Povezanost koncentracije glikiranoga hemoglobina i reaktivnosti trombocita u bolesnika sa šećernom bolesti koji se podvrgavaju elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda

Zrno Mihaljević, Martina

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:835049

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Martina Zrno Mihaljević

Povezanost koncentracije glikiranoga hemoglobina i reaktivnosti trombocita u bolesnika sa šećernom bolesti koji se podvrgavaju elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Martina Zrno Mihaljević

Povezanost koncentracije glikiranoga hemoglobina i reaktivnosti trombocita u bolesnika sa šećernom bolesti koji se podvrgavaju elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Bojan Biočina

Zahvala

Zahvaljujem doc.dr.sc. Mati Petričeviću na nesebičnoj pomoći, brojnim savjetima i konstruktivnim kritikama.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1
1.1. Dijabetes i aterotromboza 3
1.2. Hiperglikemija i reaktivnost trombocita 3
1.3. Inzulinska rezistencija i reaktivnost trombocita 4
1.4. Reaktivnost trombocita i prateća metabolička stanja 5
1.5. Drugi poremećaji vezani uz reaktivnost trombocita 5
2. HIPOTEZA 6
3. CILJEVI RADA 7
3.1. Opći cilj 7
3.2. Specifični ciljevi 7
4. MATERIJALI I METODE 9
4.1. Selekcija bolesnika 10
4.2. Klasifikacija bolesnika prema statusu glukoregulacije 10
4.3. Primarna i sekundarna mjera ishoda 10
4.4. Statistička analiza 11
4.5. Perioperacijski modaliteti liječenja 12
4.6. Uzorkovanje krvi 13
4.7. Impedancijska agregometrija uzorka pune krvi 13
5. REZULTATI 15
6. RASPRAVA 33
7. ZAKLJUČAK 42
8. SAŽETAK 45
9. SAŽETAK NA ENGLESKOM 46
10. POPIS LITERATURE 47
11. BIOGRAFIJA 69

POPIS OZNAKA I KRATICA

COX 1 - ciklooksigenaza 1

MACCE - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*

HbA1c - hemoglobin A1c, glikirani hemoglobin

IGF-1 - *insulin - like growth factor* - 1

IRS-1 - insulin receptor substrate -1

ADP - adenozin difosfat

cAMP - ciklički adenozin monofosfat

EKC - ekstrakorporalna cirkulacija

MEA - *multiple-electrode aggregometry*, impedancijska agregometrija

AUC - *area under the curve*, jedinica površine ispod krivulje

ASPI test- *Aspirin-Sensitive Patient Identification test*

ADP test- *Adenosine Diphosphate test*

CABG - *Coronary Artery Bypass Grafting*

ACT - *Activated Coagulation Time*

BARC - *Bleeding Academic Research Consortium*

PCI - *Percutaneous coronary intervention*

1. UVOD I SVRHA RADA

Kardiovaskularni događaji i dalje su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika s dijabetes melitusom[1], koji je glavni nezavisni rizični čimbenik kardiovaskularnih bolesti[2]. Disfunkcija u sekreciji inzulina i inzulinskoj aktivnosti na ciljana tkiva dovodi do kronične hiperglikemije i multiplih komorbiditeta koji zahvaćaju kardiovaskularni sustav i druge sustave[3]. Dijabetes melitus trenutačno pogađa više od 150 milijuna ljudi diljem svijeta, stoga predstavlja globalnu pandemiju. Prevalencija mu kontinuirano raste te se predviđa da će do 2030. godine dosegnuti 7,7 %[4,5].

Antiagregacijska terapija zauzima značajno mjesto u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti[6]. Međutim, postoji mali broj dokaza koji podupiru učinkovitost antiagregacijske terapije kod bolesnika s dijabetesom[7]. Mogući uzrok tomu je izraženija aspirinska rezistencija u toj skupini bolesnika[8]. U prilog tomu govore i studije koje bilježe da je aspirinska rezistencija kod dijabetičara uvjetovana nižim dozama aspirina (81 mg/dan), dok je kod viših doza izjednačena onoj kod bolesnika bez dijabetesa[9]. Uz povećan promet trombocita, povećana glikozilacija proteina navodi se kao jedan od mogućih mehanizama aspirinske rezistencije u ovoj skupini bolesnika[10]. Glikozilacija proteina dovodi do redukcije aspirinom posredovane acetilacije i inhibicije ciklooksigenaze 1 (COX 1), moguće putem kompetitivnih mehanizama[11]. Međutim, literatura nas također upućuje na rezultate koji ne dovode dijabetes melitus u vezu s učestalijom asprinskom rezistencijom[12].

Kardiokirurška revaskularizacija miokarda ostaje standard u liječenju kompleksne koronarne arterijske bolesti[13]. Dugotrajna korist ovakvog načina liječenja uvelike ovisi o održanom protoku kroz premosnice. Tri različita, ali međusobno povezana, patološka procesa: tromboza, intimalna hiperplazija te ateroskleroza pridonose disfunkcionalnosti graftova nakon kardiokirurške revaskularizacije. Rana tromboza glavni je uzrok zatajenja grafta tijekom prvog mjeseca od operacije[14]. Stoga je primjena antiagregacijske terapije već u toj ranoj poslijeoperacijskoj fazi važna za održavanje prohodnosti premosnica, a time i za sami klinički ishod operacije[15,16,17]. Kao antiagregacijski lijek nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda dosad se najčešće primjenjivao aspirin[14]. Međutim, dvojna antiagregacijska terapija može poboljšati prohodnost venskog grafta[18]. Kombinacija aspirina i klopidogrela dovest će do kumulacije njihovih različitih mehanizama djelovanja, što je od osobite važnosti za bolesnike, koji se mogu prezentirati rezistencijom na pojedini antiagregacijski lijek[19]. Rezistencija na antiagregacijski lijek ili rezidualna reaktivnost trombocita nakon primjene istog

nerijetko dovodi do trombotskih komplikacija i jednog od velikih kardijalnih i cerebrovaskularnih ishemijskih događaja (MACCE, *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*)[20,21]. Rezidualna reaktivnost trombocita nakon primjene aspirina ili klopidogrela uvelike varira među bolesnicima, posljedično tomu raspon joj se kreće od 1 % do 45 %[22]. Dokazana značjno veća rezidualna reaktivnost trombocita nakon kardiokirurške revaskularizacije, unatoč većim dozama antiagregacijskih lijekova u odnosu na one prijeoperacijske, nameće potrebu intenzivnije poslijeoperacijske antiagregacijske terapije[19].

Kad je riječ o aspirinskoj rezistenciji, neophodno je izdvojiti bolesnike s dijabetesom kao skupinu s dokazanom povećanom sklonosti rezidualnoj reaktivnosti trombocita nakon primjene aspirina, osobito nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda[19,23]. Poslijeoperacijska hiperaktivnost trombocita kod dijabetičara značajno nadilazi onu kod bolesnika bez dijabetesa, što nije slučaj kad je riječ o prijeoperacijskoj reaktivnosti[19]. U skladu s tim, antiagregacijska terapija i dalje je predmet rasprave u liječenju ovih bolesnika[23]. Reaktivnost trombocita kod dijabetičara usko se dovodi u vezu s regulacijom glikemije[24]. Povećane vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) čest su nalaz kod bolesnika s dijabetesom koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda te su češće udružene s pojavom perioperacijskog infarkta miokarda[25]. S obzirom na navedeno, intenziviranje antiagregacijske terapije kod ovih bolesnika s lošom metaboličkom kontrolom i visokim stupnjem reaktivnosti trombocita moglo bi pridonijeti njihovu povoljnijem kliničkom ishodu[26].

Svrha rada je utvrditi povezanost povećane razine prijeoperacijskog HbA1c s povećanom reaktivnosti trombocita kod bolesnika s dijabetesom koji se podvrgavaju elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda. Istraživanje ove povezanosti je važno jer omogućuje optimizaciju u antiagregacijskom liječenju ovih bolesnika s dokumentiranom aspirinskom rezistencijom u centrima s dostupnom dijagnostičkom procjenom reaktivnosti trombocita. Individualiziranim pristupom u modifikaciji antiagregacijske terapije može se smanjiti stopa pojavnosti neželjenih ishemijskih događaja kod bolesnika s povišenim stupnjem trombocitne reaktivnosti uz terapiju acetilsalicilnom kiselinom.

Poslijeoperacijskom procjenom reaktivnosti trombocita s detekcijom bolesnika s aspirinskom rezistencijom, ovim će se radom po prvi put u literaturi pružiti mogućnost pronalaženja korelacije između visokih vrijednosti HbA1c i hiperaktivnosti trombocita te njihova utjecaja na pojavu perioperacijskog infarkta miokarda. Slijedom toga, primjena agresivnije rane

poslijeoperacijske antiagregacijske terapije kod bolesnika s dijabetesom i povišenim vrijednostima HbA1c može predstavljati alternativni pristup odgađanju kardiokirurške revaskularizacije miokarda s ciljem uspostave bolje regulacije glikemije. Riječ je o praksi koja se provodi u nekim kardiokirurškim centrima[84], a može nositi svojevrstan rizik za ove bolesnike.

Ukoliko dokažemo korelaciju između visokih vrijednosti glikiranog hemoglobina i hiperaktivnosti trombocita, visoki HbA1c mogao bi biti indikator aspirinske rezistencije. Zahvaljujući tome, visoka bi vrijednost prijeoperacijskog hemoglobina A1c, u centrima koji nemaju mogućnost dijagnostičke procjene reaktivnosti trombocita, upućivala na potrebu intenziviranja antiagregacijske terapije kako bi se prevenirali ishemijski događaji.

1.1. Dijabetes i aterotromboza

Osobe s dijabetesom karakterizira disfunkcija endotela i metabolički poremećaji, uključujući pretilost, hiperglikemiju, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju i povećani oksidativni stres[27]. Protrombotsko i inflamatorno stanje ovih bolesnika pridonosi ubrzanoj progresiji ateroskleroze, kao i egzacerbaciji tromboze zbog rupture aterosklerotskog plaka[28,29,30]. Trombociti bolesnika s dijabetesom poznati su po svojoj hiperreaktivnosti s intenziviranom adhezijom, aktivacijom i agregacijom[31,32]. Njihov protrombotski status rezultat je ove pojačane trombocitne reaktivnosti. Međutim, postoje i drugi čimbenici koji pridonose protrombotskom stanju bolesnika s dijabetesom: povećane razine fibrinogena, tkivnog faktora, von Willebrandova faktora, faktora VII i trombocitnog faktora 4; oslabljena endogena fibrinoliza zbog povećane razine inhibitora plazminogen aktivatora - 1 te smanjena koncentracija endogenih antikoagulanasa (antitrombina III i proteina C)[27].

1.2. Hiperglikemija i reaktivnost trombocita

Postoji nekoliko mehanizama koji mogu pridonijeti povećanoj reaktivnosti trombocita kod dijabetičara. Hiperglikemija je jedan od najkarakterističnijih obilježja dijabetesa te može potaknuti ekspresiju P - selektina, adhezijske molekule na površini trombocita[33,34]. Ovo nije jedini mehanizam kojim hiperglikemija može povećati reaktivnost trombocita. Glikozilacija proteina na površini trombocita smanjit će fluidnost membrane i povećati njihovu moć prianjanja[35,36]. Osim navedenog, poznat je i osmotski učinak glukoze[37] te aktivacija protein-kinaze C, medijatora trombocitne aktivnosti[38]. Primjena inzulina u ranoj intenzivnoj kontroli

glikemije kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pokazala se učinkovitom u smanjenju reaktivnosti trombocita[39].

1.3. Inzulinska rezistencija i reaktivnost trombocita

Dijabetes melitus tipa 2 predstavlja kombinaciju dvaju patofizioloških procesa, rezistenciju inzulina u ciljnim tkivima te neadekvatnu sekreciju inzulina, koja vodi inzulinskom deficitu[40]. Reducirana inzulinska sekrecija i reducirani tkivni odgovor neki su od čimbenika koji pridonose disfunkciji trombocita kod dijabetičara[41]. Trombociti pokazuju obje vrste receptora, inzulinu sličan faktor rasta - 1 (IGF-1, *insulin - like growth factor - 1*) receptore i inzulinske receptore[42,43]. Kod dijabetičara dolazi do stvaranja hibridnog inzulin/IGF – 1 receptora, koji veže IGF-1, ali ne i inzulin[43]. IGF-1, koji je prisutan u granulama trombocita, vezanjem za inzulin/IGF-1 receptor pridonosi pojačanoj reaktivnosti trombocita kod bolesnika s dijabetesom pojačavajući pritom njihov protrombotski učinak.

Inzulinska rezistencija povećava intracelularni kalcij potičući pojačanu degranulaciju trombocita i njihovu agregaciju[44]. Međutim, još nije do kraja istražen mehanizam povećane koncentracije kalcija[45,46]. Pretpostavlja se da inzulinski receptorski supstrat - 1 (IRS-1, *insulin receptor substrate -1*) posreduje u inhibiciji mobilizacije Ca2+ putem inzulina djelujući na inhibicijski G - protein Gi[47]. Bolesnici s dijabetesom melitusom tipa 2, koji su nositelji C alela rs956115 markera IRS-1 gena, imaju fenotip hiperreaktivnih trombocita te povećan rizik od ishemijskih događaja[48]. IRS je također jedan od čimbenika koji utječe na hiperreaktivnost trombocita posredovanu inzulinskom rezistencijom, smanjujući senzitivnost trombocita na dušikov oksid (NO) i prostaciklin[49,50]. Ovi se medijatori otpuštaju iz endotela i reduciraju aktivacije trombocita. Posljedično tome oslabljen odgovor na NO i prostaciklin udružen je s povećanom reaktivnosti trombocita. Roziglitazon, jedan od predstavnika tiazolidindiona, inzulinski je senzibilizator udružen s poboljšanom senzitivnošću trombocita na NO i smanjenom ekspresijom P-selektina kod bolesnika s dijabetesom i bez dijabetesa[51,52]. Klinička su istraživanja također pokazala dobar rezultat inzulin-senzibilizirajuće terapije u odnosu na onu koja nadomješta sami inzulin, kad je riječ o progresiji ateroskleroze i kardiovaskularnim ishodima kod bolesnika s dijabetesom[53,54]. Međutim, primjena pioglitazona kod dijabetičara na terapiji aspirinom i klopidogrelom nije dovela do poboljšanja inhibicije trombocitne P2Y12 posredovane signalizacije[55].

1.4. Reaktivnost trombocita i prateća metabolička stanja

Brojna metabolička stanja (kao što su pretilost, dislipidemija i sistemska upala) često su udružena sa dijabetes melitusom tipa 2. Međutim, drugi čimbenici, koji se prezentiraju kod pretilih bolesnika, mogu pridonijeti disfunkciji trombocita (kao što su visoki prosječni volumen trombocita i povećan broj trombocita)[56], povećanju sistoličke koncentracije kalcija[57], povećanju oksidativnog stresa i visokim koncentracijama leptina u krvi[58], što će rezultirati povećanim aktiviranjem i adhezijom trombocita. Hipertrigliceridemija može voditi k povećanoj aktivaciji trombocita[59]. Smatra se da je ovaj učinak posredovan količinom apolipoproteina E u lipoproteinskim česticama vrlo niske gustoće, kojima su obogaćeni trigliceridi[60,61]. Sistemska upala može također pridonijeti povećanoj reaktivnosti trombocita[62]. Pokazalo se da je očitovanje trombocitnog receptora FcgammaRIIA, koji je povišen kod bolesnika s dijabetesom i involviran u aktivaciju trombocita, posredovano upalom[63,64].

1.5. Drugi poremećaji vezani uz reaktivnost trombocita

Neadekvatan metabolizam kalcija poremećaj je koji je svojstven za bolesnika s dijabetesom, no mehanizmi ovoga poremećaja nisu do kraja objašnjeni. Neki od predloženih su: povećan oksidativni stres[65], inzulinska rezistencija, promjena u aktivnosti kalcijske ATP-aze i neproporcionalni priljev kalcija kroz natrij/kalcij izmjenjivač[66]. Oksidativni stres je često udružen s dijabetesom, osobito prekomjernom produkcijom reaktivnih spojeva kisika i dušika uz redukciju razine trombocitnih antioksidansa, što dovodi do oštećenja funkcije trombocita[67,68]. Osim toga, oksidativni stres kod dijabetičara pojačava disfunkciju endotela tako da smanjuje produkciju NO i prostaciklina vodeći k povećanju reaktivnosti trombocita i pojačanju protrombotskog stanja kroz povećanu produkciju tkivnog faktora[69,70]. Bolesnici s dijabetesom imaju ubrzan promet trombocita koji se prezentira većim brojem retikuliranih trombocita[71]. Ove nezrele oblike trombocita karakterizira veća veličina i osjetljivost, što rezultira njihovom povećanom reaktivnosti uz reducirani odgovor na antiagregacijsku terapiju aspirinom i klopidogrelom[72]. Uz navedeni mehanizam predstavljena je i regulacija signalizacije trombocitnih receptora ADP P2Y12, koja suprimira cAMP vodeći k reduciranom odgovoru na inzulin tako da povećava prianjanje i skupljanje trombocita te hiperkoagulabilno stanje[73,74].

2. HIPOTEZA

Povećana razina prijeoperacijskog HbA1c povezana je s povećanom reaktivnosti trombocita kod dijabetičara koji se podvrgavaju elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Opći je cilj ovoga rada procijeniti je li povećana razina prijeoperacijskog HbA1c predskazatelj veće prevalencije rezistencije na antitrombocitnu trapiju kod bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda.

