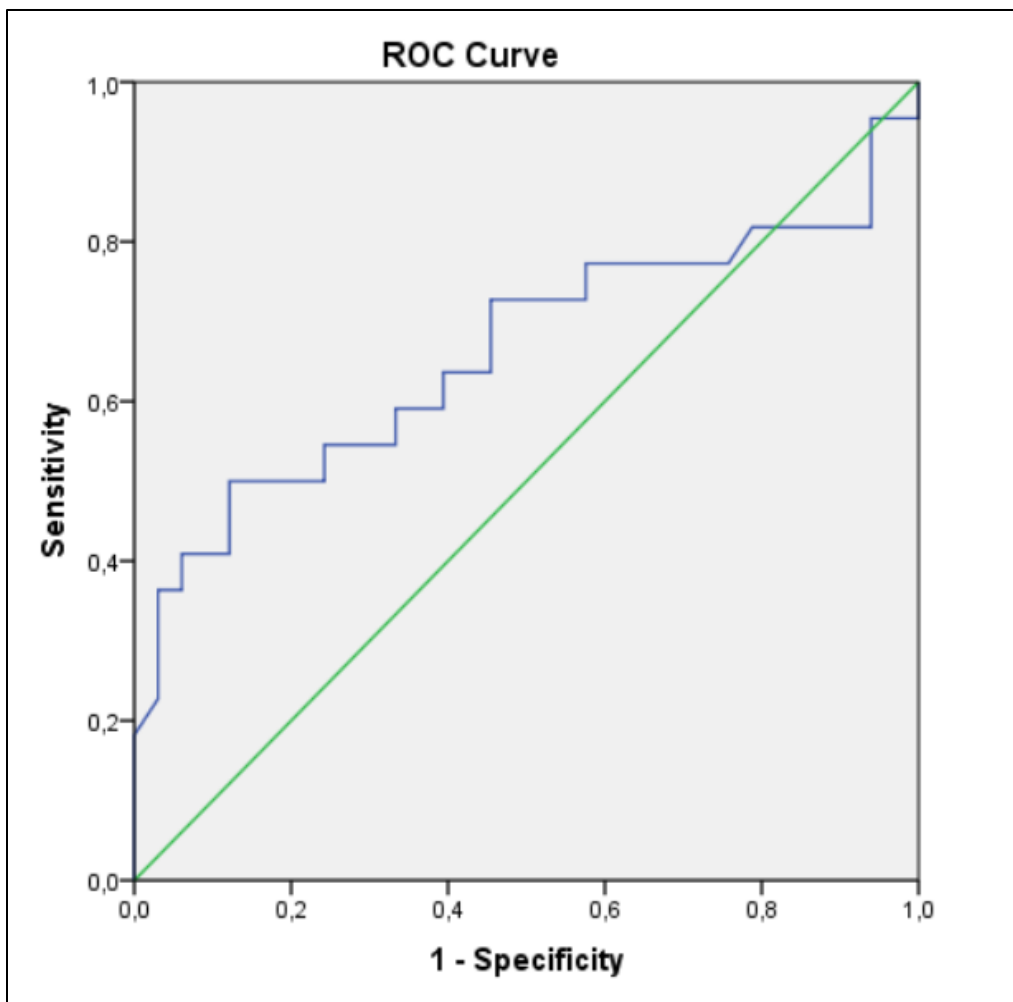


График 4. Галектин-3 и *ROC* за предикцију развоја ремоделовања леве коморе базирани на концентрацијама галектина-3 у феморалној вени првог дана АИМ (*AUC* 0.661, $p=0.044$)

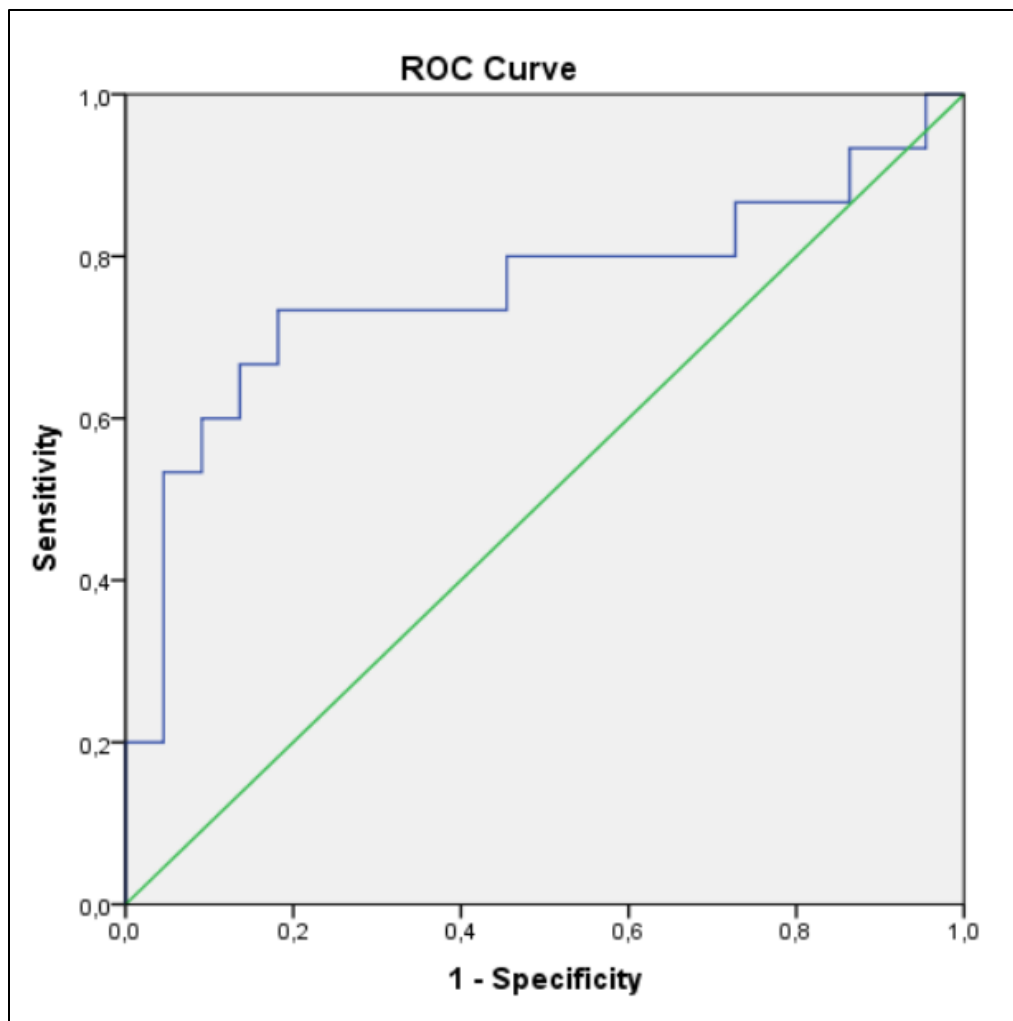


График 5. Галектин-3 и *ROC* за предикцију развоја ремоделовања леве коморе базиране на концентрацијама галектина-3 у кубиталној вени 30 дана након АИМ (*AUC 0.758, p=.006*)

4.4 Пацијенти са стабилном ангином пекторис

Од 24 пацијената са стабилном ангином пекторис, њих 21 (87.5%) је имало урађен ултразвучни преглед срца 6 месеци касније. Од укупног броја 8 (33.3%) пацијената је развило ремоделовање леве коморе, а 13 (54.2%) није. Пацијенти се нису разликовали по демографским карактеристикама, коморбидитетима, коронарографском налазу, као ни лабораторијским анализама (Табела 16).

Табела 16. Базалне карактеристике пацијената са стабилном ангином пекторис

варијабле	Без ремоделовања леве коморе	Са ремоделованом левом комором	<i>t (p) or Z (p)</i>
пол (мушки)	10 (47.60%)	6 (28.60%)	1.000 (0.65)
старост (године)	63.00 (55.00-71.00)	64.00 (57.75-67.75)	-0.218 (0.83)
Пушачка навика	7 (33.33%)	4.8 (%)	0.085 (0.07)
<i>BMI</i> (kg/m ²)	27.78 (26.65-31.83)	28.12 (24.71-29.66)	-0.724 (0.47)
Дијастолни ТА (<i>mmHg</i>)	80.00 (70.00-85.00)	77.50 (70.00-87.75)	-0.037 (0.97)
Систолни ТА (<i>mmHg</i>)	140.00 (120.00-144.00)	135.00 (125.00-155.00)	-0.110 (0.91)
Срчана фреквенца	70.00 (60.00-80.00)	75.00 (61.25-88.75)	-0.622 (0.53)
Артеријска хипертензија	13 (61.7%)	7 (33.3%)	0.381 (0.38)
Хиперлипидемија	9 (42.9%)	5 (23.8%)	1.000 (0.56)
Шећерна болест	0(0,0%)	3(37,5%)	3.037(0,08)
<i>VF/VT</i>	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1.000 (0.62)
Калприт артерија (<i>RCA</i>)	0 (0%)	1 (4.8%)	0.517 (0.47)
<i>LAD</i> стеноза (%)	50 (50.00-70.00)	40 (40.00-50.00)	-0.415 (0.68)
<i>LCx</i> стеноза (%)	70 (0.00-77.50)	45 (10.00-60.00)	-0.636 (0.52)
<i>RCA</i> стеноза (%)	70 (40.00-100.00)	45 (32.50-70.00)	-1.208 (0.23)
Једносудовна болест	3 (14.30%)	3 (14.30%)	0.631 (0.41)
Двосудовна болест	7 (33.33%)	4 (19.00%)	1.000 (0.61)
Вишесудовна болест	4 (19.00%)	1 (4.80%)	0.406 (0.34)

Холестерол (<i>mmol/L</i>)	5.70 (4.90-7.57)	4.67 (3.97-5.40)	-1.231 (0.22)
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1.63 (1.20-1.97)	1.25 (0.87-2.45)	-0.326 (0.74)
<i>LDL</i> (<i>mmol/L</i>)	3.30 (2.90-5.30)	2.70 (2.57-3.69)	-0.942 (0.36)
<i>HDL</i> (<i>mmol/L</i>)	1.19 (1.06-1.41)	1.34 (1.00-1.96)	-1.195 (0.23)
Број леукоцита ($\times 10^{12}/L$)	7.60 (6.10-9.90)	7.25 (4.75-8.34)	-0.435 (0.66)
Хемоглобин (<i>g/L</i>)	144.00 (132.00-153.00)	137.50 (133.00-139.00)	-1.198 (0.23)
<i>hsCRP</i> (<i>mg/L</i>)	3.1 (1.30-5.00)	1.30 (0.83-3.52)	-1.594 (0.11)
<i>Pro-BNP</i> (<i>pg/ml</i>)	124.00 (66.00-342.00)	209.00 (146.75-372.50)	-0.826 (0.41)
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	90.00 (83.00-105.00)	89.50 (69.00-124.00)	-0.036 (0.97)
Гликемија (<i>mmol/l</i>)	6.10 (5.60-7.79)	7.35 (5.97-10.08)	-1.123 (0.26)

BMI- body mass index, *AV*-атриовентрикуларни, *VT/VF*- коморска тахикардија/фибрилација, *LAD* – предње лева десцендентна артерија, *LCx* – лева циркумфлексна артерија, *RCA* – десна коронарна артерија, *CRP* – Ц реактивни протеин, *proBNP* - *pro* натриуретски пептид

Све вредности су приказане као средња вредност \pm СД или медиана са интерквartilним рангом (IQR) или процентом (%). Два теста: *t* тест (за нормалну дистрибуцију; *t* (*p*)) или *Man-Whitney* (дистрибуција није нормална; *Z* (*p*)).

Забележена је статистички значајна разлика у вредностима галектина-3 у периферној артерији где су веће вредности забележене код пацијената са ремоделованом левом комором (11.97 (7.43-16.08) *ng/ml* насупрот 6.65 (4.87-10.64) *ng/ml*; *p*=0.032) (Табела 17).

Табела 17. Галектин-3 (*ng/ml*) у пацијената са ангином пекторис првог дана

варијабле	без ремоделовања леве коморе	Са ремоделованом левом комором	<i>Z</i> (<i>p</i>)
Аортни корен	8.86 (7.35-11.03)	7.27 (6.69-10.58)	0.579 (.563)
Феморална артерија	6.65 (4.87-10.64)	11.97 (7.43-16.08)	2.147 (.032)
Феморална вена дан 1	7.82 (6.92-10.58)	10.81 (8.24-13.69)	1.387 (.165)

Вредности су приказане као медиана са интерквartilним рангом (*IQR*), *Man-Whitney* (није нормална дистрибуција; *Z* (*p*)).

Ехокардиографски параметри се иницијално нису битно разликовали, али је 6 месеци касније забележена статистички значајна разлика у *ESVLK* који је био већи у групи пацијената са ремоделованом левом комором (61.50 (46.25-76.75) насупрот 33.00 (29.25-46.25); *p*=0.022), где је забележена и нижа *EFLK* (48.50 (45.00-52.50)% насупрот 56.00 (50.00-60.00)%; *p*=0.016) (Табела 18).