3.2. Specifični ciljevi:

1. Odrediti imaju li bolesnici s povišenom vrijednosti HbA1c (≥ 7 %) veću prijeoperacijsku i poslijeoperacijsku učestalost povišene reaktivnosti trombocita uz antitrombocitnu terapiju u odnosu na one s dobro reguliranim dijabetesom (HbA1c < 7 %);

2. Odrediti je li prevalencija povišene reaktivnosti trombocita na antitrombocitnoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom u korelaciji sa tipom dijabetesa, tj. imaju li bolesnici s inzulin ovisnim dijabetesom (bolesnici s dijabetesom tip 1 te bolesnici s dijabetesom tip 2, koji su ovisni o inzulinu) veću prevalenciju perioperacijske aspirinske rezistencije u usporedbi s bolesnicima s inzulin neovisnim dijabetesom (bolesnici s dijabetesom tip 2, koji nisu ovisni o inzulinu);

3. Odrediti je li povišena reaktivnost trombocitnih ADP (engl. adenosine diphosphate) receptora u korelaciji s tipom dijabetesa, tj. imaju li bolesnici s inzulin ovisnim dijabetesom (bolesnici s dijabetesom tip 1 te bolesnici s dijabetesom tip 2, koji su ovisni o inzulinu) veću prevalenciju povišene trombocitne ADP-om posredovane reaktivnosti u usporedbi s bolesnicima s inzulin neovisnim dijabetesom (bolesnici s dijabetesom tip 2, koji nisu ovisni o inzulinu);

4. Odrediti utječe li poznata duljina trajanja šećerne bolesti na reaktivnost trombocita;

5. Odrediti imaju li bolesnici s loše reguliranim dijabetesom (HbA1c ≥ 7 %) veću učestalost neželjenih ishemijskih događaja u ranom poslijeoperacijskom periodu;

6. Odrediti je li adekvatna glukoregulacija (HbA1c < 7 %) u korelaciji s povećanom torakalnom drenažom u ranom poslijeoperacijskom periodu;

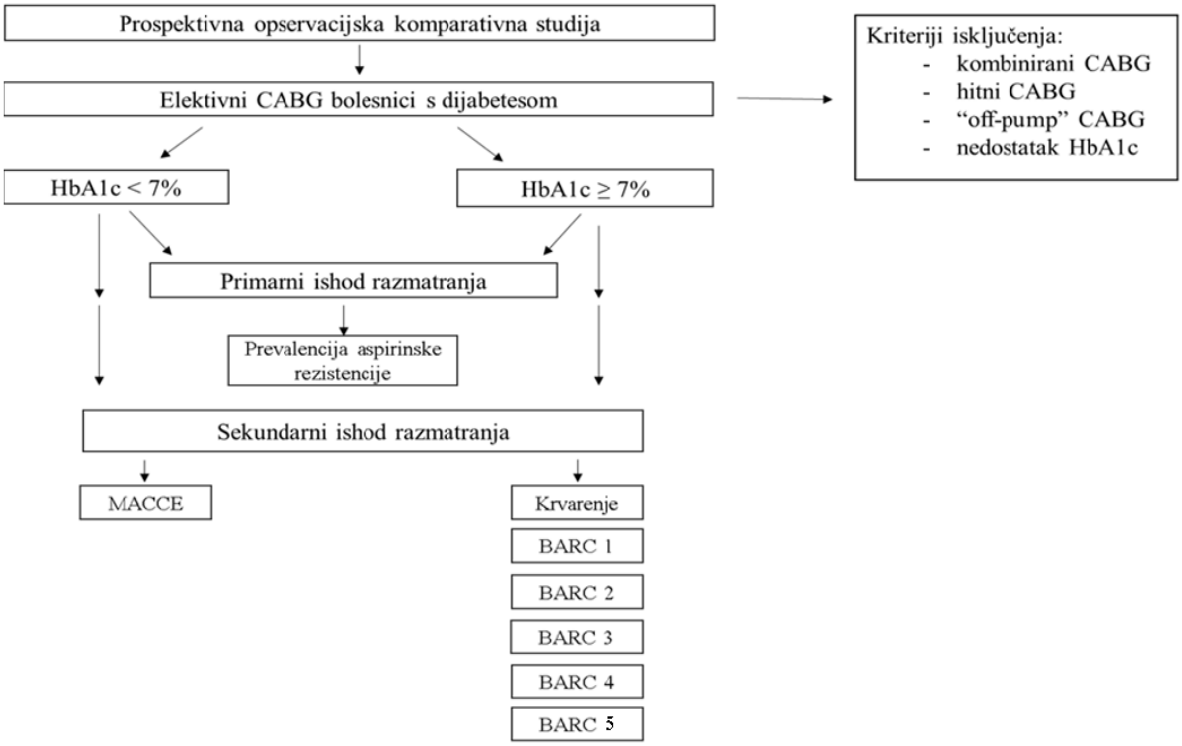
7. Odrediti imaju li bolesnici s loše reguliranim dijabetesom (HbA1c ≥ 7 %) veću prijeoperacijsku stopu mortaliteta u ranom poslijeoperacijskom periodu;

8. Odrediti, analizom vrijednosti HbA1c u formi kontinuirane varijable, koja vrijednost HbA1c predstavlja pouzdani prediktor kako trombocitne hiperreaktivnosti tako i pojavnosti neželjenih ishemijskih događaja.

4. MATERIJALI I METODE

Ovo je istraživanje definirano kao prospektivna opservacijska studija. Dakle, riječ je o neintervencijskoj komparativnoj studji. Odobrena je od strane etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb te etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Studija je upisana u centralni registar kliničkih istraživanja na URL adresi "Clinical-trials.gov" pod identifikacijskim brojem NCT02711124.

Istraživanje je provedeno na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb te uključuje konsekutivni uzorak bolesnika s dijabetesom koji su podvrgnuti elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda uz upotrebu stroja za izvantjelesni krvotok. Studiju smo provodili u vremenskom razdoblju od veljače 2014. godine do listopada 2018. godine.



Slika 1 Dijagram toka selekcije bolesnika i njihova ishoda

CABG = *Coronary Artery Bypass Grafting*, MACCE = *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*, BARC = *Bleeding Academic Research Consortium*

4.1. Selekcija bolesnika

U studiju su uključeni svi bolesnici s dijabetesom melitusom stariji od 18 godina, koji su podvrgnuti elektivnoj kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda uz pomoć stroja za izvantjelesni krvotok. Iz studije smo isključili 42 bolesnika kojima nisu bile određene prijeoperacijske vrijednosti HbA1c. Osim navedenih, isključili smo bolesnike koji su uz operaciju koronarnog premoštenja zahtijevali i kirurško liječenje valvularne bolesti, bolesnike koji su podvrgnuti tzv. *off-pump* revaskularizaciji miokarda (bez upotrebe stroja za izvantjelesni krvotok), bolesnike podvrgnute hitnoj operaciji koronarnog premoštenja, one koji su zahtijevali reoperaciju te bolesnike koji nisu potpisali informirani pristanak.
Nakon prijama na Kliniku za kardijalnu kirurgiju te potpisivanja informiranog pristanka, svim bolesnicima s dijagnosticiranim dijabetesom odredili smo razinu HbA1c kao i funkciju trombocita koja je, osim prijeoperacijski, bila reevaluirana četvrti poslijeoperacijski dan primjenom impedancijske agregometrije uzorka pune krvi (eng. *multiple-electrode aggregometry*, MEA) (slika 1.).

4.2. Klasifikacija bolesnika prema statusu glukoregulacije

Klasifikacija hemoglobina A1c uzeta je prema preporukama Američkog dijabetološkog društva. Prema navedenom, ciljna je vrijednost hemoglobina A1c za bolesnike s dijabetesom manja od 7 %, tako da smo bolesnike tijekom analize podijelili u dvije skupine: skupina 1 (HBA1c < 7 %) i skupina 2 (HbA1c ≥ 7 %). Hemoglobin A1c, također poznat kao glikirani hemoglobin, pokazatelj je kontrole glikemije posljednja 3 do 4 mjeseca. Nastaje nakon što se glukoza u krvi ireverzibilno veže za hemoglobin tvoreći stabilni glikozilirani hemoglobinski kompleks. Budući da je vijek trajanja eritrocita 90 do 120 dana, HbA1c će se eliminirati nakon njihove izmjene. S obzirom na to da je promet eritrocita kontinuiran proces, a HbA1c ne podliježe kratkotrajnoj labilnosti glikemije, on omogućuje procjenu kontrole glikemije tijekom posljednja 3 do 4 mjeseca.

4.3. Primarna i sekundarna mjera ishoda

Kao primarnu mjeru ishoda procjenjivali smo je li povećana razina prijeoperacijskog HbA1c predskazatelj veće prevalencije rezistencije trombocita kod bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda.

Kao sekundarnu mjeru ishoda analizirali smo razliku prevalencije perioperacijske aspirinske rezistencije među dijabetičarima ovisnima o inzulinu (bolesnici s dijabetesom tipa 1 te bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji su ovisni o inzulinu) i dijabetičarima neovisnima o inzulinu (bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji nisu ovisni o inzulinu). Također, kao sekundarnu mjeru ishoda između dvije HbA1c skupine, uspoređivali smo prevalenciju perioperacijskog neželjenog ishemijskog događaja i količinu torakalne drenaže. Osim navedenog, analizirali smo skupine prema dugoročnom kliničkom ishodu, uključujući MACCE (*Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*) i krvarenje. Neželjeni ishemijski događaj (MACCE) definiran je slijedom zbivanja kao što su ukupni mortalitet, nefatalni infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident te rehospitalizacija radi kardijalnog uzroka. Poslijeoperacijski infarkt miokarda definirali smo prema sljedećim smjernicama - *The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation /American Heart Association/World Heart Federation Task Force*[75]. Prema *The Bleeding Academic Research Consortium,* rangirali smo poslijeoperacijsko krvarenje od tipa 1 (krvarenje koje ne zahtijeva aktivno liječenje) do tipa 5 (krvarenje povezano s fatalnim ishodom)[76]. Novonastali neurološki deficit, koji je trajao duže od 24 sata, te akutna cerebralna lezija na CT-u bili su kriteriji u definiranju poslijeoperacijskog moždanog udara[77].

4.4. Statistička analiza

U analizi snage testa za nezavisni t-test za snagu testa od 80 % i očekivani učinak veličine uzorka od d = 0,5 te razinu značajnosti $\alpha = 0,05$ potrebno je najmanje 128 ispitanika za studiju. U analizi smo se koristili programskom podrškom G*Power for Windows, verzija 3.1.5.

Podatke smo prikazali tablično i grafički. Normalnost raspodjele podataka odredili smo Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Budući da je većina varijabli neparametrijski raspodijeljena, odlučili smo se koristiti neparametrijskim testovima. Kvantitativne vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone s obzirom na neparametrijsku raspodjelu. Kategorijske i nominalne varijable prikazali smo kroz frekvencije i odgovarajuće udjele. Razlike među pojedinim kvantitativnim vrijednostima pojedinih skupina (loše i dobro regulirani DM) analizirali smo Mann-Whitney U testom. Izračunali smo odgovarajuće korelacijske koeficijente (Pearsonov r i Kendallov tau-b) između razine HbA1c i pojedinih kliničkih varijabli. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirali smo testom χ^2. Učinjeni su odgovarajući regresijski modeli predikcije pada funkcije trombocita. Sve p-vrijednosti

manje od 0,05 smatraju se značajnima. U analizi smo se koristili programskom podrškom STATISTICA verzija 10.0 (*www.statsoft.com*).

4.5. Perioperacijski modaliteti liječenja

Po prijamu na Kliniku za kardijalnu kirurgiju te nakon potpisivanja informiranog pristanka svim bolesnicima s dijagnosticiranim dijabetesom određena je razina HbA1c, kao i funkcija trombocita koja je, osim prijeoperacijski, bila reevaluirana četvrti poslijeoperacijski dan primjenom impedancijske agregometrije uzorka pune krvi. Sva mjerenja impedancijske agregometrije izveo je manji tim koji svakodnevno radi na tom uređaju. Pomno smo dokumentirali vrstu i dozu prijeoperacijski ordinirane antiagregacijske terapije te vremenski interval od zadnjeg dana ekspozicije klopidogrelu do kirurške procedure. Antiagregacijsku terapiju u skupini ispitanika ordinirao je referalni kardiolog. Bolesnici koji su po prijemu na Kliniku za kardijalnu kirurgiju uzimali acetilsalicilnu kiselinu od 100 mg, isti bi lijek nastavili primjenjivati u istom režimu sve do dana operacijskog zahvata. U slučaju da su bili primljeni s ordiniranom antiagregacijskom terapijom klopidogrelom u dozi od 75 mg, isti bi lijek po prijamu bio isključen, bez obzira je li bio ordiniran u formi antiagregacijske monoterapije ili dvojne antiagregacijske terapije s konkomitantno ordiniranom acetilsalicilnom kiselinom. Duljina vremenskog intervala od isključenja klopidogrela do operacijskog zahvata varirala je interindividualno od dva do osam dana. Duljina tog vremenskog intervala ovisila je o periodu koji je protekao od vremena prijama na Kliniku za kardijalnu kirurgiju do dana operacijskog zahvata. Bolesnici koji su primali antiagregacijsku terapiju istoj su bili izloženi barem deset dana prije prijama na Kliniku za kardijalnu kirurgiju. Svi su pacijenti imali isti tim anesteziologa i perfuzionista. Kirurški su postupci izvedeni po standardiziranom modelu kirurških tehnika uz pomoć stroja za izvantjelesni krvotok.

Izvantjelesni krvotok sastoji se od membranskog oksigenatora, venskog rezervoara, PVC sistema cijevi i *roller pumpe*. Ciljani protok pri uspostavljenom izvantjelesnom krvotoku bio je 2,2 L/min/m^2 uz srednji tlak protoka između 60 i 80 mmHg. Srce je u tijeku operacijskog zahvata zaustavljeno uz pomoć hladne krvne kardioplegije. Sistemska heparinizacija provodila se s ciljanim ACT-om (engl. *Activated Coagulation Time*) > 480 sekundi, što je poslije praćeno s potpunom antagonizacijom heparina uz upotrebu protamin-sulfata u omjeru 1 : 1. Ciljna hipotermija bolesnika iznosila je od 32 do 34 °C. Inotropna potpora radu srca aplicirala se s ciljem održavanja indeksa rada srca iznad 2,2 L/min/m^2. Nakon što se po uspostavi normotermije stabilizirao ritam rada srca, pacijent bi se odvojio od stroja za izvantjelesni

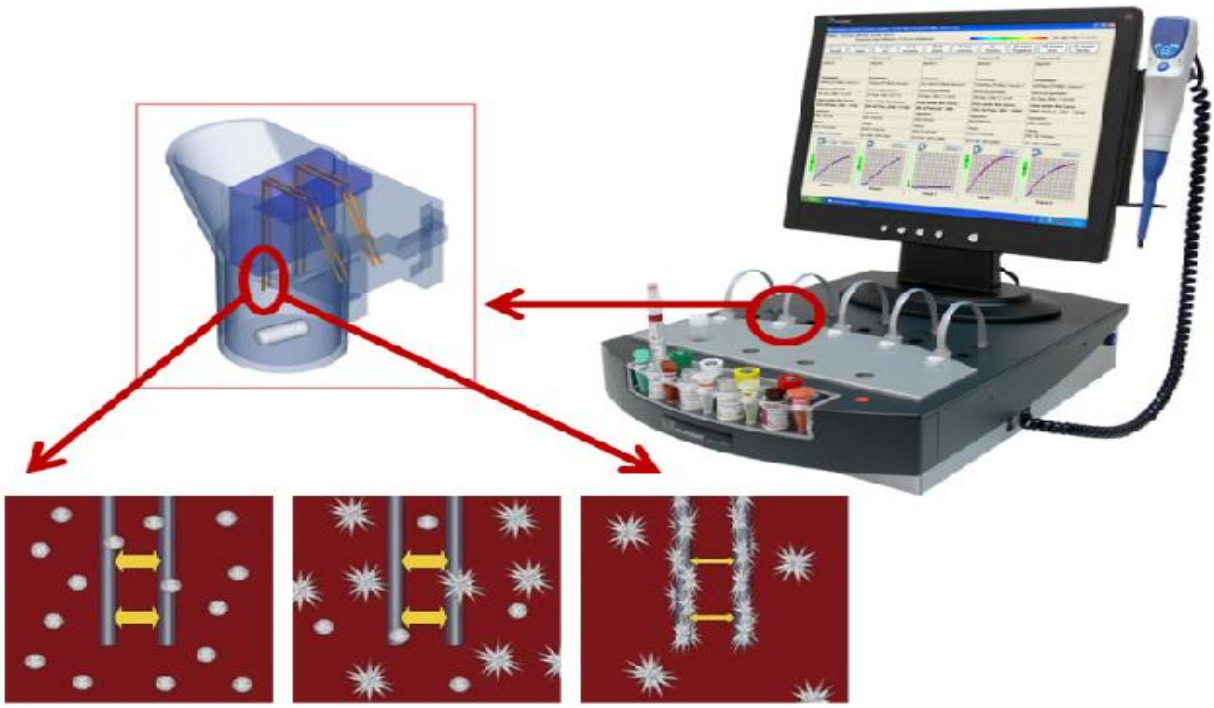
krvotok. U slučajevima kada je vrijednost hematokrita bila ispod 20 % za vrijeme izvantjelesnog krvotoka ili < 25 % nakon odvajanja bolesnika od uređaja za izvantjelesni krvotok te kada je krvarenje bilo ekscesivno, primjenjivala se transfuzija koncentrata eritrocita. U Jedinici intenzivnog liječenja je nadoknada koncentrata eritrocita bila indicirana od strane nadležnog anesteziologa. Svježe smrznuta plazma transfudirala se u slučajevima prolongacije protrombinskog vremena (manje od 45 %) ili prema kliničkoj odluci nadležnog anesteziologa. U slučajevima ekscesivnog krvarenja nadležni je anesteziolog indicirao transfuziju koncentrata fibrinogena i trombocita. Kod bolesnika koji su prije operacije preboljeli akutni infarkt miokarda ili su bili podvrgnuti recentnom PCI-u (eng. *Percutaneous coronary intervention*) uz implantaciju stenta, poslijeoperacijski antiagregacijski režim uključivao je uvođenje acetilsalicilne kiseline od 300 mg prvog poslijeoperacijskog dana, uz klopidogrel od 75 mg, kao dvojnu antiagregacijsku terapiju.

4.6. Uzorkovanje krvi

Uzorkovanje krvi za impedancijsku agregometriju učinili smo na dan operacijskog zahvata i četvrti poslijeoperacijski dan putem perifernog venskog puta. Uzorak krvi uzimao se u 4-mililitarsku heparinziranu epruvetu (Lithium Heparin 68 I. U. - BD Vacutainer®), nakon čega smo ga odložili 30 minuta te potom testirali na uređaju za imperancijsku agregometriju. Rutinski laboratorijski testovi izvodili su se svakodnevno od dana prije operacijskog zahvata do četvrtog poslijeoperacijskog dana.

4.7. Impedancijska agregometrija uzorka pune krvi

Monitoriranje uloge trombocita u patogenezi bilo neželjenih ishemijskih događaja bilo krvarenja iziskuje pouzdan uređaj. Uzimajući u obzir činjenicu da je sve veći broj bolesnika izložen inhibiciji trombocita putem lijekova koji inhibitorni učinak ostvaruju djelujući na specifične receptorske ili enzimske mehanizme, jasno je da u kliničkoj praksi trebamo uređaj koji može kvantificirati funkciju trombocita na osnovi specifičnih receptorskih ili enzimskih mehanizama. Osim toga, ovaj uređaj treba imati kompaktne dimenzije te biti prilagođen upotrebi osoblja u operacijskoj sali, odnosno u neposrednoj blizini bolesnika ili mjesta gdje se donose odluke o načinu liječenja. Poremećaj hemostaze za vrijeme kardiokirurške operacije dinamičan je proces, stoga i liječenje istoga mora biti dinamično i pravovremeno. Ovakvi bi testovi trebali dati rezultate u kratkom vremenskom razdoblju.