Табела 18. Ехокардиографски параметри у пацијената са стабилном ангином пекторис

Варијабле	без ремоделовања леве коморе	Са ремоделованом левом комором	<i>t (p) or Z (p)</i>
<i>EDVLK 1</i>	85.00 (68.00-160.00)	87.50 (73.75-119.25)	-0.326 (0.744)
<i>EDVLK 180</i>	70.50 (60.25-110.25)	108.50 (91.50-134.25)	-1.850 (0.059)
<i>ESVLK 1 дан</i>	43.00 (33.00-90.00)	43.50 (34.50-50.50)	-0.579 (0.562)
<i>ESVLK 180 дан</i>	33.00 (29.25-46.25)	61.50 (46.25-76.75)	2.285 (0.022)
<i>EFLK 1 дан</i>	52.00 (46.00-55.00)	52.50 (50.00-56.25)	-0.218 (0.828)
<i>EFLK 180 дан</i>	56.00 (50.00-60.00)	48.50 (45.00-52.50)	-2.407 (0.016)
<i>WMSI 1 дан</i>	1.24 (1.14-1.48)	1.15 (1.02-1.020)	-0.935 (0.354)
<i>WMSI 180 дан</i>	1.20 (1.13-1.42)	1.12 (1.03-1.23)	-0.989 (0.323)
<i>E/A 1 дан</i>	0.84 (0.67-1.12)	0.78 (0.66-1.03)	-0.540 (0.589)
<i>E/A 180 дан</i>	0.81 (0.68-1.05)	0.87 (0.71-1.07)	-0.772 (0.440)
<i>E/E' 1 дан</i>	7.90 (5.00-8.66)	7.75 (5.93-10.25)	-0.941 (0.346)
<i>E/E' 180 дан</i>	8.46 (6.65-10.48)	9.20 (7.31-12.42)	-0.906 (0.365)
<i>LP 1 дан</i>	40 (37.50-44.50)	40.50 (32.25-43.00)	-0.399 (0.690)
<i>LP 180 дан</i>	38.50 (32.50-44.50)	39.50 (36.00-45.00)	-0.036 (0.971)

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Све вредности су приказане као средња вредност \pm СД или медиана са интерквартилним рангом (*IQR*). Т тест (нормална дистрибуција; *t(p)*) или *Man-Whitney* (није нормална дистрибуција; *Z (p)*).

Првог дана хоспитализације нисмо нашли корелације између ехокардиографских параметара и концентрација галектина-3, али је 6 месеци касније уочена позитивна корелација концентрације галектина-3 у феморалној артерији првог дана и *EDVLK*, *ESVLK* 6 месеци касније (Табела 18). Концентрације галектина-3 у феморалној артерији су негативно корелисале са променама *EDVLK*, *ESVLK* и *WMSI*, а позитивну корелацију смо забележили између *EFLK* и галектина-3 у феморалној артерији и вени (Табела 19 и 20).

Табела 19. Корелација плазма концентрације галектина-3 и ехокардиографских параметара првог дана хоспитализације

Варијабле		<i>EDVLK</i>	<i>ESVLK</i>	<i>EF</i>	<i>E/E'</i>	<i>WMSI</i>	<i>E/A</i>	<i>LP</i>
Корен аорте	<i>r</i>	0.272	0.339	-0.159	-0.070	0.356	0.190	0.086
	<i>p</i>	0.209	0.114	0.468	0.752	0.113	0.398	0.195
Феморална артерија	<i>r</i>	0.035	-0.115	0.269	0.263	-0.182	0.164	-0.009
	<i>p</i>	0.890	0.651	0.280	0.291	0.499	0.529	0.971
Феморална вена	<i>r</i>	0.274	0.253	0.141	0.312	0.113	0.268	0.377
	<i>p</i>	0.206	0.244	0.520	0.147	0.633	0.228	0.076

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Табела 20. Корелација плазма концентрације галектина-3 и ехокардиографских параметара након 6 месеци

варијабле		<i>EDVLK</i>	<i>ESVLK</i>	<i>EF</i>	<i>E/E'</i>	<i>WMSI</i>	<i>E/A</i>	<i>LP</i>
Корен аорте	<i>r</i>	0.111	0.009	-0.052	-0.052	0.345	-0.422	0.054
	<i>p</i>	0.641	0.971	0.827	0.827	0.161	0.072	0.892
Феморална артерија	<i>r</i>	0.579	0.620	0.213	0.213	0.343	0.012	0.123
	<i>p</i>	0.015	0.008	0.411	0.411	0.211	0.965	0.627
Феморална вена	<i>r</i>	0.431	0.446	-0.033	-0.033	0.330	-0.103	0.316
	<i>p</i>	0.058	0.049	0.891	0.891	0.180	0.675	0.175

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Табела 21. Корелација плазма концентрације галектина-3 и промене ехокардиографских параметара током 6 месеци

Варијабле		Δ <i>EDVLK</i>	Δ <i>ESVLK</i>	Δ <i>EF</i>	Δ <i>E/E'</i>	Δ <i>WMSI</i>	Δ <i>E/A</i>	Δ <i>LP</i>
Корен аорте	<i>r</i>	0.0026	-0.08	0.007	-0.456	-0.104	0.318	0.083
	<i>p</i>	0.992	0.752	0.978	0.057	0.683	0.197	0.743
Феморална артерија	<i>r</i>	-0.554	-0.536	0.528	-0.178	-0.592	0.062	0.098
	<i>p</i>	0.032	0.022	0.043	0.525	0.009	0.827	0.728
Феморална вена	<i>r</i>	-0.145	-0.413	0.600	-0.308	-0.399	0.365	0.043
	<i>p</i>	0.578	0.088	0.008	0.214	0.100	0.136	0.865

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*-однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LP*-димензије леве преткоморе

Униваријантном регресионом анализом се није издвојила ни једна варијабла која би могла да предвиди ремоделовање леве коморе 6 месеци након перкутане коронарне интервенције.

4.5 Прогноза пацијената

Шестомесечно праћење пацијената показало је да је од укупног броја пацијената њих 5 преминуло и 15 пацијената је имало нежељене догађаје. Пацијенти који су преминули били су значајно старије животне доби (73.80 ± 2.95 година) за разлику од пацијената који су преживели ($64,00 \pm 8.59$ година). Ова група пацијената је имала нижу вредност крвног притиска ($p < 0.05$), веће вредности урее ($p < 0.05$), *proBNP* ($p < 0.05$), ниже вредности клиренса креатинина ($p < 0.05$) и хемоглобина ($p < 0.05$). Поређењем ехокардиографских параметара маркер дијастолне дисфункције *E/E'* је био статистички значајно већи у групи пацијаната који су преминули, димензије леве преткоморе су биле мање ($p < 0.05$), вредности *WMSI* веће ($p < 0.05$), а вредности *EF* ниже, али за њу није забележена статистички значајна разлика међу групама. У пацијената који нису преживели десна коронарна артерија је имала значајно већи степен стенозе ($p < 0.05$), и већи број коронарних артерија захваћених ангиографски значајним стенозама.

Вредности галектина-3 се нису разликовале међу испитиваним групама, осим у корену аорте првог дана АИМ, где су забележене статистички значајно веће концентрације галектина-3 у пацијената који су преминули у односу на другу групу (15.81 ± 4.50 ng/ml и 8.99 ± 3.08 ng/ml; $p < 0.05$).

Табела 22. Преживљавање пацијената након 6 месеци праћења

Варијабле	Преживели	нису преживели (N=5)	<i>t (p) or Z (p)</i>
Године	64.00±8.59	73.80±2.95	2.528 (0.013)*
Време од појаве бола	8.12±8.46	6.60±2.51	1.023 (0.327)*
Пушачка навика	8.22±12.54	0.00±0.00	1.503 (0.133)**
Број цигарета дневно	7.17±11.12	0.00±0.00	1.466 (0.143)**
Индекс телесне масе	27.91±3.69	26.60±4.16	0.767 (0.446)*
Систолни ТА	133.20±6.89	106.80±18.20	2.156 (0.034)*
Дијастолни ТА	76.04±5.95	62.00±13.04	1.923 (0.058)*
Срчана фреквенца	73.5±14.54	76.60±25.45	0.266 (0.803)*
Уреа	6.47±2.44	9.74±2.61	2.522 (0.011)**
Креатинин	92.61±4.19	118.4±44.36	1.375 (0.169)**
Клиренс креатинина	86.78±26.68	49.90±19.91	3.143 (0.002)*
<i>СКМВ</i>	52.4±89.99	26.20±15.85	0.285 (0.776)**
Тропонин	8.61±20.44	3.71±2.48	1.754 (0.079)**
<i>Pro-BNP</i>	1230.45±2315.96	3496.40±5265.57	2.057 (0.040)**
Гликемија	7.16±2.87	11.06±5.70	1.650 (0.099)**
Холестерол	5.66±1.29	4.35±1.94	2.122 (0.037)*
Триглицериди	1.90±1.07	41.19±0.42	1.843 (0.065)**
<i>HDL – холестерол</i>	1.17±0.33	1.14±0.39	0.208 (0.836)*
<i>LDL - холестерол</i>	3.6±1.09	2.64±1.70	1.905 (0.061)*
Хемоглобин	139.95±15.62	105.60±5.69	4.760 (0.000)*
Број леукоцита	10.56±8.61	9.44±5.95	0.020 (0.984)**
Број тромбоцита	233.966±56.29	250.20±101.74	0.353 (0.741)*
<i>EDVLK</i>	84.04±29.84	70.25±14.39	0.914 (0.363)*
<i>ESVLK</i>	41.81±18.92	34.5±4.44	0.773 (0.439)**
<i>EFLK</i>	53.00±6.60	48.25±2.22	1.672 (0.095)**

<i>E/E'</i>	8.16±2.89	11.88±4.64	2.434 (0.017)*
<i>E/A</i>	0.81±0.34	1.03±0.39	1.237 (0.216)**
<i>LA</i>	39.18±5.15	36.00±1.41	2.371 (0.043)*
<i>WMSI</i>	1.34±0.24	1.67±0.23	2.480 (0.013)**
<i>RCA</i> (% стенозе)	79.36±23.62	97.00±4.47	4.865 (0.000)*
<i>LAD</i> (% стенозе)	75.32±22.55	79.75±7.90	0.384 (0.703)*
<i>LCX</i> (% стенозе)	70.08±28.86	82.25±20.34	0.824 (0.414)*
Број крвних судова	2.07±0.77	3.00±0.00	2.402 (0.016)**
Аортни корен дан 1	8.99±3.08	15.81±4.50	4.668 (0.000)*
Феморална арт. дан 1	9.75±3.99	8.54±1.05	0.670 (0.560)*
Феморална вена дан 1	9.80±3.66	8.07±2.39	1.040 (0.302)*
Коронарни синус дан 1	8.59±2.96	11.16±3.88	1.811 (0.076)*
Радијална арт. дан 5	10.52±3.85	13.33±3.11	1.241 (0.219)*
Кубитална вена дан 5	9.42±3.87	6.25±0.87	1.153 (0.253)*
Кубитална вена дан 30	±	±	(0.0)*

СКМВ-креатин киназа*MB*, *proBNP* - *pro brain natriuretic peptide*, *EDVLK* – енд-дијастолни волумен леве коморе, *ESVLK*- енд-сistolни волумен леве коморе, *EFLK*-ејекциона фракција леве коморе, *E/E'*- однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, *E/A*- проток кроз митралну валвулу, *LA*-димензије леве преткоморе, *WMSI*- индекс систолне покретљивости зидова леве коморе, *RCA* - *right coronary artery*, *LAD* - *left anterior descendent artery*, *LCx* - *left circumflex artery*

Нежељене догађаје без срчаног удара је имало 15 пацијената, 6 месеци након АИМ. Та група пацијената је имала на пријему ниже вредности крвног притиска ($p<0.05$), хемоглобина ($p<0.05$), веће вредности урее ($p<0.05$) креатинина ($p<0.05$), *proBNP* ($p<0.05$). Од ехокардиографских параметера једино је *WMSI* био већи у овој групи пацијената на пријему. Степен стенозе на коронарним артеријама је био већи на *LAD* у пацијената који су имали *MACE* ($p<0.05$), а од лекова је чешће примењиван Спиринолактон ($p<0.05$).

Концентрације галектина-3 првог дана АИМ су биле значајно веће у корену аорте ($12.55±2.98$ ng/ml и $8.68±3.29$ ng/ml; $p<0.05$) и феморалној артерији ($12.62±3.23$ ng/ml и $8.67±3.52$ ng/ml; $p<0.05$) (Табела 23).