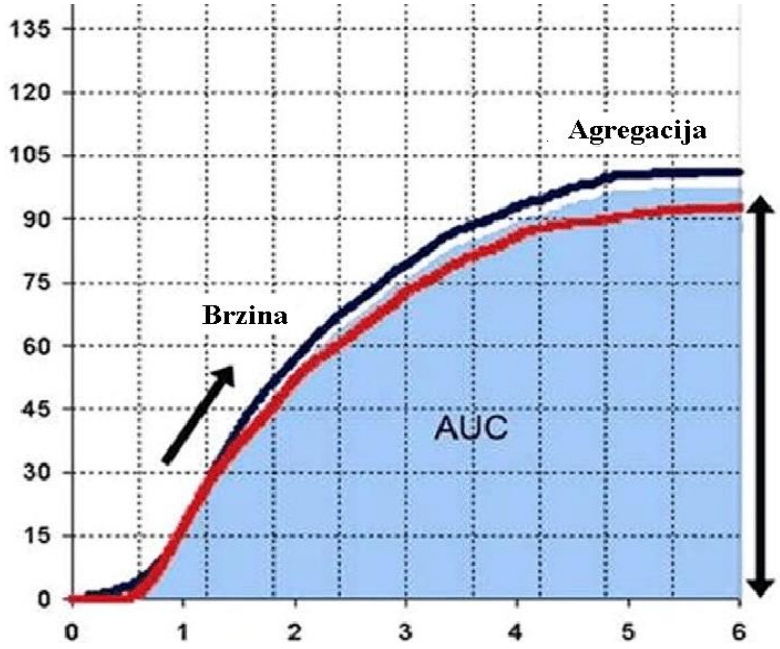


Slika 2 Uređaj impedancijske agregometrije

Kako bi zadovoljio potrebu za kompaktnim uređajem koji bi se smjestio "uz bolesnika", kao i potrebe za korištenjem od strane nelaboratorijskog osoblja te omogućio brzo dobivanje rezultata koji bi bili klinički relevantni i koji bi pomogli u donošenju pravovremenih terapijskih odluka, tehnološki razvoj iznjedrio je uređaj za impedancijsku agregometriju uzorka pune krvi (slika 2.). Tvornički naziv uređaja je *Multiplate® (Multiplate® analyser, Diagnostics Roche*), a naziv je izveden iz opisa funkcije na engleskom jeziku *Multiple platelet function analyzer*. Sam naziv indicira na to da uređaj posjeduje više kanala za mjerenje aktivnosti trombocita. Posjeduje i pet kanala za paralelna testiranja. U svaki se kanal postavljaju jednokratne čašice s dva para elektroda. U čašice se aplicira uzorak pune krvi kojemu je dodana fiziološka otopina, kao i agonist, stimulator agregacije trombocita (tzv. reagens). U samoj čašici nalazi se mali magnet koji levitira u magnetskom polju (rotacija 800/min) te se na taj način agitiraju trombociti, koji se uz pomoć agonista prilijepe uz elektrode. Adheriranjem trombocita za elektrode povećava se električna impedancija između svakog para elektroda, a parovi međusobno služe jedan drugome kao kontrola te elektronski i koreliraju. Odstupanje od 20 % u vrijednostima dvaju parova elektroda ukazuje na nepouzdan test te potrebu za ponavljanjem istoga. Detaljan opis metode prethodno je publiciran[78].

Ukratko, koncept impedancijske agregometrije temelji se na činjenici da trombociti nisu trombogeni u stanju mirovanja, no prilikom njihove aktivacije dolazi do ekspozicije receptora na njihovoj površini, što omogućava adheziju trombocita na mjestima kao što je oštećena krvna

žila, ali i adheziju na stranu površinu, kao što su elektrode u čašici za krv. Kada se trombociti agitirani magnetom aktiviraju i adheriraju na elektrode, povećava se kontinuirano mjerena električna rezistencija među elektrodama. Porast rezistencije među elektrodama neprekidno se mjeri i prikazuje grafički na zaslonu (slika 3.).



Slika 3 Grafički prikaz funkcije trombocita uz pomoć funkcije mjerenja površine ispod krivulje AUC - eng. *area under the curve* (površina ispod krivulje)

Porast impedancije među elektrodama mjeri se kao površina ispod krivulje, kojoj je odmak od apscise veći što je veći porast otpora na elektrodama (AUC, engl. *area under curve units*). Mjerna jedinica izražena kao površina ispod krivulje pokazala je svoju dijagnostičku snagu u procjeni funkcije trombocita[75,79]. Rezistencija na aspirin definirana je AUC-om > 30[80].
Uzorak krvi koji se aplicira u čašicu s elektrodama sastoji se od 300 µL uzorka antikoagulirane krvi, 288 µL fiziološke otopine zagrijane na 37 ºC te 20 µL otopine reagensa, koji zapravo predstavlja agonista trombocitne agregacije. Postoji nekoliko vrsta dostupnih reagensa, no mi ćemo se usredotočiti samo na one koje smo upotrebljavali u našem istraživanju. Trombocitna agregacija bila je mjerena kao odgovor na stimulaciju (1) arahidonskom kiselinom s konačnom koncentracijom od 0,5 mM (test ASPI – dizajniran kako bi evaluirao efekt acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita) i (2) adenozin - difosfatom (ADP) s konačnom koncentracijom od 6,4 µM (test ADP – dizajniran radi evaluacije efekta tienopiridina, kao što je klopidogrel).

5. REZULTATI

Tijekom regrutacijskog perioda 225 bolesnika je bilo kvalificirano za uključivanje u studiju. Njih 222 pratili smo za evaluaciju kliničkog ishoda. Približno 4/5 bolesnika čine muškarci. Bolesnici su bili klasificirani u dvije skupine na temelju vrijednosti HbA1c (slika 1.). Prijeoperacijski HbA1c < 7 % zabilježen je kod 99 bolesnika (44 %), dok je HbA1c ≥ 7 % imalo 126 bolesnika (56 %). Bolesnici s visokim HbA1c (≥ 7 %) u većem su broju slučajeva zahtijevali terapiju inzulinom (43,7 % prema 26,3 %; p = 0,007). Pušači su također bili zastupljeniji u skupini s HbA1c ≥ 7 % (65,1 % prema 50,5 %; p = 0,028). Prevalencija trožilne koronarne bolesti značajno je veća kod bolesnika kojima je HbA1c ≥ 7 % (81,7 % prema 69,7 %; p = 0,034) (tablica 1.). U tablici 2 prikazani su rezultati koji sagledavaju primarnu mjeru razmatranja. Uspoređivanje dviju HbA1c skupina prema aspirinskoj rezistenciji (ASPI > 30 AUC) nije rezultiralo značajnom razlikom među skupinama, tj. bolesnici s loše reguliranim dijabetesom (HbA1c ≥ 7 %) nisu bili skloniji aspirinskoj rezistenciji u usporedbi s onima kojima je dijabetes dobro reguliran (HbA1c < 7 %) (prije operacije: 42,4 % prema 51,5 %; p = 0,174; poslije operacije: 52,8 % prema 62,6 %; p = 0,143). Štoviše, skupina s HbA1c < 7 % imala je višu rezistenciju u oba vremena, premda nije bila statistički signifikantna.

Tablica 1. Razlike među HbA1c skupinama definirane demografskim i perioperacijskim podatcima

		HbA1c skupine				**P***
		<7 % n=99		**≥7 % n=126**		
		n	**%**	**n**	**%**	
Spol	Muški	80	80,8 %	101	80,2 %	0,903
	Ženski	19	19,2 %	25	19,8 %	
Prijeoperacijski srčani ritam	SR	95	96,0 %	122	96,8 %	1,000
	FA	4	4,0 %	4	3,2 %	
Dijabetes melitus ovisan o inzulinu	Ne	73	73,7 %	71	56,3 %	0,007
	Da	26	26,3 %	55	43,7 %	
Hiperlipidemija	Ne	4	4,0 %	5	4,0 %	1,000
	Da	95	96,0 %	121	96,0 %	
Hipertenzija	Ne	0	0,0 %	4	3,2 %	0,132
	Da	99	100,0 %	122	96,8 %	
Pušenje	Ne	49	49,5 %	44	34,9 %	0,028
	Da	50	50,5 %	82	65,1 %	
Bubrežno zatajenje	Ne	94	94,9 %	118	94,4 %	1,000
	Da	5	5,1 %	7	5,6 %	
Prijeoperacijski akutni infarkt miokarda	Ne	80	80,8 %	88	69,8 %	0,060
	Da	19	19,2 %	38	30,2 %	
Stenoza debla lijeve koronarne arterije	Ne	57	57,6 %	68	54,0 %	0,589
	Da	42	42,4 %	58	46,0 %	
Trožilna koronarna bolest	Ne	30	30,3 %	23	18,3 %	0,034
	Da	69	69,7 %	103	81,7 %	

Prijeoperacijski beta-blokatori	Ne	13	13,3 %	18	14,3 %	0,826
	Da	85	86,7 %	108	85,7 %	
Prijeoperacijski amiodaron	Ne	91	91,9 %	119	94,4 %	0,451
	Da	8	8,1 %	7	5,6 %	
Prijeoperacijski ACE inhibitori	Ne	45	45,5 %	45	35,7 %	0,139
	Da	54	54,5 %	81	64,3 %	
Prijeoperacijski hipolipemici	Ne	9	9,1 %	8	6,3 %	0,440
	Da	90	90,9 %	118	93,7 %	
Prijeoperacijski aspirin	Ne	8	8,1 %	3	2,4 %	0,063
	Da	91	91,9 %	123	97,6 %	
Prijeoperacijski klopidogrel	Ne	95	96,0 %	116	92,1 %	0,230
	Da	4	4,0 %	10	7,9 %	
Prijeoperacijski niskomolekularni heparin	Ne	60	60,6 %	76	60,3 %	0,965
	Da	39	39,4 %	50	39,7 %	
Prijeoperacijski fondaparinuks	Ne	97	98,0 %	122	96,8 %	0,697
	Da	2	2,0 %	4	3,2 %	
Prijeoperacijski "aspirin responder" (ASPI ≤ 30 AUC)	Ne	56	56,6 %	57	45,6 %	0,103
	Da	43	43,4 %	68	54,4 %	
Lijeva unutarnja prsna arterija	Ne	2	2,0 %	3	2,4 %	1,000
	Da	97	98,0 %	123	97,6 %	
Inotropi	Ne	68	68,7 %	80	63,5 %	0,415
	Da	31	31,3 %	46	36,5 %	
Reoperacija zbog krvarenja	Ne	96	98,0 %	122	96,8 %	0,698
	Da	2	2,0 %	4	3,2 %	
Akutno bubrežno zatajenje	Ne	97	98,0 %	117	92,9 %	0,118
	Da	2	2,0 %	9	7,1 %	
Transfuzija eritrocita	Ne	21	21,2 %	20	15,9 %	0,303
	Da	78	78,8 %	106	84,1 %	
Poslijeoperacijska fibrilacija atrija	Ne	65	65,7 %	87	69,0 %	0,590
	Da	34	34,3 %	39	31,0 %	
Poslijeoperacijski akutni infarkt miokarda	Ne	99	100,0 %	125	99,2 %	1,000
	Da	0	0,0 %	1	0,8 %	
Poslijeoperacijski cerebrovaskularni inzult	Ne	98	99,0 %	125	99,2 %	1,000
	Da	1	1,0 %	1	0,8 %	
Poslijeoperacijski varfarin	Ne	91	91,9 %	121	96,0 %	0,189
	Da	8	8,1 %	5	4,0 %	
Poslijeoperacijski "aspirin responder" (ASPI ≤ 30 AUC)	Ne	63	63,6 %	68	55,3 %	0,209
	Da	36	36,4 %	55	44,7 %	

"aspirin responder" - bolesnici s adekvatnim odgovorom na aspirin; ACE - eng. *angiotensin-converting enzyme*; ASPI – eng..*acetylsalicylic acid induced aggregation test;* AUC - eng. *area under the curve*

Tablica 2. Razlike u učestalosti prijeoperacijske i poslijeoperacijske aspirinske rezistencije (ASPI > 30 AUC) među HbA1c skupinama

		HbA1c skupine				**p**
		<7 %		**≥7 %**		
		n	**%**	**n**	**%**	
Aspirinska rezistencija prije operacije	NE	48	48,5 %	72	57,6 %	0,174
	DA	51	51,5 %	53	42,4 %	
Aspirinska rezistencija poslije operacije	NE	37	37,4 %	58	47,2 %	0,143
	DA	62	62,6 %	65	52,8 %	

U tablici 3 prikazani su rezultati koji sagledavaju sekundarnu mjeru razmatranja. Nije bilo razlike u kliničkim ishodima među HbA1c skupinama. Za dugotrajni klinički ishod pratili smo bolesnike tijekom 12 mjeseci. Tijekom ovog razdoblja nismo dokazali značajniju učestalost MACCE-a kod bolesnika s višim HbA1c u odnosu na one s nižim vrijednostima ovog biomarkera. Uzrok mortaliteta u 13 slučajeva (5,9 %) bili su neželjeni cerebrovaskularni događaji. Kod ostalih 9 slučajeva (4,1 %) uzrok mortaliteta bili su respiratorni arest (n = 2; 22,2 %), sepsa (n = 3; 33,3 %), karcinom pluća (n = 2; 22,2%), karcinom larinksa (n = 1; 11,1 %) te iznenadna smrt kod kuće nepoznatog uzroka u jednom slučaju (11,1 %). Prevalencija MACCE CVI-a bila je 5,7 % kod bolesnika s HbA1c ≥ 7 % naspram 3,1 % kod bolesnika s HbA1c < 7 %. Ova razlika nije dosegnula statističku značajnost (p = 0,518).

Prevalencija krvarenja također se nije razlikovala među skupinama (HbA1c < 7, n = 8; 8,2 %; HbA1c ≥ 7, n = 9; 7,3 %, p = 0,80). Ni u jednoj nije bilo krvarenja s fatalnim ishodom.

Tablica 3. Razlike među HbA1c skupinama definirane kliničkim ishodima

		HbA1c (%) skupine				**P***
		<7 % n=99		**≥7 % n=126**		
		n	**%**	**n**	**%**	
Šestomjesečni mortalitet	Živi	92	93,9 %	119	95,2 %	0,664
	Umrli	6	6,1 %	6	4,8 %	
MACCE – Akutni infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	Ne	94	98,9 %	122	99,2 %	1,000
	Da	1	1,1 %	1	0,8 %	
MACCE – Cerebrovaskularni inzut	Ne	95	96,9 %	116	94,3 %	0,518
	Da	3	3,1 %	7	5,7 %	
MACCE – Rehospitalizacija	Ne	92	93,9 %	115	92,7 %	0,738
	Da	6	6,1 %	9	7,3 %	
MACCE – Mortalitet	Ne	90	92,8 %	118	95,2 %	0,456
	Da	7	7,2 %	6	4,8 %	
Ukupni mortalitet	Ne	93	95,9 %	119	96,0 %	1,000
	Da	4	4,1 %	5	4,0 %	
Epizode krvarenja	Ne	90	91,8 %	115	92,7 %	0,801
	Da	8	8,2 %	9	7,3 %	
BARC 1	Ne	96	98,0 %	119	96,0 %	0,469
	Da	2	2,0 %	5	4,0 %	
BARC 2	Ne	95	96,9 %	124	100,0 %	0,085
	Da	3	3,1 %	0	0,0 %	
BARC 3	Ne	97	99,0 %	121	97,6 %	0,632
	Da	1	1,0 %	3	2,4 %	
BARC 4	Ne	96	98,0 %	123	99,2 %	0,585
	Da	2	2,0 %	1	0,8 %	
BARC 5	Ne	98	100,0 %	124	100,0 %	na
	Da	0	0,0 %	0	0,0 %	

MACCE - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*; BARC - *Bleeding Academic Research Consortium* - tipovi krvarenja

Komparacija dviju HbA1c skupina nije pokazala značajnu raziku u poslijeoperacijskom MACCE-u (tablica 4.). Međutim, za istaknuti je veću učestalost MACCE-a za 11% u skupini s HbA1c ≥ 7%. Aspirinska rezistencije prije i poslije operacije nije se značajno razlikovala između MACCE skupina. Ipak, za istaknuti je14%-tni porast aspirinske rezistencije u MACCE skupini poslije operacije.

Tablica 4. Utjecaj vrijednosti HbA1, aspirinske rezistenije te drugih perioperacijskih parametara na pojavu MACCE-a

		MACCE				*p*
		DA		NE		
		n	%	n	%	
HbA1c (%) skupine	<7%	89	44,3%	10	41,7%	0,832
	≥7%	112	55,7%	14	58,3%	
Spol	Muški	162	80,6%	19	79,2%	0,791
	Ženski	39	19,4%	5	20,8%	
Prijeoperacijski srčani ritam	SR	196	97,5%	21	87,5%	0,042
	FA	5	2,5%	3	12,5%	
Dijabetes melitus ovisan o inzulinu	Ne	131	65,2%	13	54,2%	0,368
	Da	70	34,8%	11	45,8%	
Hipertenzija	Ne	4	2,0%	0	0,0%	1,000
	Da	197	98,0%	24	100,0%	
Pušenje	Ne	83	41,3%	10	41,7%	1,000
	Da	118	58,7%	14	58,3%	
Bubrežno zatajenje	Ne	192	96,0%	20	83,3%	0,028
	Da	8	4,0%	4	16,7%	
Prijeoperacijski akutni infarkt miokarda	Ne	155	77,1%	13	54,2%	0,023
	Da	46	22,9%	11	45,8%	
Stenoza debla lijeve koronarne arterije	Ne	115	57,2%	10	41,7%	0,192
	Da	86	42,8%	14	58,3%	
Trožilna koronarna bolest	Ne	46	22,9%	7	29,2%	0,458
	Da	155	77,1%	17	70,8%	
Prijeoperacijski “aspirin responder” (ASPI ≤ 30 AUC)	Ne	99	49,5%	14	58,3%	0,518
	Da	101	50,5%	10	41,7%	
Inotropi	Ne	134	66,7%	14	58,3%	0,496
	Da	67	33,3%	10	41,7%	
Reoperacija zbog krvarenja	Ne	195	97,5%	23	95,8%	0,497
	Da	5	2,5%	1	4,2%	
Akutno bubrežno zatajenje	Ne	193	96,0%	21	87,5%	0,099
	Da	8	4,0%	3	12,5%	
Transfuzija eritrocita	Ne	37	18,4%	4	16,7%	1,000
	Da	164	81,6%	20	83,3%	
Poslijeoperacijska fibrilacija atrija	Ne	134	66,7%	18	75,0%	0,494
	Da	67	33,3%	6	25,0%	
Poslijeoperacijski “aspirin responder” (ASPI ≤ 30 AUC)	Ne	116	58,6%	15	62,5%	0,827
	Da	82	41,4%	9	37,5%	
Epizode krvarenja	Ne	184	92,9%	21	87,5%	0,406
	Da	14	7,1%	3	12,5%	
BARC 1	Ne	191	96,5%	24	100,0%	1,000
	Da	7	3,5%	0	0,0%	
BARC 2	Ne	196	99,0%	23	95,8%	0,292
	Da	2	1,0%	1	4,2%	
BARC 3	Ne	195	98,5%	23	95,8%	0,369
	Da	3	1,5%	1	4,2%	
BARC 4	Ne	196	99,0%	23	95,8%	0,292
	Da	2	1,0%	1	4,2%	

BARC 5	Ne	198	100,0%	24	100,0%	na
	Da	0	0,0%	0	0,0%	
Asprinska rezistencija prije operacije	Ne	109	54,5%	11	45,8%	0,517
	Da	91	45,5%	13	54,2%	
Aspirinska rezistencija poslije operacije	Ne	85	42,9%	10	41,7%	1,000
	Da	113	57,1%	14	58,3%	

MACCE - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events;* ACE - eng. *angiotensin-converting enzyme;* "aspirin responder" - bolesnici s adekvatnim odgovorom na aspirin*;* ASPI – eng.*.acetylsalicylic acid induced aggregation test;* AUC - eng. *area under the curve;* BARC - *Bleeding Academic Research Consortium* - tipovi krvarenja

Kolmogorov-Smirnovljevim testom prikazali smo neparametrijsku raspodjelu većine varijabli te smo shodno tomu primijenili odgovarajuće neparametrijske testove. Primjenom deskriptivne statistike u analizi skupina definiranih vrijednostima HbA1c došli smo do rezultata koji nas navode na zaključak da ne postoji velika razlika među navedenim skupinama za većinu kontinuiranih varijabli (tablica 5. i 6.). Međutim, ovdje se ističu tri varijable koje pokazuju isti konzistentan trend. Trajanje dijabetesa melitusa (iskazano u mjesecima), trajanje inzulinske terapije (iskazano u mjesecima) te trajanje peroralne antidijabetičke terapije (iskazane u mjesecima) pokazuje općenito trend dužeg trajanja kod bolesnika s HbA1c ≥ 7%. Razlika, nažalost, nije dosegnula statističku značajnost. Uspoređujući prijeoperacijske i poslijeoperacijske varijable ASPI i ADP testova, nismo uočili značajne razlike između dviju skupina. Bolesnici u skupini HbA1c ≥ 7 %, u usporedbi sa skupinom HbA1c < 7 %, imali su niže vrijednosti ASPI testa prije operacije (median 18,50 (27,00 – 43,50) prema 32,00 (20,00 – 49,00); p = 0,178), kao i nakon operacije (median 22,00 (33,00 – 51,00) prema 24,00 (36,00 – 58,00); p = 0,312), iako razlika nije statistički značajna.