Табела 23. *MACE* код пацијената након 6 месеци праћења

Варијабле	Без <i>MACE</i>	<i>MACE</i> (N=15)	
Године	63.89±8.18	67.73±10.30	1.561 (0.122)*
Време од појаве бола	7.45±8.00	10.53±9.00	1.351 (0.192)*
Пушачка навика	7.20±12.16	10.00±13.09	0.894 (0.372)**
Број цигарета дневно	6.14±10.59	9.33±12.23	1.014 (0.310)**
Индекс телесне масе	27.74±3.72	28.25±3.71	0.481 (0.632)*
Систолни ТА	134.71±26.42	117.73±26.60	2.244 (0.028)*
Дијастолни ТА	76.47±16.18	69.47±4.76	1.536 (0.129)*
Срчана фреквенца	74.71±13.78	69.40±20.35	0.962 (0.349)*
Уреа	6.25±1.94	8.53±3.91	2.232 (0.026)**
Креатинин	87.89±23.65	122.00±58.62	1.995 (0.046)**
Клиренс креатинина	87.88±25.15	69.66±29.58	2.451 (0.016)*
<i>СКМВ</i>	46.39±79.18	70.53±118.60	0.900 (0.368)**
Тропонин	4.55±18.95	11.67±23.79	1.007 (0.314)**
<i>Pro-BNP</i>	1019.34±2027.71	3034.93±4092.26	2.691 (0.007)**
Гликемија	7.08±2.83	8.90±4.42	1.792 (0.073)**
Холестерол	5.54±1.38	5.76±1.33	0.548 (0.585)*
Триглицериди	1.82±1.08	1.98±0.94	0.995 (0.320)**
<i>HDL</i> - холестерол	1.16±0.33	1.23±0.37	0.772 (0.442)*
<i>LDL</i> - холестерол	3.58±1.14	3.51±1.24	0.200 (0.842)*
Хемоглобин	139.91±17.63	127.86±14.37	2.391 (0.019)*
Број леукоцита	10.41±9.15	10.89±3.86	1.222 (0.222)**
Број тромбоцита	232.48±56.40	246.71±72.31	0.815 (0.418)*
<i>EDVLK</i>	81.61±27.88	90.87±35.21	1.102 (0.274)*
<i>ESVLK</i>	40.28±8.16	46.47±19.87	1.653 (0.098)**
<i>EFLK</i>	53.18±6.55	50.93±6.33	1.274 (0.203)**
<i>E/E'</i>	8.26±3.10	8.70±3.02	0.494 (0.623)*
<i>E/A</i>	0.84±0.36	0.75±0.27	0.647 (0.517)**
<i>LP</i>	38.29±5.02	37.13±5.24	0.800 (0.426)*
<i>WMSI</i>	1.31±0.21	1.52±0.32	2.584 (0.010)**

RCA (% стенозе)	80.34±3.86	82.15±21.14	0.251 (0.803)*
LAD (% стенозе)	73.04±2.42	88.70±16.08	2.621 (0.018)*
LCX (% стенозе)	71.634±29.55	68.77±25.08	0.317 (0.753)*
Број крвних судова	2.09±0.76	2.20±0.86	0.533 (0.594)**
Аортни корен дан 1	8.68±3.29	12.55±2.98	4.166 (0.000)*
Феморална арт. дан 1	8.67±3.52	12.62±3.23	3.713 (0.000)*
Феморална вена дан 1	9.51±3.21	10.33±4.94	0.586 (0.566)*
Коронарни синус дан 1	9.15±3.24	7.69±3.20	1.509 (0.137)*
Радијална арт. дан 5	10.63±3.95	10.77±3.55	0.110 (0.913)*
Кубитална вена дан 5	9.09±3.86	10.33±3.78	1.083 (0.283)*
Кубитална вена дан 30	8.14±3.96	9.57±3.57	0.974 (0.336)*
Дугоделујући нитрати	28 (43.1%)	5 (35.7%)	0.043 (0.835)
Фуросемид	12 (18.5%)	6 (42.9%)	2.633 (0.105)
Спиринолактон	5 (7.7%)	5 (35.7%)	8.843 (0.016)
АЦЕ инхибитори/АРБ	49 (75.4%)	11 (78.6%)	0.000 (1.000)
Бета блокатори	51 (78.5%)	10 (71.4%)	0.047 (0.828)
Калц. антагонисти	10 (15.4%)	4 (28.6%)	0.618 (0.432)
Инхиб. прот. пумпе	23 (35.4%)	4 (28.6%)	0.031 (0.860)
H2 блоактори	11 (16.9%)	3 (21.4%)	0.000 (0.988)
Амиодарон	9 (13.8%)	5 (35.7%)	2.427 (0.119)
Двојна антиагр. Тер.	55 (84.6%)	11 (78.6%)	0.024 (0.876)
Тикагрелор	29 (44.6%)	5 (35.7%)	0.098 (0.755)
Триметазидин	27 (41.5%)	5 (35.7%)	0.011 (0.918)
Статини	60 (92.3%)	12 (85.7%)	0.072 (0.788)

EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, ESVLK- енд-сistolни волумен леве коморе, EFLK-ејекциона фракција леве коморе, E/E' - однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним доплером и ткивним доплером, E/A- проток кроз митралну валвулу, LP-димензије леве преткоморе, WMSI- индекс систолне покретљивости зидова леве коморе RCA - right coronary artery, LAD - left anterior descending artery, LCx - left circumflex artery

Мултиваријантна логистичка регресија је показала да је ризик од нежељених догађаја повећан ако смо код пацијента применили Спинолактон и то за 47 пута. Повећање концентрације галектина-3 у феморалној артерији првог дана АИМ за 1 јединицу дуплира ризик од нежељених догађаја током наредних 6 месеци (Табела 24).

Табела 24. Мултиваријантна логистичка регресија за МАСЕ 6 месеци након АИМ

Варијабле	<i>Adjusted odds ratio (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
Спинолактон	46.965 (1.581-1394.790)	0.026
Галектин-3 у феморалној артерији дан 1	2.189 (1.166-4.109)	0.015

Укупно 20 пацијената је имало нежељене догађаје и фаталне исходе 6 месеци након срчаног удара. Та група пацијената је била старије животне доби у односу на другу групу пацијента, на пријему је имала статистички значајно ниже вредности систолног и дијастолног крвног притиска ($p<0.05$), клиренса креатинина ($p<0.05$), веће вредности уреје ($p<0.05$) и креатинина ($p<0.05$), *pro-BNP* ($p<0.05$), гликемије ($p<0.05$). Од ехокардиографских параметера *WMSI* је био статистички значајно већи у овој групи пацијената на пријему ($p<0.05$), а *EF* је била нижа ($p<0.05$). Степен стенозе на коронарним артеријама се није значајно разликовао међу групама осим за *LAD* где је био већи у пацијената који су имали *MACE* ($p<0.05$) који је чешће примењиван у овој групи пацијената. У пацијената са *MACE* чешће је примењиван Спинолактон ($p<0.05$), а иста група је чешће имала *STEMI* ($p<0.05$) и АВ блок трећег степена ($p<0.05$).

Концентрације галектина-3 првог дана АИМ су биле статистички значајно веће у корену аорте (13.37 ± 3.59 ng/ml и 8.08 ± 2.37 ng/ml; $p<0.05$) и феморалној артерији (11.55 ± 3.35 ng/ml и 8.69 ± 3.74 ng/ml; $p<0.05$) (Табела 25).

Табела 25. Укупан број нежељених исхода након 6 месеци

Варијабле	Преживели без <i>MACE</i>	<i>MACE</i> +фатални исход (N=20)	
Године	63.08±7.95	69.25±9.34	2.883 (0.005)*
Време од појаве бола	7.52±8.29	9.55±8.00	0.956 (0.342)*
Пушачка навика	7.79±12.47	7.50±12.08	0.034 (0.973)**
Број цигарета дневно	6.64±10.87	7.00±1.29	0.095 (0.924)**
Индекс телесне масе	27.83±3.81	27.84±3.78	0.006 (0.995)*
Систолни ТА	137.00±5.77	115.00±24.80	3.343 (0.001)*
Дијастолни ТА	77.66±15.92	67.60±14.40	2.506 (0.014)*
Срчана фреквенца	74.56±12.73	71.20±21.25	0.668 (0.510)*
Уреа	5.96±1.59	8.83±3.60	3.435 (0.001)**
Креатинин	85.39±19.77	121.10±54.30	2.564 (0.010)**
Клиренс креатинина	90.99±22.99	64.72±28.37	4.179 (0.000)*
Креатин киназа <i>MB</i>	48.05±82.09	59.45±103.95	0.970 (0.332)**
Тропонин	7.86±19.68	9.68±20.76	1.886 (0.059)**
<i>Pro-BNP</i>	816.30±1432.69	3156.37±4277.82	3.573 (0.000)**
Гликемија	6.76±2.25	9.47±4.72	2.539 (0.011)**
Холестерол	5.64±1.30	5.39±1.58	0.688 (0.493)*
Триглицериди	1.88±1.10	1.77±0.90	0.161 (0.872)**
<i>HDL</i> - холестерол	1.16±0.32	1.21±0.37	0.570 (0.570)*
<i>LDL</i> - холестерол	3.66±1.07	3.28±1.38	1.251 (0.215)*
Хемоглобин	142.72±14.64	122.00±17.47	5.143 (0.000)*
Број леукоцита	10.49±9.39	10.51±4.36	1.080 (0.280)**
Број тромбоцита	231.03±52.23	247.63±77.97	0.869 (0.394)*
<i>EDVLK</i>	82±36.28.45	86.53±32.76	0.538 (0.592)*
<i>ESVLK</i>	40.66±18.66	43.95±18.31	1.120 (0.263)**
<i>EFLK</i>	53.51±6.62	50.37±5.77	2.024 (0.043)**
<i>E/E'</i>	8.02±2.87	9.37±3.53	1.684 (0.096)*
<i>E/A</i>	0.83±0.35	0.81±0.31	0.040 (0.968)**

<i>LP</i>	38.44±5.14	36.89±4.68	1.170 (0.245)*
<i>WMSI</i>	1.29±0.19	1.55±0.31	3.640 (0.000)**
<i>RCA</i> (% стенозе)	78.60±24.40	86.28±19.16	1.201 (0.234)*
<i>LAD</i> (% стенозе)	72.47±22.83	86.14±16.44	2.480 (0.019)*
<i>LCX</i> (% стенозе)	70.53±30.34	71.94±24.16	0.169 (0.866)*
Број крвних судова	2.03±0.75	2.37±0.83	1.719 (0.086)**
<i>CRP</i>	9.13±18.06	25.29±45.58	1.627 (0.104)**
Аортни корен дан 1	8.08±2.37	13.37±3.59	6.146 (0.000)*
Феморална арт. дан 1	8.69±3.74	11.55±3.35	2.815 (0.007)*
Феморална вена дан 1	9.66±3.26	9.73±4.47	0.079 (0.937)*
Коронарни синус дан 1	8.89±3.11	8.66±3.14	0.265 (0.792)*
Радијална арт. дан 5	10.45±3.97	11.28±3.52	0.721 (0.474)*
Кубитална вена дан 5	9.19±3.89	9.82±3.79	0.571 (0.570)*
Кубитална вена дан 30	8.14±4.03	9.44±3.39	0.913 (0.367)*
Ак. инфаркт (vs. ангина)	41 (67.2%)	18 (90.0%)	2.885 (0.089)
<i>STEMI</i> (vs. <i>NSTEMI</i>)	23 (56.1%)	15 (83.3%)	4.048 (0.044)
Пол (мушки)	44 (72.1%)	11 (55.0%)	1.318 (0.251)
AV блок	0 (0.0%)	3 (15.0%)	5.672 (0.016)
<i>VT/VF</i>	5 (8.2%)	3 (15.0%)	0.205 (0.650)
Атријална фибрилација	5 (8.2%)	4 (20.0%)	1.098 (0.295)
Дугоделујући нитрати	28 (45.9%)	5 (27.8%)	1.206 (0.272)
Фуросемид	9 (14.8%)	9 (50.0%)	7.913 (0.005)
Спирнолактон	5 (8.2%)	5 (27.8%)	3.212 (0.073)
АЦЕ инх. или АРБ	49 (80.3%)	11 (61.1%)	1.856 (0.173)
Бета блокатори	50 (82.0%)	11 (61.1%)	2.353 (0.125)
Антагонисти калцијума	10 (16.4%)	4 (22.2%)	0.047 (0.828)
Инх. протон. пумпе	22 (36.1%)	5 (27.8%)	0.136 (0.712)
Х2 блокатори	9 (14.8%)	5 (27.8%)	0.847 (0.357)
Амиодарон	8 (13.14%)	6 (33.3%)	2.633 (0.105)

Двојна антиагр. Тер.	52 (85.2%)	14 (77.8%)	0.151 (0.697)
Тикагрелор	28 (45.9%)	6 (33.3%)	0.456 (0.499)
Триметазидин	26 (42.6%)	6 (33.3%)	0.187 (0.666)
Статини	57 (93.4%)	15 (83.3%)	0.730 (0.393)

Pro-BNP - pro brain natriuretic peptide, EDVLK – енд-дијастолни волумен леве коморе, ESVLK- енд-сistolни волумен леве коморе, EFLK-ејекциона фракција леве коморе, E/E' - однос брзина брзе фазе пуњења леве преткоморе мерене пулсним и ткивним доплером, E/A- проток кроз митралну валвулу, LP-димензије леве преткоморе, WMSI-индекс систолне покретљивости зидова леве коморе, RCA - right coronary artery, LAD - left anterior descending artery, LCx - left circumflex artery, CRP-c reactive protein, STEMI – од енгл. ST elevation myocardial infarction, AV-atrioventricular, VT/VF- коморска тахикарфија/фибрилација

Мултиваријантном регресионом анализом смо утврдили независне предикторе нежељених догађаја. Повећање плазма концентрације галектина-3 у феморалној артерији за 1 јединицу, је повезано са 2 пута ($p=0.026$) већим ризиком од појаве нежељених исхода 6 месеци након АИМ. Повећање броја еритроцита и разлика у концентрацији галектина-3 између коронарног синуса и корена аорте су удружени са повећаним ризиком од нежељених догађаја 6 месеци након АИМ (Табела 26).