Tablica 5. Deskriptivni prikaz analize HbA1c skupina s obzirom na demografske varijable te prijeoperacijske i operacijske parametre

	HbA1c skupine	**n**	**Percentile**			***p****
			25-a	**50-a (Median)**	**75-a**	
Dob (godine)	<7 %	99	60,00	67,00	71,00	0,771
	≥7 %	126	62,00	66,00	73,00	
Tjelesna težina (kg)	<7 %	99	78,00	87,00	99,00	0,305
	≥7 %	126	78,00	85,50	92,00	
Tjelesna visina (cm)	<7 %	99	167,00	173,00	179,00	0,624
	≥7 %	126	168,00	172,00	178,00	
Ejekcijska frakcija (%)	<7 %	99	50,00	53,00	60,00	0,661
	≥7 %	126	45,00	55,00	60,00	
EuroSCORE II (%)	<7 %	99	1,38	1,99	3,37	0,160
	≥7 %	126	1,45	2,40	4,39	
Trjanje dijabetesa (mjeseci)	<7 %	98	36,00	84,00	213,00	0,103
	≥7 %	126	57,00	120,00	240,00	

Trajanje inzulinske terapije (mjeseci)	<7 %	98	0,00	0,00	26,50	0,085
	≥7 %	125	0,00	0,00	60,00	
Trajanje terapije peroralnim hipoglikemicima (mjeseci)	<7 %	98	24,00	60,00	123,00	0,152
	≥7 %	125	36,00	84,00	174,00	
Prijeoperacijski eritrociti	<7 %	99	4,14	4,50	4,80	0,265
	≥7 %	125	4,29	4,58	4,82	
Prijeoperacijski hemoglobin	<7 %	99	127,00	135,00	146,00	0,865
	≥7 %	126	126,75	136,50	145,00	
Prijeoperacijski hematokrit	<7 %	99	0,37	0,40	0,43	0,941
	≥7 %	126	0,37	0,40	0,42	
Prijeoperacijski trombociti	<7 %	99	174,00	208,00	253,00	0,870
	≥7 %	126	179,75	214,50	252,00	
Prijeoperacijski fibrinogen	<7 %	98	3,28	3,95	4,60	0,740
	≥7 %	126	3,28	3,80	4,60	
Prijeoperacijski multiplate ASPI test (AUC)	<7 %	99	20,00	32,00	49,00	0,178
	≥7 %	125	18,50	27,00	43,50	
Prijeoperacijski multiplate ADP test (AUC)	<7 %	99	49,00	67,00	83,00	0,634
	≥7 %	125	50,50	63,00	80,50	
Ukupna intraop. transfuzija eritrocita (ml)	<7 %	99	0,00	260,00	530,00	0,315
	≥7 %	126	0,00	265,00	762,50	
Klema aorte (min)	<7 %	96	42,25	63,00	85,25	0,833
	≥7 %	125	48,50	61,00	73,50	
EKC	<7 %	96	65,25	88,50	125,50	0,516
	≥7 %	125	67,50	85,00	104,00	
Broj graftova	<7 %	99	2,00	3,00	3,00	0,545
	≥7 %	126	2,00	3,00	3,00	

EuroSCORE II - *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II*; ASPI - eng..*acetylsalicylic acid induced aggregation test;* ADP - eng. *adenosine diphosphate aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve;* EKC - ekstrakorporalna cirkulacija

Tablica 6. Deskriptivni prikaz analize HbA1c skupina obzirom na poslijeoperacijske parametre

	HbA1c skupine	**n**	**Percentile**			***p****
			25-a	**50-a (Median)**	**75-a**	
Troponin T POD 1	<7 %	99	0,30	0,50	0,80	0,294
	≥7 %	126	0,30	0,45	0,70	
Torakalna drenaža u 24 h (ml)	<7%	99	550,00	650,00	850,00	0,423
	≥7 %	125	550,00	700,00	950,00	
Transfuzija eritrocita u JIL-u (ml)	<7 %	99	0,00	0,00	490,00	0,085
	≥7 %	126	0,00	250,00	520,00	
Ukupna transfuzija eritrocita (ml)	<7 %	98	237,50	510,00	842,50	0,070
	≥7 %	125	260,00	600,00	1200,00	
Eritrociti POD 4	<7 %	99	2,93	3,25	3,50	0,582
	≥7 %	126	3,00	3,30	3,52	
Hemoglobin POD 4	<7 %	99	90,00	96,00	105,00	0,898
	≥7 %	126	90,00	95,50	105,00	
Hematokrit POD 4	<7 %	99	0,27	0,28	0,31	0,779
	≥7 %	126	0,27	0,28	0,31	
Trombociti POD 4	<7 %	99	140,00	177,00	221,00	0,986
	≥7 %	126	134,75	172,00	216,25	

Fibrinogen POD 4	<7 %	96	5,83	6,60	7,28	0.902
	≥7 %	120	5,90	6,55	7,38	
Poslijeop. aspirin (mg)	<7 %	99	300,00	300,00	300,00	0,026
	≥7 %	126	300,00	300,00	300,00	
Poslijeop. klopidogrel (mg)	<7 %	99	0,00	75,00	75,00	0,302
	≥7 %	126	0,00	0,00	75,00	
Poslijeop. multiplate ASPI test (AUC) POD 4	<7 %	99	24,00	36,00	58,00	0,312
	≥7 %	123	22,00	33,00	51,00	
Poslijeop. multiplate ADP test (AUC) POD 4	<7 %	99	55,00	72,00	103,00	0,259
	≥7 %	123	46,00	68,00	92,00	

ASPI - eng.*.acetylsalicylic acid induced aggregation test;* ADP - eng. *adenosine diphosphate aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve*

Razmatrajući bazične demografske i osnovne laboratorijske varijable te periproceduralne parametre uočili smo značajno viši poslijeoperacijski mortalitet, definiran EuroSCORE-om, u skupini bolesnika s MACCE-om (median 3,56 (2,32 – 8,09) prema 2,13 (1,35 – 3,40); p = 0,000) (tablica 7.). Osim navedenog, niže vrijednosti hematokrita prije uspostave EKC-a također značajno povećavaju rizik od poslijeoperacijskog MACCE-a (median 0,38 (0,33 – 0,43) prema 0,41 (0,38 – 0,44); p = 0,049). Premda značajnost nije signifikantna, više vrijednosti ASPI testa prije i nakon operacije su zabilježene kod bolesnika s MACCE-om (prije operacije: median 32,00 (18,00 – 50,75) prema 28,50 (19,25 – 44,00); p = 0,637; nakon operacije: median 40,00 (24,75 – 59,75) prema 33,50 (22,00 – 53,00); p = 0,267).

Tablica 7. Deskriptivni prikaz analize MACCE skupina s obzirom na demografske varijable i perioperacijske parametre

	MACCE	n	Percentile			*p*
			25-a	50-a (Median)	75-a	
Dob (godine)	Ne	201	60,00	66,00	71,00	0,055
	Da	24	63,00	68,50	75,75	
Tjelesna težina (kg)	Ne	201	78,00	86,00	94,00	0,407
	Da	24	83,00	86,50	100,00	
Tjelesna visina (cm)	Ne	201	168,00	172,00	178,00	0,145
	Da	24	160,00	170,50	175,75	
Ejekcijska frakcija (%)	Ne	201	45,00	55,00	60,00	0,793
	Da	24	46,25	50,00	64,00	
EuroSCORE (%)	Ne	201	1,35	2,13	3,40	0,000
	Da	24	2,32	3,56	8,09	
Trajanje dijabetesa (mjeseci)	Ne	201	42,00	108,00	234,00	0,484
	Da	23	48,00	120,00	240,00	
Trajanje inzulinske terapije (mjeseci)	Ne	200	0,00	0,00	45,00	0,120
	Da	23	0,00	0,00	144,00	
Trajanje terapije peroralnim hipoglikemicima (mjeseci)	Ne	200	25,50	72,00	177,00	0,440
	Da	23	24,00	60,00	96,00	
Prijeoperacijski eritrociti	Ne	200	4,24	4,55	4,80	0,134
	Da	24	4,07	4,37	4,69	
Prijeoperacjski hemoglobin	Ne	201	127,00	136,00	146,00	0,149
	Da	24	119,75	130,50	139,50	

Prijeoperacijski hematokrit	Ne	201	0,37	0,40	0,42	0,231
	Da	24	0,35	0,39	0,42	
Prijeoperacijski trombociti	Ne	201	175,00	211,00	250,00	0,288
	Da	24	184,50	219,00	264,00	
Prijeoperacijski fibrinogen	Ne	201	3,20	3,80	4,60	0,088
	Da	23	3,50	4,20	5,00	
Prijeoperacijski multiplate ASPI test (AUC)	Ne	200	19,25	28,50	44,00	0,637
	Da	24	18,00	32,00	50,75	
Prijeoperacijski multiplate ADP test (AUC)	Ne	200	50,25	66,00	79,75	0,728
	Da	24	45,00	68,50	89,50	
Hematokrit prije EKC-a	Ne	198	0,38	0,41	0,44	0,049
	Da	23	0,33	0,38	0,43	
Klema aorte (min)	Ne	198	47,75	62,00	78,00	0,879
	Da	23	47,00	60,00	84,00	
EKC (min)	Ne	198	65,75	87,00	107,00	0,425
	Da	23	78,00	92,00	126,00	
Broj graftova	Ne	201	2,00	3,00	3,00	0,400
	Da	24	2,00	2,50	3,00	
Troponin T POD 1	Ne	201	0,30	0,45	0,70	0,127
	Da	24	0,39	0,68	0,80	
Torakalna drenaža u 24 h (ml)	Ne	200	550,00	700,00	950,00	0,801
	Da	24	512,50	650,00	925,00	
Ukupna transfuzija eritrocita (ml)	Ne	199	250,00	510,00	1040,00	0,149
	Da	24	492,50	795,00	1270,00	
Poslijeop. multiplate ASPI test (AUC)	Ne	198	22,00	33,50	53,00	0,267
	Da	24	24,75	40,00	59,75	
Poslijeop. multiplate ADP test (AUC)	Ne	198	49,00	69,50	97,50	0,645
	Da	24	47,50	67,50	95,50	

MACCE - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events;* EuroSCORE II - *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II*; ASPI - eng.*.acetylsalicylic acid induced aggregation test;* ADP - eng. *adenosine diphosphate aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve;* EKC - ekstrakorporalna cirkulacija

Analizom ordinalnih korelacija dokazali smo da demografski i perioperacijski podatci koreliraju s vrijednostima HbA1c i duljinom trajanja dijabetesa (tablica 8. i 9.).

Prikazali smo veliku korelaciju između vrijednosti HbA1c i duljine trajanja terapije inzulinom ($r = 0,151$; $p = 0,024$). Zanimljiva je negativna korelacija duljine trajanja dijabetesa s prijeoperacijskim brojem eritrocita ($r = - 0,187$; $p = 0,005$), razinom hemoglobina ($r = - 0,186$; $p = 0,006$) i hematokrita ($r = - 0,163$; $p = 0,015$). Ova značajna korelacija prati se i tijekom same operacije, odnosno između duljine trajanja dijabetesa i razine hematokrita neposredno prije izvantjelesnog krvotoka ($r = - 0,198$; $p = 0,003$) te između vrijednosti HbA1c i razine hematokrita na kraju izvantjelesnog krvotoka ($r = - 0,157$; $p = 0,020$). Na ova opažanja nadovezuje se značajna korelacija količine transfundiranih eritrocita tijekom i nakon operacije s duljinom trajanja dijabetesa (tijekom operacije: $r = 0,146$; $p = 0,029$; nakon operacije: $r = 0,137$; $p = 0,041$). Osim broja eritrocita, veliku negativnu korelaciju pratimo između broja trombocita prvog i četvrtog dana nakon operacije i duljine trajanja dijabetesa (POD 1: $r = - 0,134$; $p = 0,048$; POD 4: $r = - 0,170$; $p = 0,011$), kao i između vrijednosti fibrinogena četvrtog poslijeoperacijskog dana i vrijednosti HbA1c ($r = - 0,190$; $p = 0,05$).

Tablica 8. Ordinalne korelacije demografskih varijabli te prijeoperacijskih i operacijskih parametara s vrijednostima HbA1c i duljinom trajanja dijabetesa

		HbA1c (%)	TRAJANJE DIJABETESA (MJESECI)
Dob (godine)	Koeficijent korelacije	-0,079	0,084
	P	0,238	0,208
	N	225	224
Tjelesna težina (kg)	Koeficijent korelacije	-0,108	-0,150
	P	0,106	0,025
	N	225	224
Tjelesna visina (cm)	Koeficijent korelacije	-0,022	-0,056
	P	0,740	0,407
	N	225	224
Ejekcijska frakcija (%)	Koeficijent korelacije	-0,002	-0,024
	P	0,977	0,717
	N	225	224
EuroSCORE (%)	Koeficijent korelacije	0,060	0,187
	P	0,372	0,005
	N	225	224
Trajanje dijabetesa (mjeseci)	Koeficijent korelacije	0,116	
	P	0,084	
	N	224	
Trajanje inzulinske terapije (mjeseci)	Koeficijent korelacije	0,151	0,473
	P	0,024	0,000
	N	223	223
Trajanje peroralne terapije hipoglikemicima (mjeseci)	Koeficijent korelacije	0,089	0,732
	P	0,185	0,000
	N	223	223
Prijeoperacijski eritrociti	Koeficijent korelacije	0,058	-0,187
	P	0,389	0,005
	N	224	223
Prijeoperacijski hemoglobin	Koeficijent korelacije	-0,030	-0,183
	P	0,658	0,006
	N	225	224
Prijeoperacijski hematokrit	Koeficijent korelacije	-0,043	-0,163
	P	0,526	0,015
	N	225	224
Prijeoperacijski trombociti	Koeficijent korelacije	0,045	-0,032
	P	0,506	0,633
	N	225	224
Prijeoperacijski fibrinogen	Koeficijent korelacije	-0,025	0,045
	P	0,710	0,506
	N	224	224
Prijeoperacijski multiplate ASPI test (AUC)	Koeficijent korelacije	-0,049	-0,041
	P	0,465	0,538
	N	224	223
Prijeoperacijski multiplate ADP test (AUC)	Koeficijent korelacije	0,018	0,124
	P	0,783	0,064
	N	224	223
Ukupna intraop. transfuzija eritrocita (ml)	Koeficijent korelacije	0,034	0,146
	P	0,611	0,029
	N	225	224
Broj graftova	Koeficijent korelacije	-0,024	-0,126
	P	0,722	0,061
	N	225	224

EuroSCORE II = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II;* ASPI - eng..*acetylsalicylic acid induced aggregation test;* ADP - eng. *adenosine diphosphate aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve*

Tablica 9. Ordinalne korelacije poslijeoperacijskih parametara s vrijednostima HbA1c i duljinom trajanja dijabetesa

		HbA1c (%)	TRAJANJE DIJABETESA (MJESECI)
Troponin T POD 1	Koeficijent korelacije	-0,138	0,062
	P	0,039	0,356
	N	225	224
Drenaža u 24 h (ml)	Koeficijent korelacije	-0,025	0,046
	P	0,705	0,493
	N	224	223
Transfuzija eritrocita u JIL-u (ml)	Koeficijent korelacije	0,106	0,137
	P	0,113	0,041
	N	225	224
Ukupna transfuzija eritrocita (ml)	Koeficijent korelacije	0,080	0,224
	P	0,234	0,001
	N	223	222
Eritrociti POD 4	Koeficijent korelacije	0,011	-0,067
	P	0,871	0,316
	N	225	224
Hemoglobin POD 4	Koeficijent korelacije	-0,028	-0,065
	P	0,673	0,330
	N	225	224
Hematokrit POD 4	Koeficijent korelacije	-0,064	-0,118
	P	0,339	0,077
	N	225	224
Trombociti POD 4	Koeficijent korelacije	0,035	-0,170
	P	0,603	0,011
	N	225	224
Fibrinogen POD 4	Koeficijent korelacije	0,010	-0,190
	P	0,889	0,005
	N	216	216
Poslijeop. multiplate ASPI test (AUC) POD 4	Koeficijent korelacije	-0,060	0,025
	P	0,372	0,715
	N	222	221
Poslijeop. multiplate ADP test (AUC) POD 4	Koeficijent korelacije	-0,060	-0,092
	P	0,375	0,175
	N	222	221

ASPI - eng..*acetylsalicylic acid induced aggregation test;* ADP - eng. *adenosine diphosphate aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve*

Analizom nominalnih korelacija dokazali smo da demografski i perioperacijski podatci koreliraju s vrijednostima HbA1c, dijabetesom ovisnim o inzulinu i trajanjem dijabetesa (tablica 10. i 11.). Iz navedene tablice možemo vidjeti da vrijednost HbA1c značajno korelira s prijeoperacijskim infarktom miokarda (Tb = 0,122; p = 0,027). Izostala je značajna korelacija između trožilne koronarne bolesti i vrijednosti HbA1c (Tb = 0,092; p = 0,095). Međutim, prisutna je značajna korelacija između trajanja dijabetesa i koronarografijom verificirane značajne stenoze LIMA-e (Tb = – 0,121; p = 0,030). Značajna korelacija između dijabetičara

koji zahtijevaju terapiju inzulinom i primjenu transfuzije eritrocita (Tb = 0,162; p = 0,015) ide u prilog gore spomenutoj značajnoj korelaciji količine transfundiranih eritrocita s duljinom trajanja dijabetesa.

Osim navedenog, prikazali smo značajne korelacije između vrijednosti HbA1c i pušenja (Tb = 0,149; p = 0,007) te primjene inzulinske terapije i zatajenja bubrega (Tb = 0,195; p = 0,004).