Табела 26. Мултиваријантна логистичка регресија за нежељене догађаје након 6 месеци

Варијабле	<i>Adjusted odds ratio (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
број еритроцита	0.013 (0.000-0.602)	0.027
галектин-3 у феморалној артерији дан 1	2.081 (1.090-3.973)	0.026
Δ галектина-3 коронарног синус/корена аорте	0.538 (0.319-0.907)	0.020

4.6 Утицај на концентрације галектина-3

Применом мултиваријантне логистичке регресије утврдили смо независне предикторе вредности галектина-3.

- аортни корен: Тикагрелор смањује концентрацију галектина-3 1.449 пута, а присуство артеријске хипертензије повећава 2.5 пута.
- Периферна вена дан 1: једносудовна болест срца смањује његову вредност 2 пута, а примена статина 2.9 пута
- Кубитална вена дан 5: Тикагрелор смањује његову вредност 1.7 пута
- Периферна артерија дан 5: ИПП смањује његову вредност 2.3 пута.
- Периферна вена дан 30: повећан однос E/A и дугоделујући нитрати смањују вредност галектина-3 3.7 и 2.6 пута.

Табела 27. Мултиваријантна логистичка регресија – утицај на вредности галектина-3

Галектин-3		Варијабле	<i>Adjusted odds ratio (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
Дан 1	аортни корен	Тикагрелор	-1.449 (-2.474--0.424)	0.006
		арт. хипертензија	2.516 (1.375-3.657)	0.000
		уреа	0.567 (0.365-0.769)	0.000
	фем. вена	1-судовна болест срца	-1.966 (-3.545--0.387)	0.015
		Статини	-2.946 (-5.458--0.435)	0.022
Дан 5	кубит. вена	Тикагрелор	1.722 (0.003-3.442)	0.050
	рад. артерија	Инх. протонске пумпе	-2.299 (-4.551--0.047)	0.046
Дан 30	кубит. вена	E/A	-3.767 (-6.584--0.951)	0.011
		Дугоделујући нитрати	-2.516 (-4.997--0.035)	0.047

5.0 ДИСКУСИЈА

Ово је прва студија која је испитивала предиктивни значај и динамику плазма концентрације галектина-3 у развоју срчаног ремоделовања 6 месеци након АИМ користећи артеријску и венску, периферну и централну крв, узорковану првог, петог и 30 дана након АМИ. Анализирана је корелација између концентрације галектина-3 са различитих локализација и у различитим временским размацама након АИМ и ехокардиографских параметара, 1 и 6 месеци касније. Галектин-3 у централној и периферној венској крви првог дана АИМ и периферној вени 30 дана касније је у позитивној корелацији са негативним срчаним ремоделовањем, док артеријске концентрације галектина-3 нису показале везу са негативним срчаним ремоделовањем. Позитивна корелација је забележена између концентрације галектина-3 у централној и периферној венској крви, централној артеријској и централној или периферној венској крви, указујући на миокардну синтезу овог маркера. Плазма концентрације галектина-3 у кубиталној вени 30 дана након АИМ, показују обећавајућу предиктивну вредност за негативно миокардно ремоделовање 6 месеци касније. Повећање његове концентрације за 1 јединицу повећава ризик од негативног миокардног ремоделовања за 1.55 пута. Повећање плазма концентрације галектина-3 у феморалној артерији за 1 јединицу, је повезано са 2 пута већим ризиком од појаве нежељених исхода 6 месеци након АИМ.

Друге студије су указале на везу између плазма концентрације галектина-3 и негативног миокардног ремоделовања након АМИ или хроничне срчане инсуфицијенције у хуманим студијама¹²⁴, али су одређиване концентрације галектина-3 само у венској крви у *STEMI* пацијената краткорочно након АМИ^{41,42,66}.

5.1 Базалне карактеристике пацијената

Према истраживању објављеном 2003. године, пацијенти са АКС који на пријему имају веће вредности крвног притиска, углавном су особе женског пола, старије животне доби са вишеструким коморбидитетима¹²⁵. Резултати Француског регистра за АИМ који је пратио пацијенте од 1995. до 2015. године, су показали да се учесталост КВС фактора ризика мења током времена. Према овом регистру, пацијенти који су имали *STEMI* 2015. године су били млађе животне доби у односу на оне из 1995. године. Учесталост КВС фактора ризика (гојазности, дислипидемије, артеријске хипертензије и шећерне болести) се током периода од 20 година повећао у обе испитиване групе. Анамнеза КВС болести се смањила у пацијената са *STEMI*, а учесталост срчане инсуфицијенције и периферне артеријске васкуларне болести се смањила у пацијената са *NSTEMI*. Код пацијената са *STEMI* време доласка у здравствену установу од појаве бола се такође смањило са 240 на 168 минута¹²⁶. У нашем истраживању је артеријска хипертензија као фактор ризика била најређе заступљена у пацијената са *NSTEMI*, а вредности систолног крвног притиска су биле највеће у пацијената са *STEMI*. Пацијенти који су имали *STEMI* брже су стизали у здравствену установу од пацијената који су имали *NSTEMI*.

АКС се карактерише дестабилизацијом плака праћеном локалном и системском инфламаторном реакцијом која се може потврдити повишеним вредностима *CRP*, што је доказано и у нашем истраживању. Повишене вредности *CRP* у пацијената са исхемијском болешћу срца су лош прогностички знак рекурентних АИМ, али се вредност овог маркера не мења у првих неколико сати АИМ и није повезан са тежином коронарне болести¹²⁷. Вредности *pro-BNP* у нашем истраживању су такође биле значајно веће у пацијената са АИМ у односу на пацијенте са стабилном ангином, указујући да акутна хипоксија, некроза кардиомиоцита и истезање инфарктне регије леве коморе изазива ослобађање овог молекула. Претходна истраживања су показала да су вредности овог маркера веће у пацијената који имају тежу исхемијску болест срца, чешће захваћену *LAD* и већи степен стенозе на коронарним артеријама. Ова група пацијената такође има нижи *TIMI* проток у коронарним артеријама и тежу клиничку слику¹²⁸. Такве везе нисмо нашли у нашем истраживању, али смо забележили да су стенозе на главном стаблу леве коронарне

артерије најзаступљеније у пацијената са *NSTEMI*, а на *LAD* у *STEMI*, где је најучесталија мултисудовна болест срца.

5.2 Негативно ремоделовање леве коморе

Након АИМ, срце претрпи низ ћелијских и молекулских догађаја, који представљају миокардно ремоделовање. Препознатљива карактеристика ремоделовања леве коморе је реактивација феталних гена као одговор на неуроухуморалну стимулацију, хемодинамски и метаболички стрес инфарктне регије¹²⁹. Карактеристичне промене укључују ремоделовање контрактилне миокардне машинерије са повећаном експресијом саркомерних протеина (тешки ланци миозина и алфа-актина), промене у енергетском метаболизму и повећану продукцију натриуретских протеина^{130,131}. Ови процеси укључују велики број ћелија, разноврсне молекулске механизме, а суштина је да се одржи контрактилни капацитет и ефикасност срчаног мишићног ткива. Међутим, дуготрајни ефекат ових промена доводи до сасвим супротног ефекта, негативног срчаног ремоделовања, дилатације леве коморе и последичне срчане инсуфицијенције. Негативно миокардно ремоделовање се јавља у 10-35% пацијената након АИМ³⁷, често након екстензивних АИМ предњег зида леве коморе, чак иако је миокардна перфузија постигнута примарном *PCI*⁴⁶.

У нашем истраживању негативно миокардно ремоделовање је забележено код готово 40% испитаника, што је више него у другим студијама^{132,133} вероватно као последица веће учесталости шећерне болести у овој групи пацијената (35%). Пацијенти код којих се развило негативно миокардно ремоделовање 6 месеци након АИМ, на пријему су имали веће вредности инфламаторних маркера (ЦРП, број леукоцита), што указује на улогу инфламације у развоју негативног срчаног ремоделовања, највероватније праћену фиброзом; кључни за процес ремоделовања леве коморе^{134,135}. Улога галектина-3 у инфламацији и фибрози је добро испитана^{136,137}.

Код пацијената са ремоделованом левом комором све вредности галектина-3 су веће у односу на групу пацијената без ремоделовања, али значајну разлику бележимо у венској крви првог и 30-ог дана АИМ. Улога галектина-3 у негативном миокардном ремоделовању је неоспорна, али је нејасан механизам ослобађања и динамика секреције

галектина-3. Зато је и један од циљева нашег истраживања био да се утврди динамика секреције овог маркера. Процес ремоделовања леве коморе се не одиграва само првих дана након АИМ, већ заправо траје недељама и месецима и према досадашњим истраживањима одиграва се кроз неколико путева. Узевши у обзир све претходно наведено, динамику секреције у нашем истраживању, можемо образложити и резултатима претходно објављене студије изведене на анималном моделу која је показала да се експресија галектина-3 током времена разликује по месту продукције у срцу, врсти ћелија и стимулуса које врше експресију галектина-3¹³⁸. Инцијално ослобађање веће количине галектина-3 се дешава из интерстицијалних макрофага у срцу. Током времена, изгледа да неки други стимулуси, локални и системски, директно или индиректно, повећавају вредности овог маркера изазивајући фиброзу миокарда, која је израженија код пацијената код којих је степен оштећења, а самим тим и репарације миокарда већи, а то су пацијенти који имају *STEMI*.

У АИМ долази до локалне и системске активације *RAAS*. Према подацима истраживања објављеног 2004. године, Ангиотензин II има значајну улогу у апоптози кардиомиоцита, посебно након АИМ¹³⁹, а ефекте остварује преко AT1 и AT2 рецептора. Истежање кардиомиоцита ослобађа Ангиотензин II који индукује апоптозу кардиомиоцита и продукцију проинфламаторних молекула и фактора раста преко AT1 рецептора у инфаркној регији. Познато је да су AT2 рецептори доминантни у фетусу, где су укључени у процес развоја и ремоделовања, а у одраслих након оштећења срца, они су ре-експресовани као одговор на стрес и доприносе зарастању и ремоделовању миокарда¹⁴⁰.

На анималном моделу је такође показано да давање инфузије Ангиотензина II доводе до развоја хипертрофије леве коморе, фиброзе и миокардног ремоделовања. Међутим, код галектин-3 *knock-out* мишева се развија хипертрофија леве коморе, али нема фиброзе, што указује на улогу галектина-3 у продукцији и депоновању колагена (I и III)¹⁴¹.

У процесу развоја срчане инсуфицијенције кључна је активација протеин киназе-Ц и појачана експресија галектина-3. Протеин киназу-Ц могу активирати многи стимулуси¹⁴². Ангиотензин II активира протеин киназу-Ц и доприноси процесу фиброзе миокарда, а самим тим развоју срчане инсуфицијенције¹⁴³. Активација протеин киназе-Ц повећава експресију галектина-3 за 180% и изазива акумулацију колагена тип I и фибронектина у култури *HL-1* кардиомиоцита (срчане мишићне ћелије које могу да се

контрахују и које су задржале фенотипске карактеристике адултних кардиомиоцита). Међутим, експресија галектина-3 у култури *HL-1* кардиомиоцита, независно од активације протеин киназе-Ц, повећава продукцију колагена тип I, а његова инхибиција смањује, указујући на то да галектин-3 може изазивати фиброзу миокарда независно од протеин киназе-Ц. Новија истраживања су такође показала да примена Доксозосина која делује преко протеин киназе-Ц изазива фиброзу миокарда, али и инхибицијом овог сигналног пута он остварује свој ефекат на фиброзу миокарда повећавајући концентрацију галектина-3¹⁴².

Процес фиброзе миокарда је у блиској вези са ефектима алдостерона. Хипералдостеронизам код мишева доводи до масивне макрофагне инфилтрације и синтезе галектина-3¹⁴⁴, а примена инхибитора галектина-3 или алдостерона смањује хипертрофију миокарда, фиброзу и експресију гена укључених у фиброгенезу (колаген ти I и II), инфилтрацију макрофагима (*CD-68* and *MCP-1*) и експресију гена за галектин-3¹⁴⁵. У светлу улоге галектина-3 у развоју негативног миокардног ремоделовања након АИМ, *Lax sa sar.* је показао да се супресијом галектина-3 минералкортикоидним рецептор антагонистима смањује фиброза у срцу након АИМ и превенира процес негативног миокардног ремоделовања¹⁴⁶.

Галектин-3 има улогу у ремоделовању на нивоу *mRNA* и протеинском нивоу¹³⁷. Иницијално, у првих неколико дана од АМИ, преодминатно га продукују макрофаги^{147,148}. Током процеса репарације, некроза срчаних миоцита и истезање инфарктног зида леве коморе стимулише продукцију галектина-3 у миофибробластима где се бележи експресија галектина-3 након 7 дана и на крају кардиомиоцитима 28 дана касније, у покушају да регенерише оштећено инфарктно ткиво леве коморе^{134,149}. Међутим, хронична активација током дужег временског периода са високим нивоима галектина-3 је повезана са продукцијом велике количине колагена и фиброзе миокарда, што доводи до негативног миокардног ремоделовања и лоших клиничких исхода¹¹⁷. То може објаснити резултате наше студије, у смислу значајне разлике у вредностима галектина-3 првог дана која зависи од ослобађања из макрофага, и након 30 дана када заправо зависи од ангажовања кардиомиоцита који преузимају улогу у синтези галектина-3 ако постоји потреба за регенерацијом значајно оштећеног срчаног мишића, у пацијената где се ремоделовање доминантно одиграва.

Карактеристике АИМ су реактивација феталних гена, повећање *mRNA* нивоа бета изоформе тешког ланца миозина (β -МНС), алфа-актина *I-a*, *ANP* и *BNP* у инфарктној регији^{146,150}. Сви ови процеси су присутни и у неинфарктној регији, али су слабије изражени. Реактивација феталних гена је последица дејства разних транскриптивних фактора^{151,152,153}. Одмах након АИМ долази до појачане продукције транскрипционог фактора *T-box 1* протеина (*TBX1*) у срцу. Његово повећање међутим, не корелише са експресијом феталних гена, што указује да нема директну везу са експресијом гена који контролишу саркомерогенезу (β -МНС и алфа-актин *I*) и синтезу натриуретских пепетида (*ANP and BNP*). Срчано ремоделовање након АМИ је праћено деловањем многих цитокина ослобођених из кардиомиоцита, фибробласта, ендотелних ћелија и инфламаторних ћелија¹⁵⁴. Трансформишући фактор раста бета (*TGF β*) и галектин-3 су два молекула неопходна за фиброзу миокарда^{150,155}. Оба молекула се могу везати за рецепторе присутне у срчаним фибробластима и могу конвертовати интерстицијалне фибробласте у миофибробласте. Ове ћелије контролишу синтезу и екстраћелијско депоновање колагена, који узрокује формирање ожиљка и екстензију АМИ. Резултати студије објављене 2016. године показују да је експресија колагена *I* и *III mRNA* повећана већ у првој недељи након АМИ и повећава се временом, поспешујући формирање ожиљка. Очекивано, повећана секреција колагена тип *I* и *III* корелише са експресијом Галектина-3 и *TGF β* , молекула укључених у активацију фибробласта, као и са експресијом алфа-глаткомишићног актина, молекулског маркера активираних фибробласта. Веза *TBX1* и фиброзе се огледа у томе да експресија *TBX1* позитивно корелише са експресијом колагена и молекула који контролишу активацију фиброзног процеса. Ова корелација указује на модулаторни ефекат *TBX1* транскрипционог фактора на гене који су укључени у процес фиброзе након АИМ^{146,150}. Све ово показује да су разни механизми укључени у процес фиброзе и синтезе галектина-3.

Процес ремоделовања леве коморе се доказује ехокардиографским прегледом, одређивањем волумена леве коморе и *EF*. Једна таква студија је пратећи пацијенте са *STEMI*, показала значајну негативну корелацију између концентрације галектина-3 и *EF* 3 дана након АМИ, и позитивну са величином миокардног ожиљка одређеног НМР 4 месеца касније, али не и са *EF*⁴¹. У другој студији која је пратила пацијенте са сниженом *EFLK*

без знакова срчане инсуфицијенције, током периода од 2 недеље након АИМ није нађена веза између концентрације галектина-3 и *EFLK*, *EDVLK* и *ESVLK*¹²⁴.

У нашем истраживању смо показали да постоји јака корелација између плазма концентрације галектина-3 и неколико ехокардиографских параметара који дефинишу систолну и дијастолну дисфункцију леве коморе. Пацијенти који су имали мање волумене на пријему су заправо развили негативно миокардно ремоделовање леве коморе 6 месеци касније. Према досадашњим истраживањима током првих неколико недеља се може јавити и транзиторно лажно повећање *EFLK* као последица миокардне хипертрофије која заправо патофизиолошки представља повећање волумена кардиомиоцита и екстраћелијског матрикса⁴⁶, али је даље праћена падом *EFLK* неколико месеци касније, због прогресије фиброзе и екстензије инфарктног сегмента¹⁵⁶. Негативно миокардно ремоделовање се карактерише повећањем *ESVLK* и последичним падом *EFLK*. Као резултат повећаног миокардног стреса у некротичном ткиву зида леве коморе, разни фактори се секретују, неки обезбеђујући преживљавање ћелија, а други имају двојну или негативну улогу, као што је Ангиотензин II^{66,157}. Повећана продукција *TGF-β*, као и системска и локална активација *RAAS* повећава продукцију колагена¹⁵⁸. Према претходно објављеном истраживању, код тежих облика срчане инсуфицијенције експресија галектина-3 је незнатна, а повећана у исхемији миокарда. То указује да је улога галектина-3 у миокардном ремоделовању више изражена код срца који на пријему немају знакове срчане инсуфицијенције¹⁵⁹. *Di Tano G и сар.* је добио сличне резултате указујући да је нижи *EDVLK* на пријему предиктор негативног срчаног ремоделовања 6 месеци касније¹²¹.

Објашњење за то можемо наћи у локализацији ћелија које су одговорне за експресију галектина-3. Срчано ремоделовање започиње повећаном експресијом галектина-3, преодминатно локализованог у инфилтришућим макрофагима^{160, 161}. Експресија галектина-3 је присутна у око 10% нестимулисаних срчаних фибробласта¹⁶². *Frunza O.* и сарадници су 2016. године су имунохистохемијским анализама на мишевима показали да је галектин-3 у нормалном срчаном мишићу локализован у макрофагима и преткоморским кардиомиоцитима. Седам дана након излагања повишеном интракардијалном притиску, позитивност на галектин-3 се бележи у миофибрластима, а 28 дана касније и у коморским кардиомиоцитима. Већа густина галектин-3 позитивних кардиомиоцита поспешује негативно ремоделовање леве коморе¹⁶³.

Значај галектина-3 на ремоделовање леве коморе се показао битним 30 дана након АИМ у нашем истраживању. Повећање плазма концентрације галектина-3 у кубиталној вени за 1 јединицу првог дана АИМ, повезано је са 1.55 пута већим ризиком од ремоделовања леве коморе 6 месеци касније. Дизајн досадашњих студија које су испитивале предиктивни значај галектина-3 у срчаном ремоделовању се разликује у временском оквиру и месту узорковања крви за одређивање концентрације галектина-3. Тако је показано, да је вредност галектина-3 у пацијената са *STEMI* измерена одмах на пријему независни предиктор повећаног екстраћелијског матрикса мереног НМР 6 месеци касније¹⁶⁴, а вредности галектина-3 одређене у венској крви 48 сати након АИМ су независни предиктор негативног срчаног ремоделовања 6 месеци касније¹²¹.

У нашем истраживању, плазма концентрације галектина-3 у периферној вени првог дана АИМ и 30 дана касније позитивно корелишу са дијаметром леве преткоморе и променом дијаметра леве преткоморе током 6 месеци (*ΔLP*). Након АИМ, поремећај функције у раној дијастоли се карактерише отежаном релаксацијом, и у касној дијастоли притисак пуњења леве коморе може бити повећан, као последица смањене коморске комплијансе¹⁶⁵. Према нашим резултатима, дијастолна дисфункција леве коморе и повећан притисак леве коморе су праћени повећаним плазма концентрацијама галектина-3.

Све негативне корелације са галектином-3 у нашем истраживању се односе на промене ехокардиографских параметара систолне и дијастолне дисфункције које су показивале пад током 6 месеци, а позитивне на оне које су показивале пораст током 6 месеци. Пораст *ESVLK*, *EDVLK*, *WMSI* и димензија *LP*, а пад *EFLK* и *E/E'* код пацијената са редукованом *EFLK* након 6 месеци указује на лошу систолну и дијастолну дисфункцију и миокардно ремоделовање. То значи, што су веће вредности галектина-3 првог, 5-ог или 30-ог дана, већа је могућност за појаву негативног ремоделовања 6 месеци касније.

Обзиром да постоји разлика у врсти ћелија које показују експресију галектина-3 током времена, миокардно ремоделовање се може најбоље предвидети месец дана након АИМ, одређивањем вредности галектина-3 у периферној крви, што одговара његовој експресији у кардиомиоцитима. Што је већа вредност галектина-3, већа је могућност да ће се миокардно ремоделовање развити након 6 месеци. У нашем истраживању најјачу корелациону везу са ехокардиографским параметрима показао је галектин-3 одређен 30 дана након АМИ у кубиталној вени, и он има статистички значајну предиктивну вредност

у негативном ремоделовању леве коморе након 6 месеци. Повећање галектина-3 месец дана након АМИ у периферној вени за 1 јединицу повећава ризик од негативног ремоделовања леве коморе 1.55 пута 6 месеци касније.

При вредности 8.87 ng/ml, галектин-3 одређен у периферној вени 30 дана након АИМ показује сензитивност од 73.33% и специфичност од 81.82%, а његове вредности у коронарном синусу првог дана АМИ од 9.42 ng/ml показују сензитивност од 66.70% и специфичност 76.47% за предикцију негативног срчаног ремоделовања 6 месеци након АМИ.

5.2 СТАБИЛНА АНГИНА ПЕКТОРИС

У нашем истраживању се групе пацијената са и без ремоделоване леве коморе у пацијената са ангином пекторис нису значајно разликовале. За разлику од пацијената са АИМ, нису све вредности галектина-3 веће у пацијената код којих се десило миокардно ремоделовање, осим у феморалној артерији првог дана хоспитализације када је урађена *PCI*. Веће концентрације бележимо и у феморалној вени, али није забележена статистички значајна разлика. До сада није урађена ни једна студија која је пратила миокардно ремоделовање у пацијената са стабилном ангином пекторис, па као сурогат можемо посматрати пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом. Показано је да је галектин-3 предиктор развоја срчане инсуфицијенције, што заправо симулира пацијенте са ремоделованом левом комором 6 месеци након иницијално урађеног ултразвучног прегледа срца што је у корелацији са нашим резултатима¹⁶⁶. Слично томе, у *COACH* студији је показано да галектин-3 има већи прогностички значај у пацијената са срчаном инсуфицијенцијом са очуваном него у оних са редукованом ејекционом фракцијом^{167,168}.

У нашем истраживању, вредности галектина-3 су позитивно корелисале са *ESVLK* и *EDVLK* и негативно са *EFLK* 6 месеци касније. Ова позитивна корелација указује на његов значај у развоју срчаног ремоделовања у пацијената са ангином пекторис 6 месеци касније.

5.4 НЕЖЕЉЕНИ ДОГАЂАЈИ НАКОН 6 МЕСЕЦИ

Прогноза пацијената са АМИ знатно је побољшана увођењем примарне *PCI*. Рандомизоване клиничке студије су доказале супериорност овог вида лечења у редукцији морталитета и рекурентних АМИ поређењем са тромболитичком терапијом. Међутим, обзиром да извођење ове процедуре захтева време које је увек дуже у односу на примену тромболитичке терапије, а резултати варирају зависно од типа установе којој се јавио пацијент (*PCI/nonPCI*), искуства оператора и самог центра, супериорност ове методе није универзална¹⁶⁹. Према резултатима регистра *The Canberra Hospital* у Аустралији објављеног 2016 године, годишња стопа морталитета у пацијената са АИМ је прве 7.1%, а 2.05% друге године. Узроци смрти преобладајуће су КВС природе током прве године, а углавном не-КВС након годину дана. Године старости, шећерна болест, претходна *PCI*, кардиогени шок, *eGFR* <60 и одложено време до реперфузије су независни предиктори морталитета¹⁷⁰. Наше шестомесечно праћење пацијената је показало да је од укупног броја пацијената нежељене догађаје имало 20 пацијената, 15 (24.19%) пацијената је имало нефатални *MACE* и 5 (9.67%) пацијената је преминуло. Од преминулих пацијената једна пацијенткиња је умрла од компликација малигне болести и још једна од дисекције аорте, тако да је укупна смртност од АМИ износила 4.84% (3 пацијента). Сви пацијенти који су имали стабилну ангину пекторис су преживели првих 6 месеци након процедуре. Пацијенти који су имали *MACE* или су преминули, на пријему су имали статистички значајно ниже вредности крвног притиска, лошију бубрежну функцију, ниже вредности хемоглобина и веће вредности *proBNP*. Пацијенти који су преминули били су значајно старије животне доби (73.80 ± 2.95 година) за разлику од пацијената који су преживели (64.00 ± 8.59 година).