Ovom analizom nismo našli značajne korelacije među zavisnim varijablama koje definiraju stupanj uznapredovalosti dijabetesa (vrijednost HbA1c, dijabetes melitus ovisan o inzulinu i trajanje dijabetesa) i pojave poslijeoperacijskih ishemijskih događaja i krvarenja (tablica 10.).

Tablica 10. Nominalne korelacije demografskih i perioperacijskih podataka s vrijednostima HbA1c, dijabetesom ovisnim o inzulinu i duljinom trajanja dijabetesa

		HbA1c (%)	**DIJABETES OVISAN O INZULINU**	**TRAJANJE DIJABETESA (MJESECI)**
Ženski spol	Koeficijent korelacije	0,047	0,050	0,016
	P	0,397	0,450	0,769
	N	225	225	224
Fibrilacija atrija	Koeficijent korelacije	-0,075	-0,044	0,007
	P	0,177	0,510	0,900
	N	225	225	224
Hiperlipidemija	Koeficijent korelacije	-0,004	0,011	-0,088
	P	0,946	0,865	0,114
	N	225	225	224
Hipertenzija	Koeficijent korelacije	-0,095	-0,109	-0,018
	P	0,087	0,102	0,740
	N	225	225	224
Pušenje	Koeficijent korelacije	0,149	0,028	-0,107
	P	0,007	0,677	0,056
	N	225	225	224
Bubrežno zatajenje	Koeficijent korelacije	-0,052	0,195	0,099
	P	0,347	0,004	0,076
	N	224	224	223
Prijeoperacijski akutni infarct miokarda	Koeficijent korelacije	0,122	0,053	0,004
	P	0,027	0,429	0,948
	N	225	225	224
Stenoza debla lijeve koronarne arterije	Koeficijent korelacije	-0,020	0,000	0,039
	P	0,723	1,000	0,486
	N	225	225	224
Trožilna koronarna bolest	Koeficijent korelacije	0,092	0,067	0,021
	P	0,095	0,314	0,707
	N	225	225	224
Prijeoperacijski “aspirin responder” (ASPI ≤ 30 AUC)	Koeficijent korelacije	0,060	-0,021	0,008
	P	0,277	0,752	0,883
	N	224	224	223
Lijeva unutarnja prsna arterija	Koeficijent korelacije	-0,008	-0,075	-0,121
	P	0,884	0,259	0,030
	N	225	225	224
Inotropi	Koeficijent korelacije	0,040	0,064	0,041
	P	0,467	0,338	0,467
	N	225	225	224

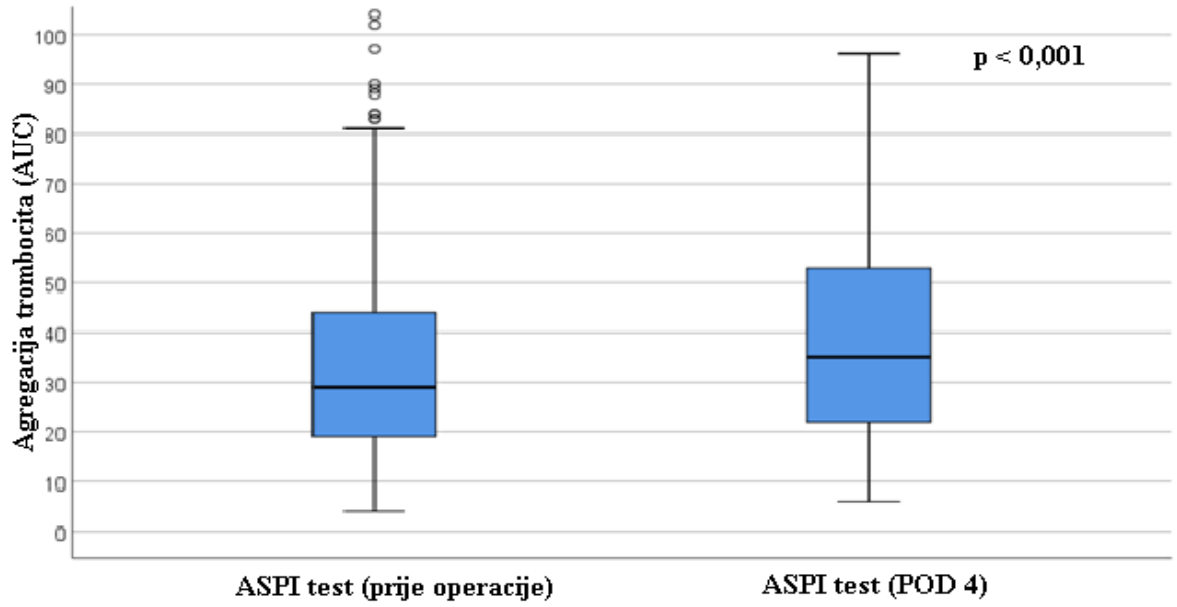
“aspirin responder” = bolesnici s adekvatnim odgovorom na aspirin; ASPI - eng.*.acetylsalicylic acid induced aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve*

Tablica 11. Nominalne korelacije sekundarnog kliničkog ishoda s vrijednostima HbA1c, dijabetesom ovisnim o inzulinu i duljinom trajanja dijabetesa

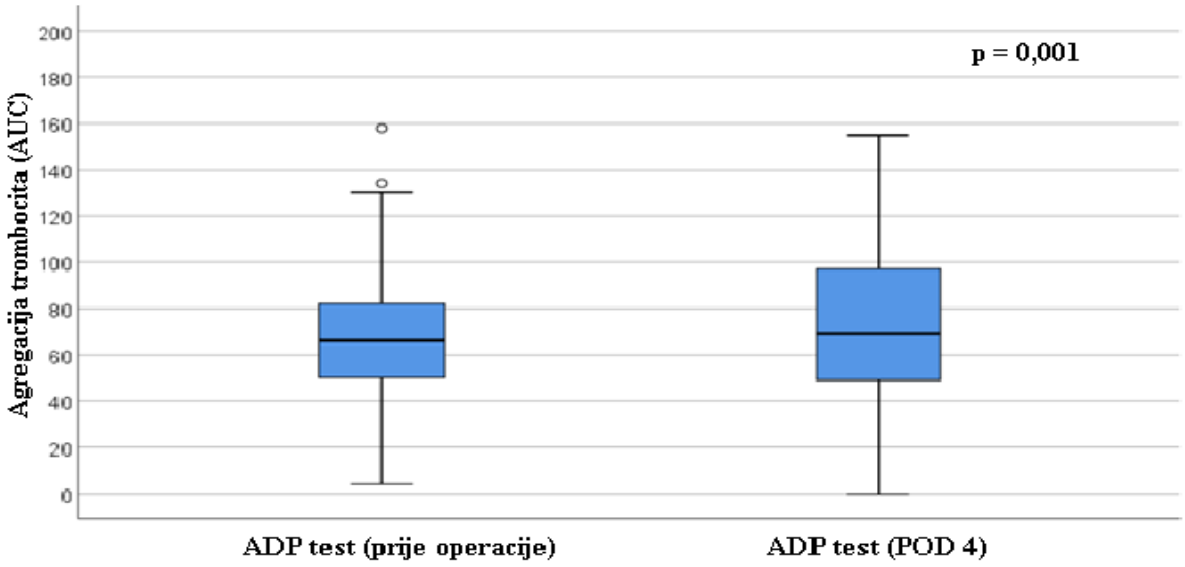
		HbA1c (%)	DIJABETES OVISAN O INZULINU	TRAJANJE DIJABETESA (MJESECI)
Reoperacija radi krvarenja	Koeficijent korelacije	0,049	0,049	0,040
	P	0,373	0,460	0,474
	N	224	224	223
Akutno bubrežno zatajenje	Koeficijent korelacije	0,074	0,131	0,061
	P	0,180	0,051	0,277
	N	225	225	224
Poslijeoperacijska fibrilacija atrija	Koeficijent korelacije	-0,040	0,034	0,028
	P	0,470	0,611	0,612
	N	225	225	224
Poslijeoperacijski akutni infarkt miokarda	Koeficijent korelacije	0,095	0,089	0,034
	P	0,085	0,182	0,546
	N	225	225	224
Poslijeoperacijski cerebrovaskularni inzult	Koeficijent korelacije	-0,031	0,028	-0,010
	P	0,578	0,679	0,856
	N	225	225	224
Poslijeoperacijski "aspirin responder" (ASPI≤30 AUC)	Koeficijent korelacije	0,046	0,050	-0,012
	P	0,410	0,457	0,831
	N	222	222	221
Šestomjesečni mortalitet	Koeficijent korelacije	-0,046	0,068	-0,043
	P	0,407	0,312	0,441
	N	223	223	222
MACE – akutni infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	Koeficijent korelacije	0,009	0,029	0,008
	P	0,879	0,674	0,892
	N	218	218	218
MACE – cerebrovaskularni inzult	Koeficijent korelacije	0,025	0,019	-0,006
	P	0,650	0,774	0,915
	N	221	221	220
MACE – rehospitalizacija	Koeficijent korelacije	0,038	0,022	0,062
	P	0,495	0,741	0,267
	N	222	222	221
MACE – mortalitet	Koeficijent korelacije	-0,057	0,094	0,050
	P	0,310	0,161	0,372
	N	221	221	220
Ukupni mortalitet	Koeficijent korelacije	-0,040	0,083	-0,054
	P	0,476	0,218	0,334
	N	221	221	220
Epizode krvarenja	Koeficijent korelacije	0,057	-0,004	0,035
	P	0,302	0,947	0,530
	N	222	222	221
BARC 1	Koeficijent korelacije	0,100	-0,028	0,040
	P	0,071	0,677	0,476
	N	222	222	221
BARC 2	Koeficijent korelacije	-0,091	-0,007	0,019
	P	0,101	0,922	0,736
	N	222	222	221
BARC 3	Koeficijent korelacije	0,087	-0,031	-0,041
	P	0,116	0,643	0,467
	N	222	222	221
BARC 4	Koeficijent korelacije	-0,029	0,075	0,049
	P	0,599	0,267	0,385
	N	222	222	221

"aspirin responder" = bolesnici s adekvatnim odgovorom na aspirin; MACCE = *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*, BARC = *Bleeding Academic Research Consortium* - tipovi krvarenja

Analizom vrijednosti testa ASPI (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije, uzevši u obzir sve bolesnike uključene u studiju, potvrdili smo značajno višu vrijednost testa nakon operacije (median 29,00 (19,00 – 44,75) prema 35 (22,00 – 53,59); p < 0,001) (slika 4.). Osim toga, dokazali smo da je vrijednost testa ADP (AUC) značajno veća četvrti dan nakon operacije u usporedbi s onom prije operacije (median 66,00 (50,00 – 81,50) prema 69,00 (49,00 – 97,00); p = 0,001) (slika 5.).

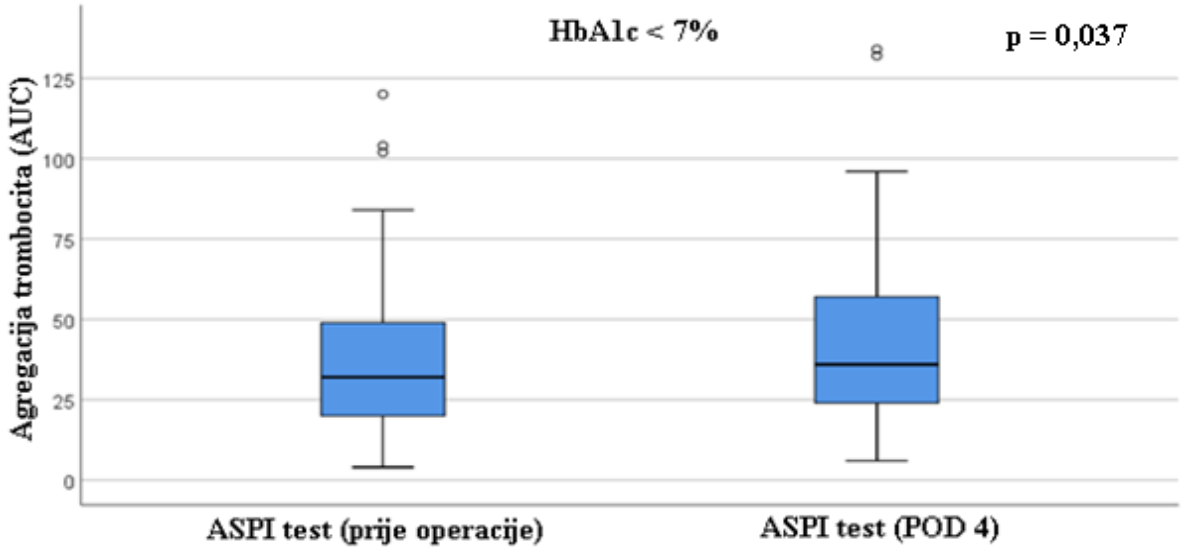


Slika 4. Razlike u vrijednosti testa ASPI (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije kod svih bolesnika uključenih u studiju

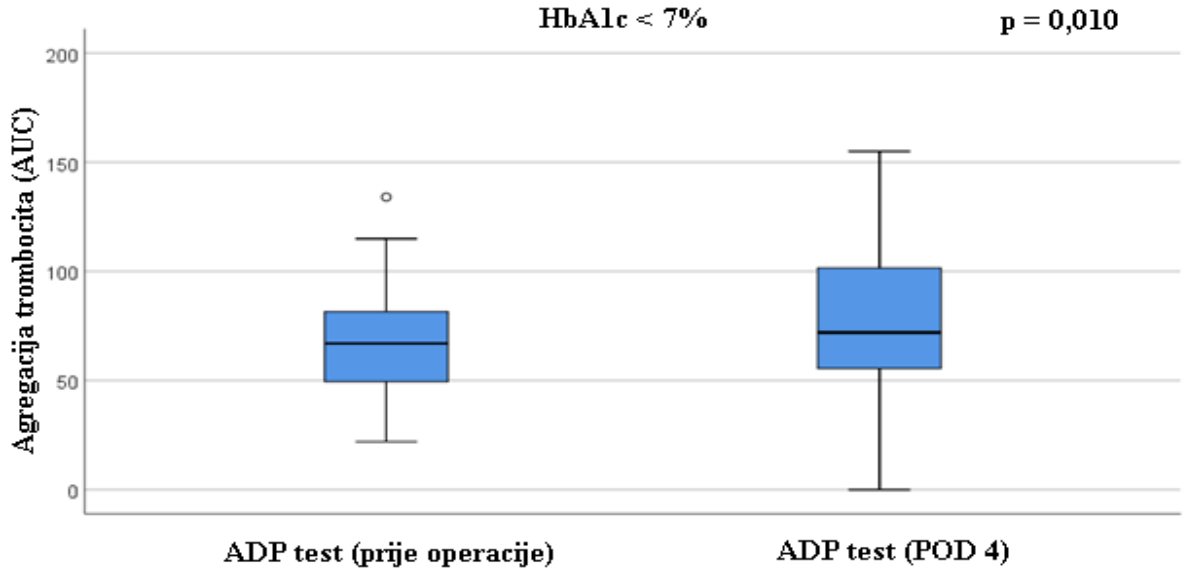


Slika 5. Razlike u vrijednosti testa ADP (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije kod svih bolesnika uključenih u studiju

Analizom vrijednosti testa ASPI prije operacije i četvrtog dana nakon operacije u skupini s HbA1c < 7 %, utvrdili smo značajno više vrijednosti testa četvrtog dan nakon operacije (median 32,00 (20,00 – 49,00 prema 36,00 (24,00 – 58,00); p = 0,037) (slika 6.). Štoviše, analiza vrijednosti testa ADP također je pokazala značajno više vrijednosti četvrtog dana nakon operacije (median 67,00 (49,00 – 83,00) prema 72,00 (55,00 – 103,00); p = 0,010) (slika 7.).

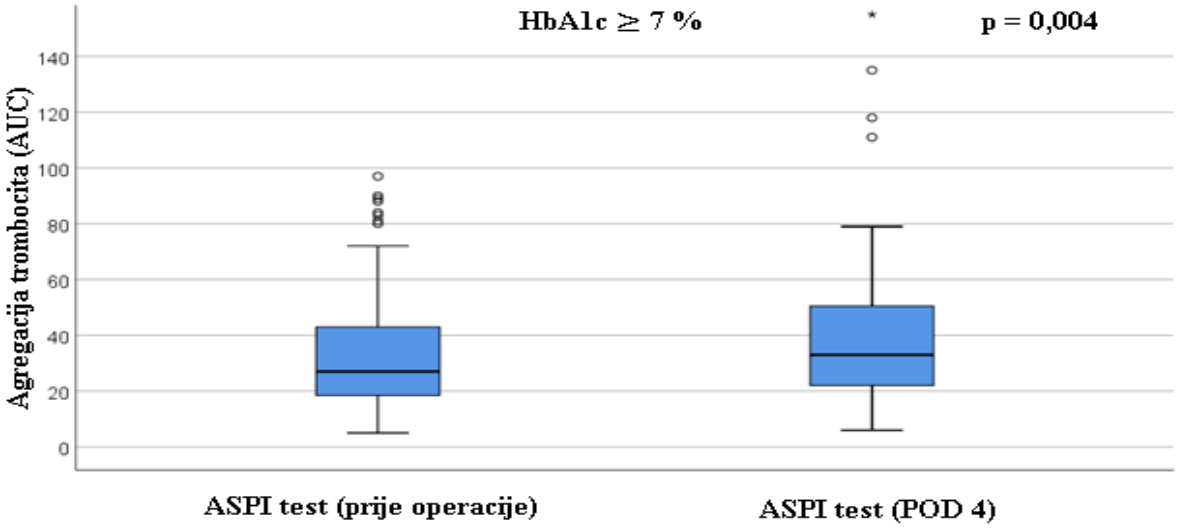


Slika 6. Razlike u vrijednosti testa ASPI (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije u skupini s HbA1c < 7 %

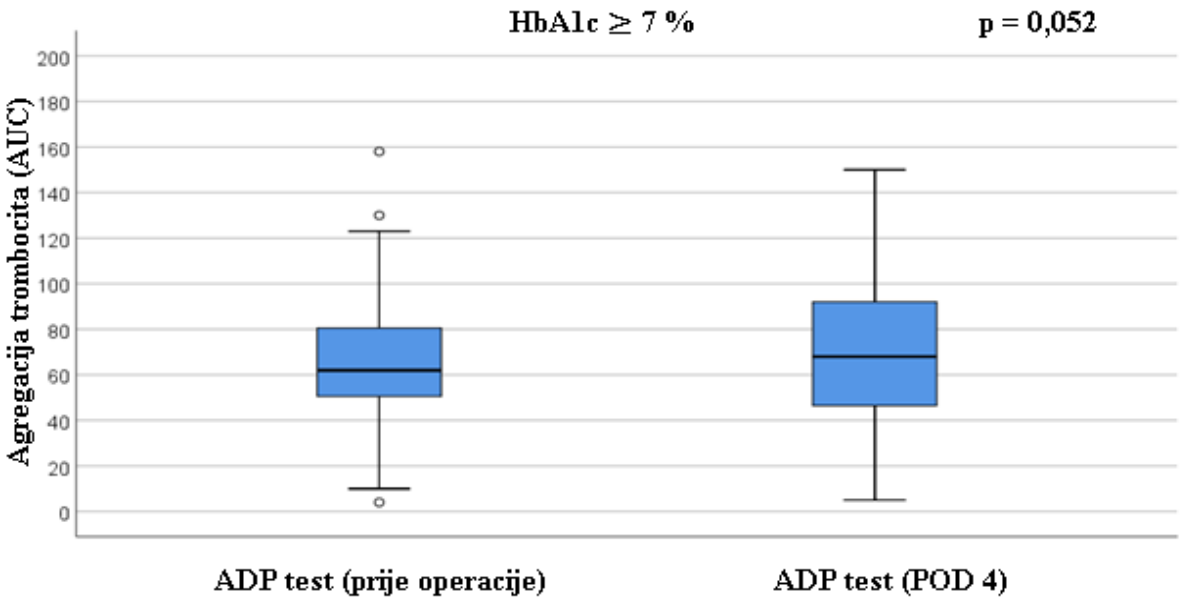


Slika 7. Razlike u vrijednosti testa ADP (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije u skupini s HbA1c < 7 %

Osim u gore navedenim skupinama, prikazali smo značajnu razliku i među prijeoperacijskim i poslijeoperacijskim vrijednostima testa ASPI unutar skupine s HbA1c ≥ 7 %. Vrijednosti testa ASPI bile su značajno više četvrti poslijeoperacijski dan u odnosu na one prije operacije (median 27,00 (18,50 – 43,50) prema 33,00 (22,00 – 51,00); p = 0.004) (slika 8.). Međutim, ovaj put nije bilo značajne razlike među vrijednostima testa ADP, iako su one četvrti dan nakon operacije bile više (median 63,00 (50,50 – 80,50) prema 68,00 (46,00 – 92,00); p =0,052) (slika 9.)



Slika 8. Razlike u vrijednosti testa ASPI (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije u skupini s HbA1c ≥ 7 %



Slika 9. Razlike u vrijednosti testa ADP (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije u skupini s HbA1c ≥ 7 %

Analizirajući skupine definirane dijabetesom ovisnim o inzulinu, možemo zaključiti da nema značajne razlike u prijeoperacijskim kao niti u poslijeoperacijskim vrijednostima testova ASPI i ADP među bolesnicima koji su ovisni o inzulinu i onih koji nisu (tablica 12.).

Tablica 12. Deskriptivni prikaz analize skupina definiranih dijabetesom ovisnim o inzulinu prema prijeoperacijskim i poslijeoperacijskim vrijednostima testova ASPI i ADP

DIJABETES MELITUS OVISAN O INZULINU		n	Percentile			p
			25-a	50-a (Median)	75-a	
PRIJEOP. MULTIPLATE ASPI TEST (AUC)	NE	143	20,00	28,00	47,00	0,373
	DA	81	18,00	30,00	42,50	
PRIJEOP. MULTIPLATE ADP TEST (AUC)	NE	143	48,00	64,00	79,00	0,158
	DA	81	51,00	70,00	87,00	
POSLIJEOP. MULTIPLATE ASPI TEST (AUC) POD 4	NE	143	24,00	35,00	52,00	0,479
	DA	79	21,00	33,00	59,00	
POSLIJEOP. MULTIPLATE ADP TEST (AUC) POD 4	NE	143	50,00	72,00	99,00	0,444
	DA	79	47,00	68,00	91,00	

ASPI - eng..*acetylsalicylic acid induced aggregation test;* ADP - eng. *adenosine diphosphate aggregation test*; AUC - eng. *area under the curve*

Osim gore navedenog, analiza aspirinske rezistencije među skupinama definiranima dijabetesom ovisnim o inzulinu također nije pokazala značajnu razliku u učestalosti rezistencije među skupinama (tablica 13.). Aspirinska rezistencija prije operacije bila je učestalija u skupini ovisnoj o inzulinu, premda nije bila statistički značajna (49,4 % prema 44,8 %; p = 0,505). Učestalost aspirinske rezistencije nakon operacija bila je veća u skupini koja nije bila ovisna o inzulinu, međutim i ovaj put bez statističke važnosti.

Tablica 13. Razlike u učestalosti prijeoperacijske i poslijeoperacijske aspirinske rezistencije (ASPI > 30 AUC) među skupinama definiranima dijabetesom melitusom ovisnim o inzulinu

		DIJABETES MELITUS OVISAN O INZULINU				p
		NE		DA		
		n	%	n	%	
Aspirinska rezistencija prije operacije	NE	79	55,2 %	41	50,6 %	0,505
	DA	64	44,8 %	40	49,4 %	
Aspirinska rezistencija poslije operacije	NE	60	42,0 %	35	44,3 %	0,735
	DA	83	58,0 %	44	55,7 %	

6. RASPRAVA

U studiju su uključena 225 dijabetičara koji su bili podvrgnuti kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda u razdoblju od veljače 2014. do listopada 2018. godine. Određivanje prijeoperacijske vrijednosti HbA1c bilo je obvezno za sve bolesnike uključene u studiju. Prethodno je poznato da bolesnici s dijabetesom često nedovoljno dobro kontroliraju glikemiju[81,82,83,84], stoga ih je potrebno grupirati u skupine s više ili manje uznapredovalom bolesti. Rutinsko određivanje prijeoperacijskog hemoglobina A1c smatra se privlačnim alatom u postizanju ovog cilja. Preporučena metoda monitoriranja dugotrajne kontrole glikemije kod bolesnika s dijabetesom je hemoglobin A1c[85]. Poznat je također kao glikozilirani hemoglobin koji ukazuje na kontrolu glikemije bolesnika tijekom 3 do 4 mjeseca. Nastaje na način da se glukoza u krvi ireverzibilno veže uz hemoglobin kako bi formirali stabilni glikozilirani hemoglobinski kompleks. Znamo da životni vijek eritrocita traje od 90 do 120 dana, stoga će se HbA1c eliminirati nakon njihove izmjene. Budući da je izmjena crvenih krvnih stanica kontinuiran proces, a HbA1c ne podliježe kratkotrajnoj nestabilnosti glikemije, isti će omogućiti bolju procjenu kontrole glikemije tijekom 3 do 4 mjeseca. Američko društvo za dijabetes preporučuje da ciljna vrijednost ovog glikoziliranog hemoglobina za bolesnike s dijabetesom bude manja od 7 %, s obzirom na to da je povezana s manjim rizikom od komplikacija vezanih uz dijabetes[86,87]. Neophodno je u ovom kontekstu spomenuti visoku prevalenciju povišenih vrijednosti HbA1c kod bolesnika predviđenih za kardiokiruršku revaskularizaciju miokarda[100-102]. Visoke vrijednosti ovog proteina snažno su povezane s lošim ishodom liječenja ovih bolesnika nakon operacije[88], kao i s njihovim reduciranim dugotrajnim preživljavanjem[89]. Osim toga, Alserius i suradnici navode da povišeni glikozilirani hemoglobin predstavlja marker rizika u kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda[79].

U našoj studiji zabilježili smo prijeoperacijski HbA1c < 7 % kod 99 bolesnika (44 %), dok je vrijednost HbA1c ≥ 7 % zabilježena kod 126 bolesnika (56 %). Prevalencija bolesnika s nereguliranim dijabetesom (HbA1c ≥ 7 %) u ovoj je studiji značajno viša u odnosu na druge studije[25,84,85]. Većina bolesnika iz skupine s HbA1c < 7 % nije bila ovisna o inzulinu (73,7 %), dok je samo 26,3 % bilo ovisno o inzulinu. Distribucija bolesnika prema ovisnosti o inzulinu u skupini s HbA1c ≥ 7% bila je puno bolje uravnotežena: 56,3 % bolesnika neovisnih o inzulinu naspram 43,7 % ovisnih o inzulinu. Možemo zaključiti da postoji velika razlika u distribuciji bolesnika ovisnih o inzulinu između dvije skupine definirane na temelju vrijednosti HbA1c. U skupini s HbA1c < 7 % dominiraju bolesnici koji nisu ovisni o inzulinu. Međutim, ovakva distribucija nije iznimka u literaturi. Halkos i suradnici u svojoj su studiji prikazali razliku u

distribuciji bolesnika ovisnih o inzulinu između dvije identične skupine[84]. U skupini s HbA1c ≥ 7 % bilo je 34,24 % onih koji su bili ovisni o inzulinu, što je analogno našim rezultatima (HbA1c ≥ 7 %; 43,7 %). Kim i suradnici u svojoj su studiji također predočili značajno veću prevalenciju bolesnika ovisnih o inzulinu u skupini s HbA1c ≥ 7 % (16 % prema 6 %; p < 0.001)[90]. Osim toga, postoji i značajna razlika u distribuciji pušača između dvije skupine. Dok su u skupini s HbA1c < 7 % pušači i nepušači uravnoteženo raspoređeni (50,5 % prema 49,5 %), u skupini s HbA1c ≥ 7 % mnogo je više pušača u odnosu na nepušače (65, 1 % prema 34,9 %; p = 0,028). Ovo je jedinstven primjer raspodjele pušača prema vrijednostima HbA1c, ali Kubal i suradnici su u svojoj studiji prikazali značajno veću prevalenciju pušača u skupini s dijabetesom u usporedbi s onom bez dijabetesa (15,6 % prema 11, 8 %; p = 0,005)[91]. Sljedeći podatak govori u prilog povećanom riziku od uznapredovale koronarne bolesti kod bolesnika s dijabetesom, posebno kod onih s nekontroliranim oblikom bolesti. Općenito možemo reći da dominira prevalencija trožilne koronarne bolesti kod dijabetičara. Međutim, ta povećana prevalencija posebno dolazi do izražaja kod bolesnika s HbA1c ≥ 7 %. U toj je skupini 81,7 % bolesnika imalo trožilnu koronarnu bolest. Halkos i suradnici također navode da su u skupini s HbA1c ≥ 7 % bolesnici imali proširenu koronarnu bolest u odnosu na one u skupini s HbA1c < 7 % (srednja vrijednost 3,62 prema 3,51; p < 0,001)[84]. No u ovom slučaju naši su razultati superiorniji ovima Halkosa i suradnika. Osim toga, postoje i druge studije koje govore u prilog povećanoj prevalenciji trožilne koronarne bolesti kod bolesnika s uznapredovalim dijabetesom[85,92].

Ovom studijom nismo dokazali razlike u kliničkim ishodima između HbA1c skupina. Prevalencija MACCE CVI-a bila je 5,7 % kod bolesnika s HbA1c ≥ 7 % naspram 3,1 % kod bolesnika s HbA1c < 7 %. Ova razlika nije dosegnula statističku značajnost (p = 0,518). Međutim, važno je naglasiti da je studija "underpowered" za analizu razlika kliničkih ishoda. Osim navedenog nismo uočili ni razlike u učestalosti ranih poslijeoperacijskih komplikacija među skupinama. U dva je slučaja moždani udar bio ravnomjerno raspodijeljen po skupinama (HbA1c < 7 %: n = 1; 1,0 %; HbA1c ≥ 7 %: n = 1; 0,8 %), dok se jedan slučaj infarkta miokarda povezuje s loše reguliranim dijabetesom (HbA1c ≥ 7 %, n = 1; 0,8 %). Premda je riječ o neznačajnoj pojavnosti ranog poslijeoperacijskog infarkta miokarda, kod bolesnika je drugog poslijeoperacijskog dana rekoronarografijom verificirana okluzija LIMA-e (eng. *the left internal mammary artery*) te tromboza PD-a (eng. *the posterior descending branch of the right coronary artery*). Važno je spomenuti da je u ovom slučaju riječ o bolesniku na inzulinskoj terapiji kojemu je HbA1c iznosio 12,10 %. Ova zapažanja predstavljaju izazov za buduća

istraživanja većih skupina bolesnika s dijabetesom, definiranih stupnjem kontrole glikemije. U kontekstu ovih rezultata vrijedno je spomenuti rezultate istraživanja Halkosa i suradnik u kojoj je 3089 dijabetičara podvrgnutih kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda podijeljeno u dvije skupine na temelju vrijednosti HbA1c[84]. U ovoj je studiji HbA1c > 8,6 % bio udružen s četverostrukim porastom u mortalitetu nakon kardiokirurške revaskularizacije. Ovo je istraživanje dovelo i do relevantnog nalaza da sa svakim povećanjem jedinice hemoglobina A1c značajno raste rizik od infarkta miokarda. Ista je skupina autora istražila i utjecaj prijeoperacijskog glikoziliranog hemoglobina na dugotrajni mortalitet nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda[85]. Petogodišnje preživljavanje bolesnika kod kojih je vrijednost HbA1c ≥ 7 % značajno je niže u usporedbi s bolesnicima kod kojih je vrijednost HbA1c bila manja od 7 % (82,3 % prema 87,6 %; p = 0,001). Važno je napomenuti da su dijabetičari tretirani inzulinom imali značajno niže petogodišnje preživljavanje u usporedbi s onima koji su tretirani oralnim hipoglikemicima i dijetom (78,3 % prema 82,4 %; p = 0,006). HbA1c se također pokazao prediktorom reduciranog dugoročnog preživljavanja ("odds ratio" 1,15; p < 0,001), što korelira s 15- postotnom redukcijom u petogodišnjem preživljavanju sa svakim povećanjem jedinice hemoglobina A1c. U studiji *"Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery"* povišena vrijednost HbA1c (> 7 %) pronađena je kod 38,4 % bolesnika s dijabetesom[93], što je relativno inferioran podatak u usporedbi s onim iz naše studije (56 %). Vrijednost glikoziliranog hemoglobina > 8 %, koja je indikator visokog mortaliteta u prethodnoj studiji, zabilježena je kod 15 % bolesnika. Knapik i suradnici u ovom istraživanju dolaze do rezultata koji demonstriraju višu incidenciju perioperacijskog infarkta miokarda kod bolesnika s povišenim vrijednostima glikoziliranog hemoglobina (> 7 %), što se slaže s nalazom Halkosa i suradnika[84]. U ovom slučaju loša prijeoperacijska regulacija glikemije nije utjecala na mortalitet. U svom pismu uredniku naša grupa autora osvrnula se na nedostatke ove studije[94]. Budući da je dijabetes melitus metabolički poremećaj udružen s ubrzanom aterogenezom i povećanim aterotrombotskim rizikom, ističu potrebu za ranom poslijeoperacijskom procjenom funkcije trombocita. Prethodno opisan utjecaj uređaja za izvantjelesni krvotok na promet trombocita dovodi do povećanog broja trombocita nakon operacije te time i povišenih vrijednosti tromboksana, što može pridonijeti povećanju aspirinske rezistencije kod ovih bolesnika[95]. Zimmermann i suradnici u svom istraživanju također opisuju povezanost dijabetesa s permanentnom aspirinskom rezistencijom. Na temelju navedenog, dijabetesom uvjetovana aspirinska rezistencija, uz onu stečenu operacijom, može dovesti do hiperagregabilnog stanja koje može utjecati na pojavu perioperacijskog infarkta

miokarda. Gore spomenuta poslijeoperacijska procjena reaktivnosti trombocita s detekcijom bolesnika s aspirinskom rezistencijom omogućuje jasno razlikovanje uloge koju imaju visoke vrijednosti HbA1 od uloge koju ima trombocitna hiperreaktivnost na pojavu perioperacijskog infarkta miokarda. U skladu s tim, primjena agresivnije rane poslijeoperacijske antiagregacijske terapije kod dijabetičara s povišenim HbA1c može biti alternativni pristup odgađanju kardiokirurške revaskularizacije miokarda s ciljem uspostave bolje regulacije glikemije, što može značiti svojevrstan rizik za ove bolesnike.

Prevalencija komplikacija vezanih uz krvarenje također se nije razlikovala među skupinama (HbA1c < 7 %, n = 8; 8,2 %; HbA1c ≥ 7 %, n = 9; 7,3 %, p = 0,80). U skupinama nije bilo krvarenja s fatalnim ishodom. No i ovdje je potrebno naglasiti da je studija "*underpowered*" za analizu razlika kliničkih ishoda.

Razmatrajući bazične demografske i osnovne laboratorijske varijable te perioperacijske parametre, nismo uočili značajne razlike između dvije HbA1c skupine. Međutim, ovdje ističemo tri varijable koje pokazuju isti konzistentan trend. Trajanje dijabetesa melitusa (iskazano u mjesecima), trajanje inzulinske terapije (iskazano u mjesecima) te trajanje peroralne antidijabetičke terapije (iskazane u mjesecima) pokazuje općenito trend dužeg trajanja kod bolesnika s HbA1c ≥ 7 %. Razlika, nažalost, nije dosegnula statističku značajnost te možemo samo nagađati o učinku veličine uzorka (median trajanja dijabetesa u skupini s HbA1c < 7 % je 84 mjeseca naspram 120 mjeseci u skupini s HbA1c ≥ 7 %; p = 0,103). Uspoređujući prijeoperacijske i poslijeoperacijske varijable testova ASPI i ADP, nismo uočili značajnu razliku između dvije HbA1c skupine. Prema našem saznanju iz literature, ovo je prva studija u kojoj su HbA1c skupine uspoređene prema funkciji trombocita.

Osim navedenog, korelirali smo različite demografske, laboratorijske i periproceduralne parametre s vrijednostima HbA1c te s trajanjem samog dijabetesa. U vezi s HbA1c prisutna je značajna pozitivna korelacija vrijednosti HbA1c i trajanja inzulinske terapije (r = 0,151; p = 0,024). U odnosu na duljinu trajanja dijabetesa (iskazano u mjesecima) utvrđene su sljedeće korelacije: negativna korelacija s tjelesnom težinom (r = – 0,150; p = 0,025), pozitivna korelacija s EuroSCORE II (r = 0,187; p = 0,005), negativna korelacija s vrijednostima eritrocita (r = - 0,187; p = 0,005), hemoglobina (r = - 0,183; p = 0,006) i hematokrita (r = - 0,163; p = 0,015). Huang i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je životni vijek eritrocita dijabetičara značajno smanjen (za 17,52 ± 4,58 dana) u usporedbi s kontrolnom skupinom (86,08 ± 18,13 dana naspram 103,6 ± 22,02 dana; p = 0,000)[96]. Dok je "*univariate linear correlation analysis*" pokazala da vijek trajanja eritrocita negativno korelira s vrijednosti

HbA1c (r = - 0,346; p = 0,002), "*multiple linear regression analysis*" nije potvrdila navedenu korelaciju. Međutim, nije bilo značajne razlike u skupinama po pitanju vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita. Negativna korelacija s vrijednostima crvene krvne slike reflektira se kroz pozitivnu korelaciju s iznosom transfundiranog koncentrata eritrocita (r = 0,224; p = 0,001). Ove klinički važne korelacije ukazuju nam na potrebu prijeoperacijske pripreme bolesnika s dijabetesom kako bismo optimizirali njihovu crvenu krvnu sliku i na taj način reducirali količinu transfundiranih eritrocira tijekom i nakon operacije, s obzirom da dodatno opterećuje poslijeoperacijski ishod ovih bolesnika. Osim navedenog, prijeoperacijske vrijednosti HbA1c značajno koreliraju s pušenjem (Tb = 0,149; p = 0,007), dok je inzulinska ovisnost u okviru dijabetesa značajno korelirala s bubrežnim zatajenjem (Tb = 0,195; p = 0,004). Mnoge su epidemiološke studije pokazale da je pušenje cigareta nezavisan rizični čimbenik za oboljenje od dijabetesa tipa 2 [97,98]. Petogodišnja studija *"Insulin Resistance Atherosclerosis Study"* potvrdila je da je rizik za pojavu dijabetesa tipa 2 statistički značajno veći kod pušača nego kod nepušača[128]. Postojala je i pozitivna korelacija između rizika za razvoj dijabetesa tipa 2 i duljine trajanja pušenja. Periodi intenzivnog pušenja bili su povezani s pojavom hiperglikemije, hiperinzulinemije i hipertenzije.

Kod svih pacijenata zabilježena je značajno veća poslijeoperacijska vrijednost testova ASPI i ADP u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti. Medijan prijeoperacijskih vrijednosti testa ASPI je 29 (19 – 44,75) naspram 35 (22 – 53,5) nakon operacije (p < 0,001). Prijeoperacijski medijan za test ADP je 66 (50 – 81) naspram 69 (49 – 97) nakon operacije (p < 0,001). No kada smo cijelu kohortu podijelili prema vrijednostima HbA1c, isti trend značajno većih poslijeoperacijskih vrijednosti testova ASPI i ADP detektiran je u skupini s HbA1c < 7 %. Međutim, u skupini s HbA1c ≥ 7 % utvrđena je značajno veća vrijednost testa ASPI poslije operacije u odnosu na onu prije operacije, dok isti trend nije prikazan za test ADP. Ovi su rezultati uvelike analogni onima iz naše prethodne studije, gdje su vrijednosti testova ASPI i ADP bile značajno više poslije operacije, unatoč višoj dozi aspirina[19].

Prevalencija prijeoperacijske aspirinske rezistencije unutar obiju skupina HbA1c je 46,4 % naspram 57,2 % one nakon operacije. Ove ćemo vrijednosti usporediti s onima iz naše prethodne studije[19] gdje je aspirinska rezistencija evaluirana u skupinama bolesnika s dijabetesom i bez dijabetesa koji su podvrgnuti kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda. Prevalencija prijeoperacijske aspirinske rezistencija unutar cijele kohorte (s dijabetesom i bez dijabetesa) bila je 31,1 % naspram 46,5 % nakon operacije. Porast prevalencije poslijeoperacijske rezistencije u ovom slučaju za 15,2 % bila je statistički značajna. U istoj smo

studiji usporedili aspirinsku rezistenciju između bolesnika s dijabetesom i bez dijabetesa. Prevalencija prijeoperacijske aspirinske rezistencije u skupini dijabetičara iznosila je 39 % naspram 25,9 % u skupini bez dijabetesa; razlika ovih prevalencija nije se pokazala statistički značajnom. Za razliku od prijeoperacijske, aspirinska rezistencija u skupini dijabetičara nakon operacije (58,5%) bila je značajno viša od one u skupini bez dijabetesa (38 %; p = 0,04). Usporedimo li poslijeoperacijsku prevalenciju aspirinske rezistencije svih dijabetičara ove studije (57,2 %) s onom iz prethodne studije (58,5 %), vidjet ćemo da su gotovo identične. Analizirajući prevalenciju aspirinske rezistencije prije i poslije operacije u dvjema skupinama, uočavamo konzistentan porast poslijeoperacijske aspirinske rezistencije za oko 10 %. Osim toga, za 10 % je veća prevalencija aspirinske rezistencije u skupini bolesnika s HbA1c < 7 %, prije i nakon operacije. Za ovu pojavu nemamo obrazloženje. Kod bolesnika ovisnih o inzulinu prevalencija aspirinske rezistencije nakon operacije raste u odnosu na onu prije operacije za 6,3 % (49,4 % na 55,7 %). Kod bolesnika neovisnih o inzulinu taj je porast pak više nego dvostruko veći (13,2 %, 44,8 % na 58 %).

Supresija agregabilnosti trombocita integralna je komponenta u liječenju koronarne arterijske bolesti. Rana primjena aspirina nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda udružena je s 40-postotnom redukcijom okluzije graftova[99]. Sadašnje smjernice za antiagregacijsku terapiju sugeriraju primjenu 100 - 325 mg aspirina unutar 6 sati od operacije[100,101]. Opravdanost primjene klopidogrela u bolesnika nakon kardiokirurške revaskularizacije evaluirana je u studiji *"The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events"* (CAPRIE). Redukcija relativnog rizika od 29 % u incidenciji vaskularne smrti, moždanog udara, infarkta miokarda ili rehospitalizacije u podskupini kardiokirurških bolesnika nadmašuje učinkovitost u općoj populaciji ove studije[102]. Dvojna antiagregacijska terapija nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda preporuča se bolesnicima s recentno preboljelim akutnim koronarnim sindromom, kako bismo prevenirali recidiv ishemijskog događaja. Navedene preporuke poduprle su nacionalne[103] i internacionalne[104,105] smjernice, premda nedostaju snažni dokazi za njihovu primjenu. Suprotno tome, korist dvojne antiagregacijske terapije nakon kardiokirurške revaskularizacije kod bolesnika sa stabilnom ishemijskom bolesti je dvojbena. Analiza skupine kardiokirurških bolesnika u *studiji "The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events"* (CURE) upućuje na trend redukcije štetnih događaja u podskupini koja je tretirana dvojnom antiagregacijskom terapijom, u usporedbi s onom koja je tretirana samo aspirinom, "*relative risk*" (RR) 0,89 (95 % CI: 0,71 – 1,11)[106].

Osim navedenog, nekoliko studija svjedoči o učinkovitosti dvojne antiagregacijske terapije u očuvanju prohodnosti venskih graftova nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda[18,107].

S druge strane, recentna prospektivna randomizirana studija *"Impact of Dual Antiplatelet Therapy on Outcomes Among Aspirin-Resistant Patients Following Coronary Artery Bypass Grafting"* negira klinički učinak intenzivirane antiagregacijske terapije nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda kod bolesnika kojima je dokumentirana poslijeoperacijska aspirinska rezistencija[108]. U ovom slučaju reaktivnost trombocita kvantificirana je impedancijskom agregometrijom. Redukcija relativnog rizika od 43 % u incidenciji ukupnog mortaliteta, infarkta miokarda, moždanog udara i ponovne hospitalizacije nakon primjene intenzivirane antiagregacijske terapije je nesignifikantna. Unatoč navedenom neznačajnom učinku dvojne antiagregacijske terapije (aspirin + klopidogrel), analizom podskupina detektirali smo njezin pozitivan učinak u liječenju bolesnika s indeksom tjelesne mase većim od 30 kg/m^2 (0 % prema 18 %; $p < 0,01$) i bolesnika mlađih od 65 godina (0 % prema 10 %, $p = 0,02$). Osim navedenog, Kulik i suradnici u randomiziranoj kontroliranoj studiji CASCADE (*Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease*) ne dolaze do rezultata koji bi govorili u prilog dvojnoj antiagregacijskoj terapiji nad monoterapijom aspirinom, kad je riječ o jednogodišnjoj prohodnosti grafta ili stupnja intimalne hiperplezije, evaluirane intravaskularnim ultrazvukom[109]. Studija je, kao sekundarni ishod, evaluirala i pojavnost MACE-a, koja također nije imala češću prevalenciju u liječenju bolesnika tretiranih samo aspirinom. Incidencija velikog krvarenja tijekom prve godine od operacije bila je podjednaka u objema podskupinama.

S obzirom na navedene činjenice, sve je veći interes za noviju generaciju inhibitora P2Y12 receptora, tj. antiagregacijskih lijekova "višeg intenziteta", kao što su prasugrel i tikagrelor. Metaanaliza, koja uključuje bolesnike studija TRITON–TIMI-38 i PLATO, ukazuje na učinkovitost antiagregacijskih lijekova "višeg intenziteta" u redukciji mortaliteta za 50 % u usporedbi s klopidogrelom, kod bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda[110]. Agresivnija antiagregacijska terapija nije rezultirala učestalijom pojavom većih krvarenja.

Ovdje je neophodno ponoviti da je dijabetes melitus nedvojbeno udružen s povećanim perioperacijskim i dugotrajnim mortalitetom kod kardiokirurških bolesnika te da može predstavljati jedan od klinički rizičnih čimbenika zatajenja venskog grafta[111,112]. Štoviše,

dijabetičari na terapiji inzulinom imaju lošiji ishod u usporedbi s onima koji su liječeni oralnim hipoglikemicima ili dijetom[113,114,115]. Hiperglikemija se izdvaja kao jedan od nezavisnih čimbenika loše prognoze kako kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom tako i kod onih koji su podvrgnuti kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda, tako da dijabetes gotovo dvostruko povećava rizik od neželjenih ishemijskih događaja nakon kardijalne operacije[116,117].

Multipli mehanizmi pridonose protrombotičkom statusu bolesnika s dijabetesom ističući važnost antiagregacijske terapije u sekundarnoj prevenciji ovih bolesnika. Činjenica da dijabetičari imaju pojačanu reaktivnost trombocita naglašava potrebu primjene potentnije antiagregacijske terapije, kako bi se reducirao njihov ishemijski rizik. Dugi niz godina dvojna antiagregacijska terapija aspirinom i klopidogrelom predstavlja temelj u liječenju bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma, perkutane koronarne intervencije (PCI - *percutaneous coronary intervention*) te kardiokirurške revaskularizacije kod bolesnika s recentno preboljelim akutnim koronarnim sindromom. Premda je njezina primjena značajno reducirala pojavnost aterotrombotskih recidiva u ovoj skupini bolesnika, učestalost im je i dalje visoka kod bolesnika s dijabetesom koji predstavljaju izazov u liječenju antiagregacijskom terapijom[118].

Cilj sekundarne analize *"Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes"* (BARI 2D) randomizirane studije je upravo istražiti prednost dvojne antiagregacijske terapije pred monoterapijom aspirinom kod bolesnika sa stabilnom ishemijskom koronarnom bolesti i dijabetesom melitusom, koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda[119]. Ovom studijom analizirano je 378 bolesnika koji su tretirani dvojnom antiagregacijskom terapijom i monoterapijom aspirinom unutar 90 dana od randomizacije. Primarni petogodišnji ishod uključivao je: ukupni mortalitet, infarkt miokarda i moždani udar. Međutim, rezultati ove studije podupiru hipotezu da dvojna antiagregacijska terapija nema kliničku prednost nad aspirinskom monoterapijom. Razlika u prevalenciji primarnog ishoda bila je nesignifikantna: (13 (22 %) prema 61 (19 %); HR: 1,06; 95 % CI: 0,56 – 2,00; p = 0,86). Za interpretaciju rezultata potrebno je izdvojiti značajno manji postotak bolesnika koji su tretirani dvojnom antiagregacijskom terapijom (16 %) u usporedbi s onima koji su tretirani samo aspirinom (84 %). S obzirom na zapažanja prethodnih studija ne iznenađuje nas ovaj prividni nedostatak terapijskog učinka dvojne antiagregacijske terapije kod bolesnika sa stabilnom ishemijskom bolesti. Primarni klinički ishod još jedne sekundarne analize *„The Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease"* (FREEDOM) studije također ne ide u prilog dvojnoj antiagregacijskoj terapiji kad je riječ o

bolesnicima s dijabetesom i višežilnom koronarnom bolesti, koji su podvrgnuti kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda[120]. Navedeni složeni petogodišnji ishod (ukupni mortalitet, infarkt miokarda bez fatalnog ishoda i moždani udar) podjednak je za bolesnike tretirane dvojnom antiagregacijskom terapijom i one tretirane samo aspirinom. Analiza obuhvaća obje podskupine, bolesnike s akutnim koronarnim sindromom i one sa stabilnom ishemijskom bolesti. Osim navedenog, potrebno je istaknuti i nepostojanje razlika među skupinama kad je riječ o ishodu vezanom uz pojavu velikog krvarenja, primjenu transfuzije i ponovnu hospitalizaciju zbog krvarenja.

Rezultati ovih istraživanja upućuju nas na potrebu intenzivnijeg antiagregacijskog tretmana bolesnika s dijabetesom, koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda, kako bismo optimizirali njihov klinički ishod[121]. Novija generacija potentnijih inhibitora receptora P2Y12, kao što su prasugrel i tikagrelor, te antitrombocitni lijekovi, kao što je vorapaksar, predstavljaju dodatne terapijske mogućnosti za bolesnike s dijabetesom.

7. ZAKLJUČAK

1. Kako bismo prevenirali ishemijske događaje nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda, trebamo razmotriti uvođenje personaliziranog pristupa u modifikaciji antiagregacijske terapije. Uvjet za ovakav personalizirani pristup je dostupnost testova za utvrđivanje reaktivnosti trombocit, koja se pokazala višom nakon kardiokirurške revaskularizacije, unatoč višoj dozi aspirina (300 mg prema 100 mg)[19].

2. Rano zatajenje grafta povezano je s razvojem tromboze[14], kojoj uzrok može biti rezidualna reaktivnost trombocita. Međutim, ne postoji uniformni pristup u poslijeoperacijskoj prevenciji trombotskih komplikacija nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda. Do danas nije utemeljen terapijski pristup u zbrinjavanju neadekvatnog odgovora na aspirin, koji bi u velikim studijama pokazao kliničku učinkovitost. Ne bi bilo razborito davati više doze aspirina (od 300 mg) ovoj skupini bolesnika s obzirom na pogoršanja endotelom-posredovane arterijske dilatacije. Ovi bi bolesnici mogli imati veću korist od agresivnijeg antitrombotskog terapijskog režima, kao što je dvojna antiagregacijska terapija s klopidogrelom, uz terapiju aspirinom, ili od uvođenja drugih potentnijih antiagregacijskih lijekova.

3. Skupina bolesnika koja je osobito sklona rezidualnoj reaktivnosti trombocita nakon primjene aspirina su dijabetičari, posebno nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda[19], što smo potvrdili i u našem istraživanju. Viša prevalencija rezidualne reaktivnosti može uvelike biti odgovorna za loš ishod kod ovih bolesnika. Reaktivnost trombocita u ovoj skupini usko je povezana s kontrolom glikemije. Više vrijednosti glikiranog hemoglobina često se javljaju kod bolesnika s dijabetesom koji su predviđeni za kardiokiruršku revaskularizaciju miokarda, osobito kod onih na terapiji inzulinom, što smo potvrdili u našoj studiji. Te više vrijednosti glikiranog hemoglobina povezane su s češćom prevalencijom perioperacijskog infarkta miokarda i češćim mortalitetom u ovoj skupini bolenika[84,85,89]. Iako u našoj studiji nismo dokazali navedenu korelaciju, koja je uvjetovana većom snagom studije, iz ovog proizlazi da bi dijabetičari s lošom metaboličkom kontrolom i visokim stupnjem reaktivnosti trombocita mogli imati korist od agresivnije antiagregacijske terapije.

4. Premda nismo dokazali značajnu razliku u pojavnosti preoperacijskog infarkta miokarda, češće se javljao kod bolesnika s višim vrijednostima HbA1c. Ova, kao i značajno veća učestalost trožilne koronarne bolesti u istoj skupini bolesnika ukazuje na prethodno spomenuti povećani rizik od infarkta miokarda kod bolesnika s uznapredovalim dijabetesom (HbA1c ≥ 7 %), što je istovjetno zapažanjima prethodnih studija.

5. Analiza vrijednosti ASPI testa (AUC) prije operacije i četvrtog dana nakon operacije kod svih bolesnika uključenih u studiju potvrdila je značajno višu vrijednost testa nakon operacije. Osim toga, vrijednosti ADP testa (AUC) značajno su veće četvrtog dana nakon operacije u usporedbi s onima prije operacije. Navedeni su rezultati upravo jednoznačni onima iz prethodnih studija[19], koje su štoviše pokazale da bolesnici s dijabetesom imaju više poslijeoperacijske vrijednosti ASPI testa i višu incidenciju rezidualne reaktivnosti trombocita u odnosu na one bez dijabetesa. Stoga ne iznenađuje činjenica da je antiagregacijska terapija u dijabetičara i dalje predmet velikih rasprava. Primjena impendacijske agregometrije četvrtog dana nakon operacije omogućila bi nam individualizirani pristup u kreiranju antiagregacijske terapije. Jedan ovakav individualizirani pristup značajno bi poboljšao klinički ishod bolesnika s dijabetesom nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda.

6. Kombinacija aspirina i klopidogrela ima značajniji inhibitorni učinak na funkciju trombocita od njihovih pojedinačnih učinaka. Kod dijabetičara koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda klinički učinak dvojne antiagregacijske terapije evaluiran je u dvije retrospektivne studije, tj. sekundarne analize[115,116]. U objema studijama dvojna antiagregacijska terapija nije polučila pozitivan rezultat na klinički ishod. Stoga je potrebno provesti prospektivne randomizirane studije s kliničkim ishodom i procjenom funkcije trombocita kako bi se razjasnila učinkovitost dvojne antiagregacijske terapije u ovoj skupini bolesnika. Osim dvojne antiagregacijske terapije aspirinom i klopidogrelom postoji i novija generacija potentnijih inhibitora receptora P2Y12, kao što su prasugrel i tikagrelor, te antitrombocitni lijekovi, kao što je vorapaksar, koji predstavljaju dodatne terapijske mogućnosti u liječenju ovih bolesnika.

7. Vidljiva je i značajna razlika između prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih vrijednosti ASPI testa unutar obiju HbA1c skupina. Značajno više vrijednosti ASPI testa četvrtog poslijeoperacijskog dana u odnosu na one prije operacije dodatno ukazuju na potrebu intenziviranja poslijeoperacijske antiagregacijske terapije. Međutim, s obzirom da uspoređivanjem dviju HbA1c skupina prema aspirinskoj rezistenciji nismo dokazali značajnu razliku među skupinama, tj. bolesnici s loše reguliranim dijabetesom (HbA1c $\geq$ 7 %) nisu bili skloniji aspirinskoj rezistenciji u usporedbi s onima s dobro reguliranim dijabetesom, možemo zaključiti da se HbA1c $\geq$ 7 % ne može uzeti kao predskazatelj aspirinske rezistencije koji bi upućivao na nedvojbenu potrebu za agresivnijom antiagregacijskom terapijom u centrima bez mogućnosti testiranja funkcije trombocita. Ove naše spoznaje suprotstavljaju se onima iz prethodnih studija u kojima povišeni glikirani hemoglobin predstavlja marker lošeg ishoda nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda.

8. Analizirajući skupine definirane IDDM-om, uočili smo da nema velike razlike u prijeoperacijskim kao niti u poslijeoperacijskim vrijednostima ASPI i ADP testova među bolesnicima koji su na terapiji inzulinom u usporedbi s onima koji nisu. Osim navedenog, analiza aspirinske rezistencije među istim skupinama nije pokazala značajnu razliku u učestalosti rezistencije. Navedeni rezultati opovrgavaju našu pretpostavku da je prevalencija povišene reaktivnosti trombocita na terapiji aspirinom u korelaciji s tipom dijabetesa, odnosno da dijabetičari ovisni o inzulinu imaju veću prevalenciju perioperacijske aspirinske rezistencije u usporedbi s dijabetičarima koji su neovisni o inzulinu.

9. Napokon, dijabetesom uvjetovana aspirinska rezistencija, uz onu stečenu operacijom, može dovesti do hiperagregabilnog stanja, koje utječe na pojavu perioperacijskog infarkta miokarda. Stoga je neophodno procijeniti poslijeoperacijsku reaktivnost trombocita u ovoj skupini bolesnika kako bismo detektirali one s aspirinskom rezistencijom, tj. povećanim rizikom za neželjene ishemijske događaje. Individualiziranim pristupom te primjenom potentnije antiagregacijske terapije nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda u ovoj skupini bolesnika reducirat ćemo stopu neželjenih ishemijskih događaja.

8. SAŽETAK

Uvod

S obzirom na središnju ulogu trombocita u razvoju tromboze, koja je glavni uzrok ranog poslijeoperacijskog zatajenja grafta, te povećanu sklonost dijabetičara hiperreaktivnosti trombocita, cilj ovog istraživanja je utvrditi utjecaj prijeoperacijskog HbA1c na reaktivnost trombocita i klinički ishod ovih bolesnika.

Metode

U prospektivnu opservacijsku studiju je uvršteno 225 bolesnika. Svim je bolesnicima prije operacije određena razina HbA1c, kao i funkcija trombocita, koja je reevaluirana četvrti poslijeoperacijski dan. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: HbA1c < 7 % i HbA1c ≥ 7 %. Primarna mjera ishoda je procijeniti je li povećana razina prijeoperacijskog HbA1c predskazatelj veće prevalencije aspirinske rezistencije. Kao sekundarnu mjeru ishoda uspoređivali smo pojavu MACCE-a između dvije HbA1c skupine.

Rezultati

U dvjema HbA1c skupinama možemo uočiti konzistentan porast poslijeoperacijske aspirinske rezistencije za otprilike 10 %. Osim toga, za 10 % je veća prevalencija aspirinske rezistencije u skupini bolesnika s HbA1c < 7 % prije i nakon operacije. Ovom studijom nismo dokazali razlike u kliničkim ishodima između HbA1c skupina.

Zaključak

Kod bolesnika s dijabetesom neophodno je procijeniti poslijeoperacijsku reaktivnost trombocita kako bismo detektirali one s aspirinskom rezistencijom u svrhu primjene potentnije antiagregacijske terapije te na taj način reducirali stopu neželjenih ishemijskih događaja nakon kirurške revaskularizacije miokarda.

9. SAŽETAK NA ENGLESKOM

Relationship between level of glycosylated hemoglobin and platelet reactivity in patients with diabetes mellitus undergoing elective coronary artery bypass grafting

Introduction

It is known that early thrombosis is a major cause of early postoperative graft failure and that patients with diabetes have an increased tendency for platelet hyperreactivity. Therefore, the aim of this study was to determine the impact of preoperative HbA1c on platelet reactivity and clinical outcome in these patients.

Methods

All 225 patients had HbA1c levels as well as platelet function before surgery, which was reevaluated on the fourth postoperative day. Patients were divided into two groups: HbA1c < 7% and HbA1c ≥ 7%. The primary outcome measure is to assess whether an increased preoperative HbA1c level is a predictor of a higher prevalence of aspirin resistance.

Results

In the two HbA1c groups, a consistent increase in postoperative aspirin resistance by approximately 10% can be observed. The prevalence of aspirin resistance was 10% higher in the group of patients with HbA1c < 7% before and after surgery. We did not demonstrate differences in clinical outcomes between HbA1c groups.

Conclusion

In patients with diabetes, it is necessary to assess the postoperative platelet reactivity in order to detect those with aspirin resistance in order to apply more potent antiplatelet therapy and thus reduce the rate of adverse ischemic events after surgical myocardial revascularization.

Martina Zrno Mihaljević

Godina 2021.

10. POPIS LITERATURE

1. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. Eur Heart J. 2007;28:540–5.

2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106:3143–421.

3. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation 2008; 117:1945-54.

4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414–31.

5. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87:4-14.

6. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. Eur Heart J. 2007; 28:1925–7.

7. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care. 2002; 26:3264–72.

8. Abaci A, Caliskan M, Bayram F, Yilmaz Y, Cetin M, Unal A, et al. A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors. Platelets. 2006; 17:7–13.

9. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. Diabetes. 2007; 56:3014–19.

10. Winocour PD. Platelet turnover in advanced diabetes. Eur J Clin Invest. 1994; 24:34–7.

11. Watala C, Pluta J, Golanski J, Rozalski M, Czyz M, Trojanowski Z, et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. J Mol Med. 2005;83:148–58.
12. Tasdemir E, Toptas T, Demir C, Esen R, Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. Ups J Med Sci. 2014 Mar; 119 (1):25-31.
13. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; Investigators S. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360:961e972.
14. Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T (2008) Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. Eur J Cardiothorac Surg 34 (1) :93–108.
15. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T et al (1988) Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. Circulation 77 (6) :1324–1332.
16. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T et al (1989) Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. Circulation 80 (5):1190–1197.
17. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T et al (1994) Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. Circulation 89 (3): 1138–1143.
18. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56:1639e1643.
19. Petricevic M, Biocina B, Konosic S, Kopjar T, Kunac N, Gasparovic H. Assessment of platelet function by whole blood impedance aggregometry in coronary artery bypass grafting patients on acetylsalicylic acid treatment may prompt a switch to dual antiplatelet therapy. Heart Vessels 2013; 28:57e65.
20. Bochsen L, Rosengaard LB, Nielsen AB, Steinbruchel DA, Johansson PI (2009) Platelet hyperreactivity in response to on- and off-pump coronary artery bypass grafting. J Extra Corpor Technol 41:15–19.

21. Kobzar G, Mardla V, Ratsep I, Samel N (2006) Platelet activity before and after coronary artery bypass grafting. Platelets 17:289–291

22. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. Am J Cardiol 2009; 104:227e233.

23. Scheen AJ, Legrand D (2006) Aspirin and clopidogrel resistance in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 27:2900 (author reply 2900–2901).

24. Singla A, Antonino MJ, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA (2009) The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. Am Heart J 158:784.e1–784.e6.

25. Knapik P, Ciesla D, Filipiak K, Knapik M, Zembala M (2009) Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg 39:484–489.

26. Petricevic M, Biocina B (2011) Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg.

27. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation 2011;123:798-813.

28. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. Circulation 2003;108:1655-61.

29. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, et al. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. J Am Coll Cardiol 2003;41:1071-7.

30. Sobel BE, Taatjes DJ, Schneider DJ. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1979-89.

31. Rollini F, Franchi F, Muñiz-Lozano A, et al. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus. J Cardiovasc Transl Res 2013; 6:329-45.

32. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2004; 2:1282-91.

33. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:525-7.

34. Vaidyula VR, Boden G, Rao AK. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. Platelets 2006; 17:577-85.

35. Winocour PD, Watala C, Perry DW, et al. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. Thromb Haemost 1992; 68:577-82.
36. Watala C, Golan'ski J, Boncler MA, et al. Membrane lipid fluidity of blood platelets: a common denominator that underlies the opposing actions of various agents that affect platelet activation in whole blood. Platelets 1998; 9:315-27.
37. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2003; 92:1362-5.
38. Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short-term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. Diabetologia 2001; 44:188-95.
39. Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, et al. Effects of intensive glucose control on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Results of the CHIPS Study ("Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). Heart 2011; 97:803-9.
40. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33:S62-9.
41. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. Diabetes Care 2009; 32:528-30.
42. Hajek AS, Joist JH. Platelet insulin receptor. Methods Enzymol 1992; 215:398-403.
43. Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. J Thromb Haemost 2009; 7:2123-30.
44. Hers I. Insulin-like growth factor-1 potentiates platelet activation via the IRS/PI3Kalpha pathway. Blood 2007; 110:4243-52.
45. Ishida M, Ishida T, Ono N, et al. Effects of insulin on calcium metabolism and platelet aggregation. Hypertension 1996; 28:209-12.
46. Algenstaedt P, Antonetti DA, Yaffe MB, et al. Insulin receptor substrate proteins create a link between the tyrosine phosphorylation cascade and the Ca2-ATPases in muscle and heart. J Biol Chem 1997; 272:23696-702.
47. Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, et al. IRS-1 mediates inhibition of Ca2+ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. J Biol Chem 2004; 279:3254-64.

48. Angiolillo DJ, Bernardo E, Zanoni M, et al. Impact of insulin receptor substrate-1 genotypes on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011; 58:30-9.
49. Betteridge DJ, El Tahir KE, Reckless JP, et al. Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin. Eur J Clin Invest 1982; 12:395-8.
50. Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, et al. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:121-6.
51. Randriamboavonjy V, Pistrosch F, Bölck B, et al. Platelet sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca2_-ATPase and mu-calpain activity are altered in type 2 diabetes mellitus and restored by rosiglitazone. Circulation 2008; 117:52-60.
52. Sidhu JS, Cowan D, Tooze JA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces circulating platelet activity in patients without diabetes mellitus who have coronary artery disease. Am Heart J 2004; 147:e25.
53. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. JAMA 2008; 299:1561-73.
54. McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, et al. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. Am Heart J 2004; 147:246-52.
55. Suryadevara S, Ueno M, Tello-Montoliu A, et al. Effects of pioglitazone on platelet P2Y12-mediated signaling in clopidogrel-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Thromb Haemost 2012; 108:930-6.
56. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, et al. Determinants of mean platelet Volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. Thromb Haemost 2008; 99:1079-84.
57. Scherrer U, Nussberger J, Torriani S, et al. Effect of weight reduction in moderately overweight patients on recorded ambulatory blood pressure and free cytosolic platelet calcium. Circulation 1991; 83:552-8.
58. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. Platelets 2007; 18:128-34.

59. de Man FH, Nieuwland R, van der Laarse A, et al. Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceride-lowering therapy. Atherosclerosis 2000; 152:407-14.
60. Pedreño J, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Platelet function in patients with familial hypertriglyceridemia: evidence that platelet reactivity is modulated by apolipoprotein E content of very-low density lipoprotein particles. Metabolism 2000; 49:942-9.
61. Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. Pathophysiol Haemost Thromb 2006; 35:281-91.
62. Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. Circulation 2004; 109:2524-8.
63. Calverley DC, Hacker MR, Loda KA, et al. Increased platelet Fc receptor expression as a potential contributing cause of platelet hypersensitivity to collagen in diabetes mellitus. Br J Haematol 2003; 121:139-42.
64. Belostocki K, Pricop L, Redecha PB, et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fcgamma receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58:384-8.
65. Schaeffer G, Wascher TC, Kostner GM, et al. Alterations in platelet Ca2+ signaling in diabetic patients is due to increased formation of superoxide anions and reduced nitric oxide. Diabetologia 1999; 42:167-76.
66. Dean WL, Chen D, Brandt PC, et al. Regulation of platelet plasma membrane Ca2_-ATPase by cAMP-dependent and tyrosine phosphorylation. J Biol Chem 1997; 272:15113-9.
67. Freedman JE. Oxidative stress and platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:s11-6.
68. Seghieri G, Di Simplicio P, Anichini R, et al. Platelet antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Chim Acta 2001; 309:19-23.
69. Schäfer A, Bauersachs J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol 2008; 6:52-60.
70. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15:1114-20.
71. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, et al. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. J Thromb Haemost 2007; 5:490-6.

72. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelets therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2008: 52:743-49.
73. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:417-22.
74. Ueno M, Ferreiro JL, Tomasello SD, et al. Functional profile of the platelet P2Y12 receptor signaling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. Thromb Haemost 2011; 105:730-2.
75. Thygesen K, Alpert JS, White HD. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007; 116:2634–2653.
76. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011; 123:2736
77. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006; 37:577–617.
78. Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost. 2006; 96(6): 781-8.
79. Calatzis A WB, Krueger. A new approach to platelet function analysis in whole blood - the multiplate analyzer. Platelets. 2004.; 15:479-517.
80. Mate Petricević, Bojan Biocina, Sanja Konosić, Ivan Burcar, Franjo Sirić, Martina Zrno Mihaljević, Visnja Ivancan, Lucija Svetina, Hrvoje Gasparović. Definition of Acetylsalicylic Acid Resistance Using Whole Blood Impedance Aggregometry in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. Coll Antropol, 2013 Sep, 37 (3), 833-9

81. Engoren M., Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A., Riordan C.J., Durham S.J., Shah A.. The prevalence of elevated hemoglobin A1c in patients undergoing coronary artery bypass surgery, J Cardiothorac Surg, 2008, vol. 3 pg. 63.
82. Matsuura K., Imamaki M., Ishida A., Shimura H., Niitsuma Y., Miyazaki M.. Off-pump coronary artery bypass grafting for poorly controlled diabetic patients, Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2009, vol. 15 (pg. 18-22).
83. Alserius T., Anderson R.E., Hammar N., Nordqvist T., Ivert T.. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery, Scand Cardiovasc J, 2008, vol. 42 (pg. 392-398).
84. Knapik P., Nadziakiewicz P., Urbanska E., Saucha W., Herdynska M., Zembala M.. Cardiopulmonary bypass increases postoperative glycemia and insulin consumption after coronary surgery, Ann Thorac Surg, 2009, vol. 87 (pg. 1859-1865).
85. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2005; 28: 4–36.
86. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329:977–986.
87. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352:837–853.
88. Halkos M. E., Puskas J. D., Lattouf O.M., Kilgo P., Kerendi F., Song H. K., Guyton R. A., Thourani V.H.. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery, J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, vol. 136 (pg. 631-640).
89. Halkos M.E., Lattouf O.M., Puskas J.D., Kilgo P., Cooper W.A., Morris C.D., Guyton R.A., Thourani V.H.. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery, Ann Thorac Surg, 2008, vol. 86 (pg. 1431-1437).
90. Hye Jin Kim, Jae-Kwang Shim, Young-Nam Youn, Jong-Wook Song, Haeyeon Lee, Young-Lan Kwak. Influence of Preoperative Hemoglobin A1c on Early Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Feb: 159 (2):568-576
91. Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JA. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2005 May; 79 (5):1570-6.

92. Michael P Robich, Alexander Iribarne , Bruce J Leavitt , David J Malenka, Reed D Quinn, Elaine M Olmstead, Cathy S Ross, Douglas B Sawyer, John D Klemperer. Intensity of Glycemic Control Affects Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Ann Thorac Surg. 2019 Feb:107 (2), 477-484

93. Knapik P, Cieśla D, Filipiak K, Knapik M, Zembala M. Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Apr; 39(4):484-9.

94. Petricevic M, Biocina B. Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Feb; 41(2):469-70; author reply 470.

95. Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent, Eur J Cardiothorac Surg, 2008, vol. 34 (pg. 93-108).

96. Zhenhe Huang, Yajing Liu, Yanfang Mao, Wenwen Chen, Zhangang Xiao, Yangyang Yu. Relationship Between Glycated Haemoglobin Concentration and Erythrocyte Survival in Type 2 Diabetes Mellitus Determined by a Modified Carbon Monoxide Breath Test. J Breath Res, 2018 Jan,12 (2), 026004

97. Foy, CG, Bell, RA, Farmer, DF. Smoking and incidence of diabetes among U.S. adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2005; 28:2501–2507.

98. Will, JC, Galuska, DA, Ford, ES. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. Int J Epidemiol 2001; 30: 540–546.

99. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. BMJ. 1994 Jan 15; 308 (6922):159-68.

100. Dunning J1, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul; 34 (1):73-92.

101. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al (2011) 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 58 (24):e123–e210.

102. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996; 348:1329-1339.

103. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Circulation 2016; 134:e123-55.

104. Tanguay JF, Bell AD, Ackman ML, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy. Can J Cardiol 2013; 29: 1334-45.

105. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg 2014; 46:517-92.

106. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004; 110:1202-8.

107. Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study. Heart 2012; 98:1710-5.

108. Gasparovic H, Petricevic M, Kopjar T, Djuric Z, Svetina L, Biocina B.Impact of dual antiplatelet therapy on outcomes among aspirin-resistant patients following coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2014 May 15; 113 (10):1660-7.

109. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S, Wells GA, Mesana TG, Ruel M. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. Circulation. 2010 Dec 21; 122 (25):2680-7.

110. Verma S., Goodman SG, Mehta SR, Latter DA, Ruel M, Gupta M, Yanagawa B, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Surg. 2015 Oct 14; 15:112.

111. L. Campeau, M. Enjalbert, J. Lespérance, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. N Engl J Med, 311 (1984), pp. 1329-1332.

112. S. A. M. Nashef, F. Roques, L. D. Sharples, et al. EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg, 41 (2012), pp. 734-744.

113. Thourani, V. H., Weintraub, W. S., Stein, B. et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcomes after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1999; 67:1045–1052.

114. Mohammadi, S., Dagenais, F., Mathieu, P. et al. Long-term impact of diabetes and its comorbidities in patients undergoing isolated primary coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2007; 116:220–225.

115. Leavitt, B. J., Sheppard, L., Maloney, C. et al. Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2004; 110:41–44.

116. Estrada C. A., Young J. A., Nifong L. W., Chitwood W. R. Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting, Ann Thorac Surg, 2003, vol. 75 (pg. 1392-1399).

117. Malmberg K., Ryden L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenström A., DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity, Eur Heart J, 2005, vol. 26 (pg. 650-661).

118. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation 2011; 123:798-813.

119. Mori M., Shioda K., Bin Mahmood SU, Mangi AA, Yun JJ, Geirsson A. Dual antiplatelet therapy versus aspirin monotherapy in diabetics with stable ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Cardiothorac Surg. 2018 Sep; 7 (5): 628-635.
120. Van Diepen S., Fuster V., Verma S., Hamza TH, Siami FS, Goodman SG, Farkouh ME. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin Monotherapy in Diabetics With Multivessel Disease Undergoing CABG: FREEDOM Insights. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 17; 69 (2): 119-127.
121. Rivas Rios JR, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy: from bench to bedside. Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Oct; 8 (5):594-609.

11. BIOGRAFIJA

Martina Zrno Mihaljević
Datum i mjesto rođenja: 07.10.1980., Livno, Bosna i Hercegovina
Adresa i mjesto stanovanja: Livadarski put 3; 10 000 Zagreb
E-mail adresa : mzrno710@gmail.com
Tel: 01/2367 529
Fax: 01/2367 531
GSM: 091/3399 445

Obrazovanje (kronološki od novijeg k starijem datumu):
2011. - 2012. Specijalistički poslijediplomski studij Hitna i intenzivna medicina
2012. - Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo
2001. - 2005. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
1999. - 2001. Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru
1995. - 1999. Klasična gimnazija u Zagrebu
1987. - 1991. Osnovna škola u Šuici, Tomislavgrad
1991. - 1994. Osnovna škola Strožanac i Stobreč u Splitu
1994. - 1995. Osnovna škola u Šuici, Tomislavgrad

Radno iskustvo (kronološki od novijeg k starijem datumu):
2017. - subspecijalizacija iz kardijalne kirurgije, Klinika za kardijalnu kirurgiju, KBC Zagreb
2007. - 2012. specijalizacija iz opće kirurgije, Klinika za kardijalnu kirurgiju, KBC Zagreb
2006. - 2007. pripravnički staž na KBC-u Zagreb