Подаци студије урађене на око 40 000 пацијената са АКС праћени месец дана показали су да је анемија значајан краткорочни предиктор нежељених догађаја. Међутим резултати ове студије су показали да и значајно повећање вредности хемоглобина повећава ризик од фаталних исхода и исхемијских догађаја¹⁷¹. Велики број студија је испитивао утицај бубрежне инсуфицијенције на прогнозу пацијената са АКС, дугорочно и краткорочно. Показано је да се ризик од нежељених догађаја повећава уколико пацијент

има веће вредности креатинина на пријему¹⁷² и да сваки пораст вредности креатинина или пад клиренса креатинина повећава ризик од укупног морталитета и нежељених догађаја краткорочно и дугорочно^{173,174}. Према резултатима регистра *The Canberra Hospital*, од 16 пацијената који су напрасно умрли након отпуста, само 4 пацијента (25%) је имало *EFLK* $\leq 35\%$ и индикацију за имплантацију кардиовертер дефибрилатора. Наши резултати су показали да је код преминулих пацијената иницијално *E/E'*, био статистички значајно већи, димензије леве преткоморе су иницијално биле мање, вредности *WMSI* веће, а вредности *EFLK* ниже, али за њу није забележена статистички значајна разлика међу групама. У пацијената који су имали *MACE* од ехокардиографских параметера једино је *WMSI* на пријему био статистички значајно већи у овој групи пацијената.

Део наших резултата је у корелацији са досадашњим објављеним подацима о предиктивном значају *EFLK* и *WMSI* у пацијената са АИМ^{175,176}. Студија спроведена у Израелу, у периоду од 2000-2010 године, пратећи око 9.000 пацијената је показала да код пацијената са значајном дисфункцијом леве коморе, знаци клиничке нестабилности имају везе са једногодишњим морталитетом, а у пацијената са боље очуваном *EFLK* прогноза корелише са присуством коморбидитета¹⁷⁷. Слично, пратећи 2086 пацијената током 2007. и 2008. године у Израелу, истраживачи су показали да је учесталост нежељених догађаја већа у пацијената који имају граничне вредности *EFLK* (40-49%), у односу на оне са редукованом *EFLK*¹⁷⁸. Међутим, пацијенти са АКС који не поправе *EFLK* након реваскуларизације миокарда су у великом ризику од нежељених КВС догађаја и фаталних исхода¹⁷⁹.

Према подацима студије објављене 2018. године, која је поредила утицај коронарне артерије на исход 29.832 пацијената са АИМ између 2003.-2014. године, лева коронарна артерија је била удружена са већим ризиком од фаталног исхода. Инфарктна *LAD* је била често удружена са ризиком од срчане инсуфицијенције, можданим ударом и фаталним исходом. Према њиховим подацима, високоризичне групе укључују пацијенте са калприт лезијама на *LAD*, особе женског пола или са мултисудовном болешћу срца¹⁸⁰, што је једним делом у складу са нашим резултатима. Оклузије проксималног сегмента *LAD* имају најгоре трогодишње преживљавање и најнижу ејекциону фракцију леве коморе када их поредимо са оклузијама дисталног сегмента *LAD* или неке друге коронарне артерије¹⁸¹. У

нашем истраживању, пацијенти који су имали *MACE* 6 месеци након АИМ су имали већи степен стенозе на *LAD* и чешћу употребу Спиринолактона. Међутим, пацијенти који су преминули су имали већи степен стенозе на *RCA* и већи број коронарних артерија захваћених ангиографски значајним стенозама.

Falcone C u cap., је показао да је у пацијената са мултисудовном болешћу срца вредност галектина-3 била већа¹⁸². Друга студија, објављена 2016. године, показала је да је концентрација галектина-3 већа у пацијената са АКС у односу на здраве испитанике, и да се вредност овог маркера није разликовала зависно од број коронарних артерија захваћених ангиографски значајним стенозама, али су вредности корелисале са *Gensini* скором¹⁸³. Резултати нашег истраживања показују да су у групи пацијената који су имали *MACE*, централне и периферне артеријске концентрације галектина-3 првог дана АИМ биле значајно веће у односу на оне без *MACE* (корен аорте: $12.55 \pm 2.98 \text{ ng/ml}$ и $8.68 \pm 3.29 \text{ ng/ml}$; и феморална артерија $12.62 \pm 3.23 \text{ ng/ml}$ и $8.67 \pm 3.52 \text{ ng/ml}$). Ако издвојимо само пацијенте који су преминули од било ког узрока, али доминантно кардиоваскуларног, само су вредности галектина-3 у корену аорте првог дана АИМ су биле значајно веће ($15.81 \pm 4.50 \text{ ng/ml}$ и $8.99 \pm 3.08 \text{ ng/ml}$; $p < 0.05$).

Студије које су испитивале предиктивни значај галектина-3 у пацијената са АМИ и АКС су добиле сличне резултате¹⁸⁴. У студији *Sharma UC sa cap.*, показао је да галектин-3 има предиктивни значај за интрахоспитални морталитет¹⁸⁵, а *Tsai TH, sa cap.* је показао да је галектин-3 независни предиктор нежељених догађаја месец дана након АМИ¹⁸⁶. Према подацима студије која је пратила 8.444 пацијената, галектин-3 има предиктивни значај за нежељене догађаје чак 15 година касније¹⁸⁷. Вредности галектина-3 су значајно веће у пацијената који имају срчану инсуфицијенцију као последицу АИМ у односу на оне који раније нису имали АИМ¹⁸⁸.

Мултиваријантном логистичком регресијом показали смо да је ризик од фаталног исхода повећан ако смо код пацијента применили Спиринолактон и то за 47 пута. Повећање концентрације галектина-3 у феморалној артерији за 1 јединицу дуплира ризик од фаталног исхода током наредних 6 месеци. Тумачење оваквих резултата можемо поткрепити чињеницом да је Спиринолактон у нашем истраживању примењен у терапији

пацијената који су развили или су били у високом ризику од развоја акутне срчане инсуфицијенције након АИМ¹⁸⁹.

Према нашим резултатима независни позитивни предиктори *MACE* су број еритроцита, концентрација галектина-3 у феморалној артерији и разлика у концентрацији галектина-3 између коронарног синуса и аорте. Слично нашим резултатима Америчко Удружење кардиолога је у Мају 2019. године објавило истраживање које је утврдило да је галектин-3 предиктор фаталних исхода и развоја срчане инсуфицијенције у пацијената са АИМ¹⁹⁰.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- ✓ Инфламација и фиброза су битни процеси негативног миокардног ремоделовања. Број леукоцита и *CRP* на пријему су значајно већи у пацијената који развију негативно миокардно ремоделовање 6 месеци након АИМ.
- ✓ Галектин-3 има кључну улогу у процесу негативног миокардног ремоделовања. Код пацијената са негативним миокардним ремоделовањем вредности галектина-3 су веће у односу на пацијенте без ремоделовања.
- ✓ У пацијента са негативним миокардним ремоделовањем иницијално у фази клиничке презентације инфаркта миокарда *LVESV* и *LVEDV* су ниже у односу на оне без.
- ✓ У пацијената са негативним миокардним ремоделовањем 6 месеци након АИМ бележи се пораст *WMSI* и *E/E'* и пад *EFLK*.
- ✓ Галектин-3 у централној и периферној венској крви првог дана АИМ и периферној вени 30 дана касније је у позитивној корелацији са негативним срчаним ремоделовањем.
- ✓ Првог дана АИМ бележимо позитивну корелацију између *EFLK* и галектина-3 у феморалној артерији
- ✓ Петог дана АИМ бележимо негативну корелацију између *E/E'* и галектина-3 у кубиталној вени
- ✓ Шест месеци након АИМ бележимо позитивну корелацију између:
 - *ESVLK* и галектина-3 у кубиталној вени првог дана
 - Δ *ESVLK* и галектина-3 у феморалној вени првог дана и кубиталној вени 30 дана након АИМ

- $\Delta EDV/LK$ и галектина-3 у кубиталној вени 30 дана након АИМ
- $WMSI$ и галектина-3 у аортном корену и коронарном синусу првог дана АИМ
- $\Delta WMSI$ галектина-3 у кубиталној вени 30-дана након АИМ
- E/A и галектина-3 у феморалној вени првог и 5-ог дана АИМ
- димензије ЛП и галектина-3 у кубиталној вени 30 дана након АМИ
- $\Delta ЛП$ и галектина-3 у феморалној артерији првог дана АИМ

А негативну између:

- $EFLK$ и галектина-3 у феморалној артерији првог дана АИМ и кубиталној вени 30 дана након АИМ
- $\Delta EFLK$ и галектина-3 у коронарном синусу, феморалној артерији и вени првог дана АИМ, кубиталној вени 5 и 30 дана након АИМ
- E/E' и галектина-3 у кубиталној вени 30 дана након АИМ
- $\Delta E/E'$ и галектина-3 у коронарном синусу, феморалној вени првог, 5-ог и 30-ог дана АИМ

- ✓ Повећање концентрације галектина-3 у кубиталној вени 30 дана након АИМ за 1 јединицу повећава ризик од негативног миокардног ремоделовања за 1.55 пута.
- ✓ Значајан предиктор негативног миокардног ремоделовања 6 месеци након АИМ је шећерна болест
- ✓ При вредности галектина-3 од 9.42 ng/ml у десној преткомори близу коронарног синуса првог дана АМИ можемо предвидети негативно миокардно ремоделовање 6 месеци касније са сензитивношћу од 66.7%, а специфичношћу 76.47%.
- ✓ При вредности галектина-3 од 8.87 ng/ml у кубиталној вени 30-ог дана од АМИ можемо предвидети негативно миокардно ремоделовање 6 месеци касније са сензитивношћу од 73.33% а специфичношћу 81.82%.

- ✓ У пацијента са стабилном ангином пекторис веће вредности галектина-3 су забележене у периферној артерији у пацијената са ремоделованом левом комором
- ✓ Вредност галектина-3 у феморалној артерији првог дана АИМ је независни предиктор нежељених догађаја 6 месеци након АИМ. Повећање галектина-3 за 1 јединицу дуплира ризик од нежељених догађаја 6 месеци касније.
- ✓ Пацијенти који су у ризику од фаталног исхода 6 месеци од АИМ на пријему имају:
 - више година старости, ниже вредности крвног притиска, клиренса креатинина и хемоглобина, а веће вредности урее и *proBNP*.
 - веће вредности *E/E'* и *WMSI*, а мање димензије леве преткоморе.
 - већи степен стенозе и већи број коронарних артерија захваћених ангиографски значајним стенозама.
 - веће вредности галектина-3 у корену аорте

7. ЛИТЕРАТУРА

1. *Preventing chronic disease: a vital investment*. Geneva, World Health Organization, *International Journal of Epidemiology*, 2006;35(4), <https://doi.org/10.1093/ije/dyl098>
2. Mendis S, Puska P, Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization, Geneva 2011, https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/
3. HEARTS. *Technical package for cardiovascular disease management in primary health care*. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/heart/Hearts_package.pdf
4. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. *Global Perspective on Acute Coronary Syndrome: A Burden on the Young and Poor*. *Circ. Res.* 2014;114:1959–1975.
5. Cahill TJ and Kharbanda RK. *Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk*. *World J Cardiol.* 2017 May 26; 9(5): 407–415.
6. *Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije*. Institut za javno zdravlje Srbije „dr Milan Jovanović Batut“. Beograd, Elit medika, 2018.
7. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, and Lucia A. *Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome*. *Ann Transl Med.* 2016 Jul; 4(13): 256.
8. Mitrovic P i Vasiljevic Z. *Etiologija ateroskleroze u Kardiologija*, Ostojic M, Kanjuh V i Beleslin B. *Zavod za udzbenike Beograd I izdanje*. 2011: 390-396
9. Schäfers M, Schober O and Hermann S. *Matrix-Metalloproteinases as Imaging Targets for Inflammatory Activity in Atherosclerotic Plaques*. *J Nucl Med*, 2010; 51(5): 663-666
10. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. *Nature*. 2011;473:317–325
11. Najafi M, Roustazadeh A, Alipoor B. *Ox-LDL Particles: Modified Components, Cellular Uptake, Biological Roles and Clinical Assessments*. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2011;11(2):119-128
12. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, et al. *Cholesterol Efflux and Atheroprotection: Advancing the Concept of Reverse Cholesterol transport*. *Circulation*. 2012; 125: 1905-1919

13. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. *Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. Vascul Pharmacol.* 2016;84:1-7.
14. Allahverdian S, Chehroudi AC, McManus BM, Abraham T. *Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage like cells in human atherosclerosis. Circulation.* 2014;129(15):1551-9.
15. Stone G.W. et al. *A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N.Engl J. Med* 2011;364:226-235.
16. Lanza GA, Carreri G, Crea F. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine. Mechanisms of Coronary Artery Spasm.* 2011; 124:1774-1782.
17. Badimon L, Padro T and Vilahur G. *Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012; 1(1): 60–74.
18. Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, et al. *Atherosclerotic Plaque Destabilization Mechanisms, Models, and Therapeutic Strategies. Circulation Research.* 2014;114:214–226
19. Štambuk K. *Ishemijska bolesr srca. U : Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. ed Interna medicina, IV izdanje, Zagreb 2008:573-577.*
20. Hamm CY, Bassand JP, Agewall S, et al. *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. European Heart Journal.* 2011;32:2999-3054.
21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal, 2018, ehy462, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy46>*
22. Wee Y. *Medical management of chronic stable angina. Aust Prescr.* 2015;38(4):131–136.
23. Mass A. H.E.M. *The clinical presentation of angina pectoris in women. E Journal of clinical practice.* 2017;15(3)
24. Elias-Smale SE, Günal A, Maas A. H.E.M. *Gynecardiology: Distinct patterns of ischemic heart disease in middle-aged women. Maturitas;*81(3):348 – 352
25. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. *Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. JAMA.* 2006 Mar 22;295(12):1404-11
26. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. *Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569–582.

27. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982;65(7):1446–1450.
28. Dargie H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *BMJ*. doi.org/10.1136/hrt.2005.062018
29. Yancy CW, 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; 62-147.
30. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2011;4:98–910
31. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012 Jul 6; 18(7):1028-40.
32. Wight TN, Kang I, Merrilees MJ. Versican and the control of inflammation. *Matrix Biol*. 2014 Apr; 35():152-61.
33. Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, Koh TJ, Gemeinhart RA. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng*. 2015 Jul 13; 1(7):481-493.
34. Grabiec AM, Hussell T. The role of airway macrophages in apoptotic cell clearance following acute and chronic lung inflammation. *Semin Immunopathol*.2016; 38:409-23 doi:10.1007/s00281-016-0555-3.
35. De Oliveira FT, Andrade PR, de Mattos Barbosa MG, et al. Effect of apoptotic cell recognition on macrophage polarization and mycobacterial persistence. *Infect immun*. 2014; 82:3968-78. doi 10.1128/IAL02194-14.
36. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis- Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 14(4):235-250 (2017).
37. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, and Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *The Lancet*, 2006; 367 (9507): 356-367.
38. Galli A and Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiology Research and Practice* Volume 2016, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2579832>

39. Zhong L, Su Y, Yeo J-S, Tan R-S, Ghista DN, and Kassab G. Left ventricular regional wall curvedness and wall stress in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, 2009;296(3): H573–H584
40. Zhang Y, Chan AKY, Yu C-M, et al. Left ventricular systolic asynchrony after acute myocardial infarction in patients with narrow QRS complexes. *American Heart Journal*, 2005;149 (3): 497-503.
41. Chang S-A, Chang H-J, Choi SI, et al. Usefulness of left ventricular dyssynchrony after acute myocardial infarction, assessed by a tagging magnetic resonance image derived metric, as a determinant of ventricular remodeling. *The American Journal of Cardiology*, 2009;104 (1):19-23.
42. Zh Yang, Yip GW, Chan AKY, et al. Left ventricular systolic dyssynchrony is a predictor of cardiac remodeling after myocardial infarction. *American Heart Journal*, 2008; 156 (6):1124–1132
43. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, and Bengel FM. Multimodality imaging of myocardial injury and remodeling, *Journal of Nuclear Medicine*, 2010; 51 (1): 107s-121s
44. Mekkaoui C, Huang S, Chen HH, et al. Fiber architecture in remodeled myocardium revealed with a quantitative diffusion CMR tractography framework and histological validation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2012; 14 (1): article 70
45. Ganame J, Messalli G, Masci PG, et al. Time course of infarct healing and left ventricular remodelling in patients with reperfused ST segment elevation myocardial infarction using comprehensive magnetic resonance imaging. *European Radiology*, 2011;21(4):693-701
46. Chan W, Duffy SJ, White DA. et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(9): 884-993.
47. Ugander M, Oki AJ, Hsu L-Y et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *European Heart Journal*, 2012; 33(10): 1268–1278

48. Xin W, Li X, Lu X, Niu K, and Cai J. Involvement of endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in a heart failure model induced by chronic myocardial ischemia. *International Journal of Molecular Medicine*, 2011;27(4): 503-509
49. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, and Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2011; 4 (1): 98-108
50. Grossman W and Paulus WJ. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling, *Journal of Clinical Investigation*, 2013;123(9):3701–3703
51. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, and Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jan; 106(1): 62–69.
52. Koitabashi N and Kass DA. Reverse remodeling in heart failure-mechanisms and therapeutic opportunities, *Nature Reviews Cardiology*, 2012; 9 (3): 147-157
53. Expert Group on Biomarkers Biomarkers in cardiology--part 1--in heart failure and specific cardiomyopathies. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):451–459
54. Krenz M and Robbins J. Impact of beta-myosin heavy chain expression on cardiac function during stress. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 44(12): 2390-2397
55. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013;113(6):709–724.
56. Campos DH, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Nascimento AF, Oliveira-Junior SA, Silva DC, et al. Obesity preserves myocardial function during blockade of the glycolytic pathway. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):330–337.
57. Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SA, Zornoff LA. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev*. 2013;21(3):135–140.
58. Santos PP, Oliveira F, Ferreira VCMP, Polegato BF, Roscani MG, Fernandes AA, et al. (2014) The Role of Lipotoxicity in Smoke Cardiomyopathy. *PLoS ONE* 9(12): e113739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113739>
59. Munzel T, Gori T, Keaney JF, Jr, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2555–2564.

60. Deb A, Ubil E. Cardiac fibroblast in development and wound healing. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;70:47–55.
61. Spinale FG, Janicki JS, Zile MR. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res.* 2013;112(1):195–208.
62. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2449–2456.
63. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res.* 2015;116(7):1269–1276.
64. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation*, 2005; 112(8):1136–1144
65. Fertin M, Dubois E, Belliard A, Amouyel P, Pinet F, and Bauters C. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 2012;110(2): 277-283
66. Force T and Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes, *Nature Reviews Drug Discovery*,2011;10(2):111-126
67. Coronel R, Wilders R, Verkerk AO, Wiegeler RF, Benoist D, Bernus O. Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2432–2441.
68. de Jong S, van Veen TA, de Baker JM, Vos MA, van Rijen HV. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(5):522–535.
69. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 61(4): e78–e140
70. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *The New England Journal of Medicine*, 2013; 369 (10): 901-919

71. Windecker S, Bax JJ, Myat A, Stone GW, and Marber MS. *Future treatment strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. The Lancet, 2013; 382 (9892): 644-657*
72. Keeley EC and Hillis LD. *Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation. The New England Journal of Medicine, 2007; 356(1): 47-54*
73. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. *Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American heart association. Circulation, 2014; 129(3): e28–e292*
74. Liu L, Eisen HJ. *Epidemiology of heart failure and scope of the problem. Cardiol Clin. 2014; 32(1): 1–8.*
75. Pimentel M, Zimmerman LI, Rohde LE. *Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure. Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4): 348–357.*
76. Braunwald E. *Heart failure. JACC Heart Fail. 2013; 1(1): 1–20.*
77. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, 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, European Heart Journal, 2012; 33 (4): 1787-1847*
78. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. *ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure) developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation Endorsed by the Heart Failure Society of America, Journal of the American College of Cardiology, 2001; 38 (7): 2101–2113, 2001.*
79. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach, Demaria AN, and Daniel WD. *Cardiac imaging after myocardial infarction. European Heart Journal, 2011; 32 (3): 272-283*
80. Masci PG, Ganame J, Francone M, et al. *Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling, European Heart Journal, 2011; 32 (13): 1640-1648.*
81. Springeling T, Kirschbaum SW, Rossi A, et al. *Late cardiac remodeling after primary percutaneous coronary intervention—five-year cardiac magnetic resonance imaging follow-up, Circulation Journal, 2013; 77(1): 81-88.*

82. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva S.A.R., and Zornoff L.A.M. *Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. Arq Bras Cardiol.* 2016 Jan; 106(1): 62–69.
83. Esmailzadeh M, Parsaee M, Maleki M. *The Role of Echocardiography in Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. J Tehran Heart Cent.* 2013 Jan; 8(1): 1–13.
84. Neskovic, A, et al. *Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. Eur Heart J Cardiovasc Imaging,* 2013.14(1): p. 111.
85. Muraru D, Badano L, et al. *Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:618–628.
86. Moller 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 Feb;151(2):419-25.
87. Verma A, Meris A, Skali H, et al. *Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) Echocardiographic Study, JACC: Cardiovascular Imaging,* 2008; 1(5): 582-591
88. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. *Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2011;4:98–9108.
89. Lund GK, Stork A, Muellerleile K, et al., *Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging, Radiology,* 2007; 245 91): 95-102.
90. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. *Galectin 3 in acute coronary syndrome. Clin Biochem.* 2017;50 (13-14):797-803
91. Yancy CW, 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; 62-147.

92. Jovin IS, Ebisu K, Liu YH, et al. Left ventricular ejection fraction and left ventricular end-diastolic volume in patients with diastolic dysfunction. *Congest Heart Fail.*2013;19(3):130-4.
93. Ha J W, Ahn JA, Moon JY, et al. Triphasic mitral inflow velocity with mid-diastolic flow; the presence of mid-diastolic mitral annular velocity indicates advanced diastolic dysfunction. *E Jour Echocardiog* 2006;1:16-21
94. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966–1973.
95. Leite-Moreira F, et al. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; 92:712-718.
96. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
97. Choi KM,, et al. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001;104:1101–1107.
98. Leite-Moreira F. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; 92:712718.
99. Kyhl K, Vejlstrup N, Lønborg J, et al. Predictors and prognostic value of left atrial remodelling after acute myocardial infarction. *Open Heart* 2015;2:e000223. doi:10.1136/openhrt-2014000223
100. Brodin, L.A., Tissue Doppler, a fundamental tool for parametric imaging. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2004;24(3): p. 147-55.
101. Camm AJ, Kirchhof P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: ESC Task Force for the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369.
102. Kinno M, Nagpal P, Horgan S, Waller AH. Comparison of Echocardiography, Cardiac Magnetic Resonance, 5 and Computed Tomographic Imaging for the Evaluation of Left 6 Ventricular Myocardial Function: Part 2 (Diastolic 7 and Regional Assessment). *Curr Cardiol Rep.* 2017 Jan;19(1):6.
103. Dongi R, Yhang M, Hu Q et al. Galectin \square 3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review) *International Journal of Molecular Medicine.*2018;41:599-614

104. Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications, *Glycobiology*, 2015;25(2):136–150
105. Argüeso P and Panjwani N: Focus on molecules: Galectin-3. *Exp Eye Res* 2011;92: 2–3.
106. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L and Doria A: Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev* 2017;16: 34–47.
107. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(2), 379
108. Agnelloa L, Bivonaa G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome *Clinical Biochemistry*. 2017;50: 797–803
109. Hernández-Romero D, Vílchez JA, Lahoz A, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation. 2017 Jan 12. doi: 10.1038/srep40378
110. Suthahar N, Meijers WC, Silljé H, Liu Fu-T, de Boer RA. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update *Theranostics* 2018; 8(3):593-609.
111. Califice S, Castronovo V, Van Den Brûle F. Galectin-3 and cancer (Review). *Int. J. Oncol.* 2004; 25:983–992.
112. Sciacchitano S, Luca Lavra L, Morgante A et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(2), 379; doi:10.3390/ijms19020379
113. Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem* 48: 1337–1340, 2015.
114. Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM and Scott MG: Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with Stable heart failure and healthy adults. *Clin Chem* 62: 360–366, 2016.
115. Issa SF, Christensen AF, Lottenburger T, et al. Within-day variation and influence of physical exercise on circulating Galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Scand J Immunol* 82: 70–75, 2015.
116. De Boer RA, Lok Et, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann. Med.* 2011;43:60–68
117. Weir RA, Petrie CJ, Murphy CA, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 492–498.

118. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:725-32.
119. Manhenke C, Orn S, von Haehling S, et al. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 166: 729–735.
120. Singaas EG, Manhenke CA, Dickstein K and Orn S. Circulating Galectin-3 levels are increased in patients with ischemic heart disease, but are not influenced by acute myocardial infarction. *Cardiology* 134: 398–405, 2016.
121. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2017 Jan 1;103(1):71-77.
122. Lancellotti P, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;6:119.
123. Lang, RM, 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 Echocardiography* 2015;28:1-39.
124. Van der Velde AR, Lexis CP, Meijers WC, et al. Galectin-3 and sST2 in prediction of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Clin Chim Acta.* 2016;452:50-7.
125. Majahalme SK, Smith DE, Cooper JV, et al. Comparison of patients with acute coronary syndrome with and without systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2003;92:258–63.
126. Puymirat E, et al. Acute Myocardial Infarction-Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015 *Circulation.* 2017;136:1908–1919.
127. Biasucci LM, Koenig W, Mair J, Mueller C, Plebani M, et al. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *European Heart Journal.* 2013;34:3687–3690

128. Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc.* 2014 Oct;26(4):192-8.
129. Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmeyer H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev.* 2007;12:331-43.
130. Chien KR, Knowlton KU, Zhu H, Chien S. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J.* 1991;5: 3037-46.
131. Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, Kelly DP. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation.* 1996;94: 2837-42.
132. Masci P.G., et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J.* 2011;32:1640–8.
133. Bolognese L., et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation.* 2000;106.2351–7.
134. Gonzalez, G.E., et al. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int J Cardiol.* 2014;176:1423–1425.
135. Bivona, G., Bellia, C., Lo Sasso, B. Short-term Changes in Gal 3 Circulating Levels After Acute Myocardial Infarction. *Arch Med Res.* 2016;47:521-525.
136. Al-Salam, S., Hashmi, S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;50: 1123–1139.
137. Meijers, W.C., Van der Velde, A.R., Pascual-Figal, D. A, De Boer, R.A. Galectin-3 and Post-Myocardial Infarction Cardiac Remodeling. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;763:115–121.
138. Gonzalez GE, Cassaglia P, Noli Truant S, et al. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int J Cardiol.* 2014;176:1423–1425.
139. Jugdutt BI. Apoptosis after reperfused myocardial infarction: Role of angiotensin II. *Exp Clin Cardiol.* 2004 Winter; 9(4): 219–228.

140. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1995;95:46–54.
141. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail.* 2013 Jan;6(1):107-17.
142. Qian X, Li M, Wagner MB, Chen G, Song X. Doxazosin Stimulates Galectin-3 Expression and Collagen Synthesis in HL-1 Cardiomyocytes Independent of Protein Kinase C Pathway. *Front Pharmacol.* 2016;7:495. Published 2016 Dec 20. doi:10.3389/fphar.2016.00495
143. Song X, Qian X, Shen M, et al. Protein kinase C promotes cardiac fibrosis and heart failure by modulating galectin-3 expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2015; 1853 (2): 513-521
144. Azibani F, Benard L, Schlossarek S, Merval R, Tournoux F, Fazal L, et al. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive. *Hypertension.* 2012;59:1179–1187.
145. Vergaro G, Prud'homme M, Fazal L, Merval R, Passino C, Emdin M et al. Inhibition of Galectin-3 Pathway Prevents Isoproterenol-Induced Left Ventricular Dysfunction and Fibrosis in Mice. *Hypertension.* 2016;67:606-612.
146. Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez M, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Garrido IP, Pastor-Perez FJ, Januzzi JL, Pascual-Figal DA. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Modulate Galectin-3 and Interleukin-33/ST2 Signaling in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction. *JACC Heart Fail.* 2015;3(1):50-8.
147. Abbate A, Arena R, Abouzaki N, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. *Int J Cardiol.* 2015;179:430-440
148. Bošnjak I, Bedeković D, Selthofer-Relatić K and Bilić-Ćurčić I. Galectin-3: A Heart Failure Biomarker as Sign of Active Coronary Heart Disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases,* 2017;7:373-379. doi: 10.4236/wjcd.2017.711035
149. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2017;41(2):599–614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311

150. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López MC, et al. *The TBX1 Transcription Factor in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction*. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1042-50 DOI: 10.1016/j.rec.2016.04.033
151. Taegtmeyer H, Sen S, Vela D. *Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart*. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1188:191-8.
152. Morkin E. *Control of cardiac myosin heavy chain gene expression*. *Microsc Res Tech*. 2000;50:522-31.
153. McKinsey TA, Olson EN. *Cardiac histone acetylation-therapeutic opportunities abound*. *Trends Genet. TIG*. 2004;20:206-13.
154. Sutton MG, Sharpe N. *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy*. *Circulation*. 2000;101:2981-8.
155. Bujak M, Frangogiannis NG. *The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling*. *Cardiovasc Res*. 2007;74:184-95.
156. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. *Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2*. *Circulation* 2013;128:388–400.
157. Araujo Restini CB, Garcia AE, Melo Natalin H, Melo Natalin G and Rizzi E. *Signaling Pathways of Cardiac Remodeling Related to Angiotensin II*. July 12th 2017, DOI: 10.5772/66076.
158. Euler G. *Good and bad sides of TGFβ-signaling in myocardial infarction*. *Front Physiol*. 2015; 6: 66.
159. Nguyen MN, Su Y, Vizi D, Fang L, Ellims AH, et al. *Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure*. *Scientific Reports*, 2018;8: Article number: 8213 (2018).
160. Villarreal FJ, MacKenna DA, Omens JH, Dillmann WH. *Myocardial remodeling in hypertensive Ren-2 transgenic rats*. *Hypertension*. 1995;25:98–104
161. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. *Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure*. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:103–110
162. Openo KP, Kadrofske MM, Patterson RJ, Wang JL. *Galectin-3 expression and subcellular localization in senescent human fibroblasts*. *Exp Cell Res*. 2000;255:278–290

163. Frunza O, Russo I, Saxena A, et al. Myocardial Galectin-3 Expression Is Associated with Remodeling of the Pressure-Overloaded Heart and May Delay the Hypertrophic Response without Affecting Survival, Dysfunction, and Cardiac Fibrosis. *Am J Pathol.* 2016;186(5):1114–1127. doi:10.1016/j.ajpath.2015.12.017
164. Perea RJ, Morales-Ruiz M, Ortiz-Perez JT, Bosch X, Andreu D, et al. Utility of galectin-3 in predicting post-infarct remodeling after acute myocardial infarction based on extracellular volume fraction mapping. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 15;223:458-464. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.070.
165. Abd- Elhamid OA, Abdelbary A, Battah A, Elgohary T. Change in Left Ventricular End Diastolic Pressure (LVEDP) as a predictor of Adverse Effect in Patients undergoing Primary PCI. *Egypt J Hosp Med.* 2018;72 (10): 5495-5498
166. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014;167:853–860.e4.
167. de Boer RA, et al. *Ann Med* 2011;43:60–68
168. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, and Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* (2013) 15, 1095–1101
169. Steg PG and Juliard JM. Primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: time, time, and time! *Heart.* 2005 Aug; 91(8): 993–994. doi: 10.1136/hrt.2004.050625
170. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart* 2016;3:e000405. doi: 10.1136/openhrt-2016-000405
171. Sabatine MC, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PBJ, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM and Braunwald E. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2005;111:2042–2049
172. Cakar MA, Gunduz H, Vatan MB, Kocayigit I, and Akdemir R. The Effect of Admission Creatinine Levels on One-Year Mortality in Acute Myocardial Infarction. *The Scientific World Journal*, 2011;(2012), <http://dx.doi.org/10.1100/2012/186495>

173. Fácila L, Nunez J, Bodi V, Sanchis J, Bartomeu-Gonzales V, Consuegra L, et al. Prognostic Value of Serum Creatinine in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2006;59(3):209-216
174. Marenzi G, Cabiati A, Assanelli E. Chronic kidney disease in acute coronary syndromes. *World J Nephrol*. 2012;1(5):134–145. doi:10.5527/wjn.v1.i5.134
175. Mehmet E, et al. Left ventricular ejection fraction in the prognosis of acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 2017;234:137
176. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, and Pellikka P. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 2006;151(2):419-425.
177. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):e6226. doi:10.1097/MD.0000000000006226
178. Gilad M, et al. Prognostic Implications of Mid-Range Left Ventricular Ejection Fraction on Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J of Cardiol*, 2017;120(2): 186 - 190
179. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, et al. *JACC: Clinical Electrophysiology* Feb 2018, 602; DOI: 10.1016/j.jacep.2017.12.015
180. Entezarjou A, Mohammad MA, Andell P, et al. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart* 2018;5:e000852. doi: 10.1136/openhrt-2018-000852
181. Elsmann P, van 't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Borm GF, Suryapranata H, Ottervanger JP, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F. Effect of coronary occlusion site on angiographic and clinical outcome in acute myocardial infarction patients treated with early coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 15;97(8):1137-41.
182. Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, Bozzini S, D'Angelo A, Schirinzi S, et al. Galectin-3 Plasma Level and Coronary Artery Disease: A New Possible Biomarker of Acute Coronary Syndrome. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2011;24: 905-913.

183. Ipek EG, Suljevic SA, Kafes H, et al. Evaluation of galectin-3 levels in acute coronary syndrome. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2016;65(1):26-30. doi : 10.1016/j.ancard.2015.09.046
184. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin 3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017;50 (13-14):797-803
185. Sharma UC. et al. Myocardial and Serum Galectin-3 Expression Dynamics Marks Post-Myocardial Infarction Cardiac Remodelling. *Heart, Lung and Circulation*, 2017;26(7):736-745
186. Tsai TH, Sung PH, Chang LT, Sun CK, Yeh KH, Chung SY, et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1073-82.
187. Jagodzinski A, Havulinna AS, Appelbaum S, Zeller T, Jousilahti P, Skytte-Johanssen , et al. Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Int J Cardiol*. 2015 Aug 1;192:33-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.040.
188. Kuryata O, Zabida A, Sirenko O. Serum matrix metalloproteinase (MMP)-2,9 activity, galectin-3 and systemic inflammation in patients with postinfarction heart failure with preserved ejection fraxction. *Clinical medicine*, 2018, UDK 616.127-005.8-008.315-002:577.15:612.13 [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127244](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127244)
189. Sygitowicz G, Tomaniak M, Filipiak KJ, Kołtowski L, Sitkiewicz D. Galectin-3 in Patients with Acute Heart Failure: Preliminary Report on First Polish Experience. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jul-Aug;25(4):617-23. doi: 10.17219/acem/60527.
190. Asleh R, Enriquez-Sarano M, Jaffe AS, Manemann SM, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Galectin-3 Levels and Outcomes After Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* May 2019, 73 (18) 2286-2295; DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.046

Биографија аутора

Оливера Андрејић, рођена је 1.априла 1976.године. Основну и средњу Медицинску школу, општи смер, завршила је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала школске 1995/1996. и дипломирала 2001. године, са просечном оценом 8,37. Последипломске, магистарске студије уписала на Медицинском факултету у Крагујевцу школске 2003/2004. године, а 28.3.2006. године одбранила магистарску тезу под називом: „Лечење бола код акутног абдомена“.

Радни однос засновала са ДЗ Рековац 2002. године, у ДЗ Крагујевац запослена од 2006. године, а у КЦ Крагујевац од јануара 2008. године. Специјализацију из Интерне медицине уписала 2008. године, а специјалистички испит положила са одличним успехом 2012. године. Ради у Клиничком Центру Крагујевац на радном месту специјалисте интерне медицине. Радно искуство 17 година.

Учествовала је на многим међународним конгресима и објављивала радове у престижним часописима.

Поред матерњег српског језика, др Оливера Андрејић говори енглески и руски језик. Удата је и има двоје деце. Живи и ради у Крагујевцу.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом
**„УТИЦАЈ ГАЛЕКТИНА-3 НА РЕМОДЕЛОВАЊЕ МИОКАРДА И РАНИ
КЛИНИЧКИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА“**

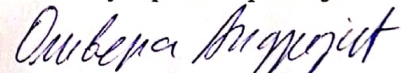
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу,

Потпис аутора дисертације:



Оливера М. Андрејић

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**Наслов дисертације: “УТИЦАЈ ГАЛЕКТИНА-3 НА РЕМОДЕЛОВАЊЕ МИОКАРДА
И РАНИ КЛИНИЧКИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА“**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу,

Потпис аутора дисертације:



Оливера М. Андрејић

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:
**„УТИЦАЈ ГАЛЕКТИНА-3 НА РЕМОДЕЛОВАЊЕ МИОКАРДА И РАНИ
КЛИНИЧКИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА“**

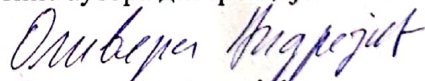
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- ③ Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)¹

У Нишу,

Потпис аутора дисертације:



Оливера М. Андрејић

(Име, средње слово и презиме)

¹ Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста.