



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

# **PERFUZIONA SCINTIGRAFIJA MIOKARDA U DETEKCIJI BOLESTI KORONARNIH ARTERIJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: Prof. dr Dejan Sakač  
Dr sc. med. Jasna Mihailović,  
viši naučni saradnik

Kandidat: Katarina Nikoletić

Novi Sad, 2014.

Univerzitet u Novom Sadu  
Medicinski Fakultet Novi Sad

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Katarina Nikoletić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sc. med. Dejan Sakač, redovni profesor Dr sc. med. Jasna Mihailović, viši naučni saradnik na Katedri za onkologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Perfuziona scintigrafija miokarda u detekciji bolesti koronarnih arterija
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Gdina: GO	2014.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 7/ stranica 122/ slika 37/ grafikona 23 / tabela 47/ referenci 304/ priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina, nuklearna medicina, kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Bolest koronarnih arterija; Perfuziona scintigrafija miokarda; Faktori rizika; Jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija
UDK	616.127-073 616.132.2-07
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Cilj istraživanja je procena značajnosti pojedinih faktora rizika i učestalosti ishemijske bolesti miokarda dijagnostikovane perfuzionom scintigrafijom miokarda (PSM) među pacijentima koji imaju faktore rizika za nastanak koronarne bolesti, a kod kojih prethodno nije dokazana bolest koronarnih arterija. Osim pola i starosti ispitanika, definisani faktori rizika su: postojanje dijabetesa melitusa tip 2 (DM tip 2), arterijske hipertenzije, hiperholesterolemije, gojaznosti i podatak o pušačkim navikama. Materijal i metode: istraživanjem je ukupno obuhvaćen 801 pacijent (451 žena, 350 muškaraca; prosečne starosti 61,9±7,7 godine, opsega od 28–83 godine) koji je u periodu od 2008. do 2012. upućen na PSM. Rezultati: pozitivan nalaz PSM registrovan je kod 18,1% ispitanika, dok je nalaz signifikantne ishemijske bolesti (definisan kao zahvaćenost ishemijskom preko 10% miokarda leve komore) nađen kod 10,7% ispitanika. Najčešći tip ishemijske bolesti bio je reverzibilan (73,8%) dok je po lokalizaciji najčešće registrovana anteroseptalna ishemijska bolest (44,1%). Prosečan SSS (sumirani stres skor) iznosio je 9,76±7,17, prosečan SDS (sumirani skor razlike vrednosti SSS i SRS) bio je 7,16±6,01. Kao nezavisni prediktori pozitivnog nalaza PSM izdvojili su se muški pol, DM tip 2, pušačka navika, povišena vrednost ukupnog holesterola i povišeni indeks telesne mase (BMI). Multivarijantnom logističkom regresijom je svakom faktoru rizika pridružena težinska vrednost i izračunata je statistička signifikantnost uticaja svakog pojedinačnog faktora ukupnom modelu predikcije. Kreiran je model predikcije pozitivnog nalaza PSM kod pacijenata bez prethodno dijagnostikovane koronarne bolesti, čija je senzitivnost 77,9%, specifičnost 62,2% dok je vrednost predikcije 65,0%. Zaključak: model predikcije baziran na polu i prisutnim faktorima rizika (DM tip 2, vrednosti ukupnog holesterola, BMI i pušačka navika) može da predikuje pozitivan nalaz PSM kod pacijenata koji imaju faktore rizika ali kod kojih koronarna bolest nije ranije dijagnostikovana sa visokom senzitivnošću i zadovoljavajućom specifičnošću.</p>

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	24.04.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član:

University of Novi Sad  
Medical Faculty Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monographic documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Katarina Nikoletić
Mentor: MN	Prof. dr sc. med. Dejan Sakač, full professor Dr sc. med. Jasna Mihailović, senior research associate
Title: TI	Myocardial perfusion scintigraphy in detection of coronary artery disease
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	chapters 7/pages 122/pictures 37/charts 23/tables 47/citations 304/appendixes/
Scientific field	Medicine
Scientific discipline SD	Clinical medicine, Nuclear medicine, Cardiology
Subject, Key words SKW	Coronary Artery Disease; Myocardial Perfusion Imaging; Risk Factors; Tomography, Emission-Computed, Single-Photon
UC	616.127-073 616.132.2-07
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Aim of the study is to assess the significance of individual risk factors and the incidence of myocardial ischemia diagnosed with myocardial perfusion scintigraphy (MPS) among patients with risk factors for coronary artery disease (CAD), but without previously proven CAD. In addition to sex and age, defined risk factors are: presence of type 2 diabetes mellitus (DM), arterial hypertension, hypercholesterolemia, obesity and smoking habits. Materials and Methods: The study included a total of 801 patients (451 women, 350 men, average age <math>61.9 \pm 7.7</math> years, range of 28–83 years) who were in the period since 2008. by 2012. referred to the PSM. Results: A positive result MPS was present at 18.1% of all patients, while the finding of significant ischemia (defined as involvement of ischemia over 10% of the left ventricle) was found in 10.7% of patients. The most common type was reversible ischemia (73.8%), while the most usual localization site was anteroseptal wall (44.1%). Average SSS (summed stress score) was <math>9.76 \pm 7.17</math>, mean SDS (summed difference score) was <math>7.16 \pm 6.01</math>. Independent predictors of positive MPS findings were found to be male gender, type 2 DM, smoking habit, elevated total cholesterol and obesity. For each risk factor multivariate logistic regression was used to calculate the statistical significance on total model prediction. We created a model predicting positive MPS findings in patients without previously diagnosed coronary artery disease, whose sensitivity is 77.9%, specificity 62.2%, while the predictive value is 65.0%. Conclusion: The prediction model based on gender and risk factors (type 2 DM, total cholesterol, body mass index (BMI) and smoking habit) may predict the positive findings of MPS in patients who have risk factors but in whom coronary artery disease has not been previously diagnosed with high sensitivity and moderate specificity.</p>

Accepted on Scientific Board on: AS	24.04.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president:    member: member:

# SADRŽAJ

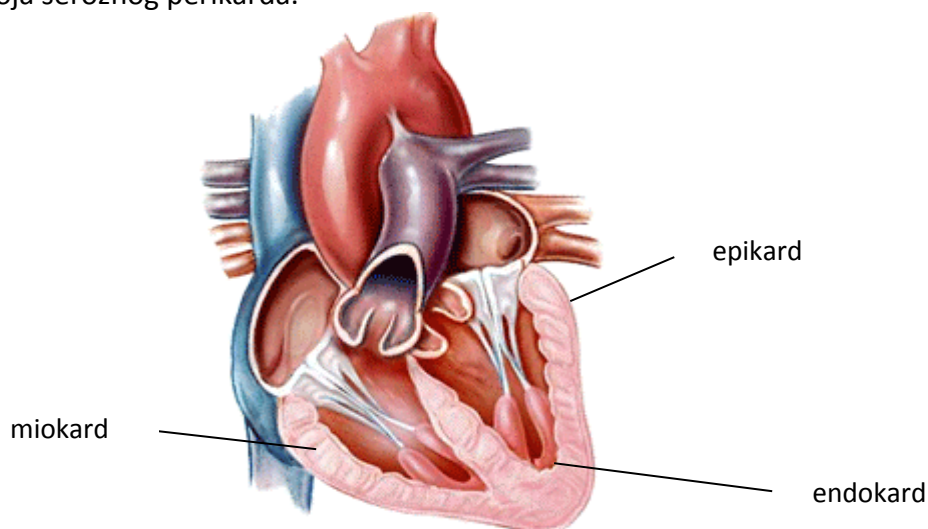
1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija srca .....	1
1.1.1. Koronarne aterije i koronarne kolaterale .....	2
1.1.2. Fiziologija koronarne cirkulacije .....	3
1.2. Epidemiologija koronarne arterijske bolesti .....	4
1.3. Patofiziologija bolesti koronarnih arterija .....	5
1.3.1. Disfunkcija endotela i ateroskleroza .....	6
1.4. Patologija koronarnih arterija i ishemijska bolest srca .....	7
1.4.1. Ateroskleroza .....	7
1.4.2. Faze aterotromboze .....	8
1.4.3. Koronarne intervencije .....	10
1.4.4. Koronarni arterijski bajpas graft .....	11
1.4.5. Ishemijska bolest srca .....	12
1.5. Faktori rizika u razvoju bolesti koronarnih arterija .....	14
1.5.1. Dijabetes melitus .....	15
1.5.2. Arterijska Hipertenzija .....	19
1.5.3. Dislipidemija .....	23
1.5.4. Gojaznost .....	28
1.5.5. Pušenje cigareta .....	32
1.6. Konvencionalne metode u dijagnostici bolesti koronarnih arterija .....	34
1.6.1. Ergometrijski test opterećenja .....	34
1.6.2. Stres-ehokardiografija .....	35
1.6.3. Kateterizacija srca .....	37
1.6.4. Multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT) .....	38
1.6.5. Kardiovaskularni magnetni rezonantni imidžing (MRI) .....	40
1.7. Nuklearna kardiologija .....	42
1.7.1. Perfuziona scintigrafija miokarda .....	42
1.7.1.1. Protokol snimanja .....	42
1.7.1.2. Gated Single-Photon Emission Computed Tomography (Gated-SPECT) Imaging.....	44
1.7.2. Kardiološka pozitronska emisiona tomografija (PET) .....	45
2. CILJ RADA .....	48
3. MATERIJAL I METODE.....	49
3.1. Ispitanici.....	49
3.2. Perfuziona scintigrafija miokarda.....	50
3.3. Statističke metode.....	56
4. REZULTATI .....	57
4.1. Univarijantna analiza faktora rizika.....	64
4.2. Multivarijantna analiza faktora rizika.....	79
4.3. Prikaz slučajeva.....	82
5. DISKUSIJA .....	86
6. ZAKLJUČCI .....	100
7. LITERATURA .....	101



# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija srca

Srce je smešteno unutar grudnog koša, neposredno iznad dijafragme, u srednjem medijastinumu. Varira u dimenzijama i težini, prosečno teži 250–300 g (kod žena) do 300–350 g (kod muškaraca). Vrh srca usmeren je ka dole, ka napred i ulevo. Donji zid ili inferiorni naleže na dijafragmu. Srce je obavijeno fibroseroznom opnom koja se naziva perikard, a sastoji se iz dva dela: a) fibrozni i b) serozni perikard. Fibrozni perikard obavija srce pričvršćujući ga za velike krvne sudove, dok je serozni perikard zatvorena opna koja se sastoji iz dva sloja: visceralnog sloja ili epikardijuma, koji formira spoljašnji sloj oko velikih krvnih sudova i srca, i parijetalnog sloja koji formira tanku unutrašnju opnu fibroznog perikarda. Između ova dva sloja seroznog perikarda nalazi se tečnost koja sprečava trenje između srca i perikarda.<sup>1</sup> Zid srca sastoji se iz tri sloja: (a) epikard, (b) miokard i (c) endokard (slika 1.1). Spoljašnji sloj koji obavija srčane komore zove se epikard, a formira se od visceralnog sloja seroznog perikarda.



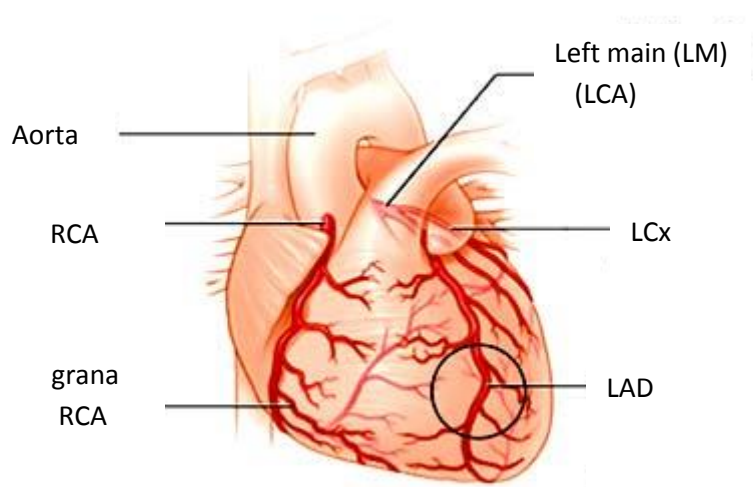
**Slika 1.1. Slojevi srčanog zida**

Health Care, Human Heart Anatomy Pcs. [healthsiswealth.blogspot.com](http://healthsiswealth.blogspot.com)

Središnji sloj srčanog zida naziva se miokard. Sastavljen je od troslojnog mišićnog snopa koji se najvećim delom nalazi u zidu leve komore i unutar interventrikularnog septuma, a čine ga subepikardni, središnji cirkularni i subendokardni mišićni sloj. Preostale zidove srca najvećim delom čine samo subepikardni i subendokardni mišićni sloj.<sup>2</sup> Srce je podeljeno na četiri šupljine, međusobno odvojene mišićnim zidom različite debljine. Leva i desna pretkomora su male šupljine, obavijene tankim mišićnim slojem i lokalizovane su neposredno iznad leve i desne komore. Komore su veće šupljine od pretkomora a obavijene su debljim mišićnim zidom. Pretkomore primaju krv iz venskog sistema i iz pluća, zatim se kontrahuju i prebacuju krv u komore, koje potom pumpaju krv u čitavo telo i u pluća.

### 1.1.1. Koronarne arterije i koronarne kolaterale

Srce se snabdeva krvlju putem dve koronarne arterije: leve koronarne arterije (LCA) i desne koronarne arterije (RCA) (slika 1.2). LCA potiče iz aortnog sinusa (odvaja se pod pravim uglom od aorte) kao kratka glavna arterija (left main–LM). LCA se potom deli na levu prednju descendentnu arteriju (LAD) i levu cirkumfleksnu arteriju (LCx). LCA anastomozira sa posteriornom descendentnom arterijom, granom desne koronarne arterije (RCA). LAD snabdeva krvlju interventrikularni septum (prednje dve trećine), apeks, kao i anteriorni deo desne i leve komore. Glavna grana LCx je leva marginalna arterija, i kod oko 10–15% populacije, LCx anastomozira sa RCA i formira PDA. LCx snabdeva krvlju posteriorni zid leve pretkomore i superiorni zid leve komore.<sup>3</sup>



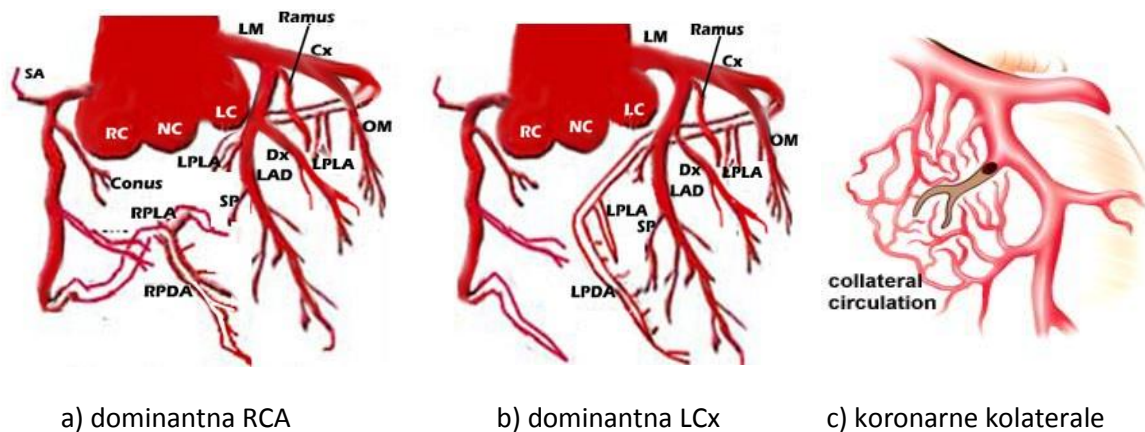
**Slika 1.2. Koronarne arterije**  
media.radiosai.org

RCA potiče iz desnog aortnog sinusa, grana se na više većih arterija kao što su PDA (posteriorna descendentna arterija), koja ishranjuje posteriornu trećinu interventrikularnog septuma i atrioventrikularni čvor, zatim nodalna arterija koja ishranjuje desnu pretkomoru i sinuatrijalni čvor, kao i desna marginalna arterija (ishranjuje deo desne komore i inferiorni zid leve komore). U većini slučajeva (80–90%) RCA ishranjuje atrioventrikularni čvor. Koronarne arterije granaju se na manje arterije i arteriole, a one se potom granaju u završne arterije koje ishranjuju mišićno tkivo.<sup>4</sup>

U najvećem broju slučajeva RCA je dominantna (60–65%) jer daje PDA granu (balansirana koronarna cirkulacija). U oko 10–15% slučajeva, PDA nastaje iz LCx (leva predominantna cirkulacija, slika 1.3.b). U oko 20–25% slučajeva, RCA, osim što daje PDA granu, prelazi posteriorni interventrikularni septum i doseže čak do leve marginalne arterije. Na taj način učestvuje u snabdevanju dijafragmalnog zida leve komore (desna predominantna cirkulacija, slika 1.3.a).<sup>5</sup>

Podatak o postojanju kolateralne koronarne cirkulacije datira još iz XVI veka, mada je prvi put dokumentovan i objavljen 1964. godine.<sup>6</sup> Kolateralni krvni sudovi koronarne cirkulacije su malobrojni, ali se kod pacijenata sa stenozom koronarnih arterija mogu pretvoriti u pravu

mrežu krvnih sudova (slika 1.3.c). Smatra se da se kolateralna mreža krvnih sudova razvija samo u slučajevima kada je okluzivna bolest ili stenozna koronarnih krvnih sudova dovoljno velika da dovede do transstenotičnog pada pritiska. Ukoliko postoji dobro razvijena mreža kolateralne cirkulacije kod pacijenata obolelih od značajne koronarne arterijske bolesti, deo miokarda koji se ishranjuje preko okludiranog krvnog suda zadržava bolju kontraktilnu funkciju u poređenju sa pacijentima bez kolateralne cirkulacije.<sup>7</sup>



**Slika 1.3. Koronarne arterije: a) desna predominantna cirkulacija; b) leva predominantna cirkulacija; c) ilustracija koronarnih kolaterala**  
Coronary atery anatomy, interventions.com

Poznato je da postojanje kolaterala igra značajnu ulogu u smanjenju veličine i stepena oštećenja miokarda u toku akutnog koronarnog događaja. Koronarne kolaterale sposobne su da sačuvaju funkciju i strukturu miokarda u mirovanju, mada je kod ovakve koronarne perfuzije istovremeno smanjen koronarni protok po gramu u odnosu na normalno perfundovan miokard.<sup>8</sup>

### 1.1.2. Fiziologija koronarne cirkulacije

Primarna uloga koronarne cirkulacije je da zadovolji metaboličke potrebe srca. Koronarni protok krvi varira od bazičnog, osnovnog protoka koji postoji u mirovanju, pa do maksimalnog, u zavisnosti od potrebe srca za kiseonikom. Kako bi se zadovoljile potrebe srca za kiseonikom, neophodan je adekvatan protok krvi. U toku opterećenja, koronarni protok krvi može da se poveća 4–6 puta.<sup>9</sup> Kod nekih oboljenja kao što su hipertrofija leve komore, ishemija miokarda ili dijabetes melitus smanjena je mogućnost povećanja koronarnog protoka. Maksimalno povećanje koronarnog protoka krvi u odnosu na stanje mirovanja definiše se kao koronarna protočna rezerva.

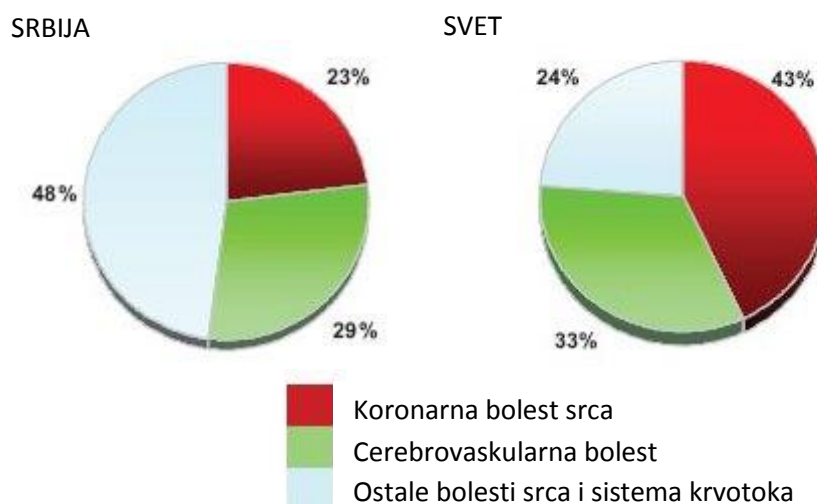
**Fiziologija opterećenja.** Test opterećenja na pokretnoj traci ili na biciklu je često korišćena metoda u kardiologiji, u cilju procene tolerancije na opterećenje i u dijagnostici ishemijske bolesti srca. Tolerancija na opterećenje zavisi od brojnih faktora, kao što su: pol, uzrast, fizičko-mentalno stanje, upotreba lekova, dodatne bolesti itd. Tokom opterećenja, dolazi do brojnih fizioloških promena. Povećava se srčana frekvencija uz porast minutnog volumena srca, koji se maksimalno povećava do 35 L/min (bazični 5 L/min). Najveći deo uvećanog

minutnog volumena odlazi u mišić koji se aktivira, deo se distribuira u kožu (kompenzacija toplote), a deo u srce. Povećanje protoka u ovim organima nastaje kao posledica vazodilatacije, dok se istovremeno protok kroz bubrege i gastrointestinalni trakt smanjuje.

## 1.2. Epidemiologija koronarne arterijske bolesti

Bolesti srca i krvnih sudova su, već decenijama unazad, vodeći uzrok oboljevanja, radne nesposobnosti, izostajanja sa posla i prevremene smrtnosti (pre 65. godine) u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju.<sup>10</sup> Na početku XX veka od kardiovaskularne bolesti umirao je tek svaki deseti stanovnik, da bi se na početku XXI veka, usled nove faze tzv. epidemiološke tranzicije, taj broj povećao na 30%. Svake godine od kardiovaskularnih bolesti umire preko 17 miliona stanovnika, dok samo od akutnog infarkta miokarda oboli preko 6 miliona stanovnika, od čega se smrtni ishod javlja kod približno 25% slučajeva.<sup>11</sup> Iako se različite zemlje nalaze u različitim fazama tranzicije, predviđa se da će do 2020. godine bolesti srca i krvnih sudova postati vodeći uzrok umiranja u svim zemljama, naročito u nerazvijenim. Već sada je procenjeno da preko 80% smrtnosti od svih kardiovaskularnih bolesti, od čega je 60% smrtnost od koronarne arterijske bolesti, potiče iz zemalja u razvoju i nerazvijenih zemalja.<sup>12</sup> Danas u svetu, u strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti dominira mortalitet od oboljenja koronarnih arterija, nakon čega sledi smrtnost od cerebrovaskularnih i drugih bolesti srca i krvnih sudova.

U Srbiji je situacija naizgled drugačija, verovatno i zbog neadekvatnog šifriranja osnovnog uzroka smrti. Veliki broj umrlih od koronarne arterijske bolesti „krije“ se u podgrupi umrlih od ostalih kardiovaskularnih bolesti (u Srbiji je u poređenju sa svetom duplo veći procenat umrlih svrstan u grupu ostale kardiovaskularne bolesti, a skoro duplo manji u grupu koronarne arterijske bolesti) (grafikon 1.1).



**Grafikon 1.1. Struktura umiranja od kardiovaskularnih bolesti u Srbiji (levo) tokom 2009. godine i u svetu (desno) tokom 2008. godine**

Institut za javno zdravlje Srbije 2010; WHO Noncommunicable Diseases 2008

Međutim, detaljnijom analizom pojedinačnih uzroka smrti u strukturi svih uzroka smrtnog ishoda, smrtnost od pojedinih kliničkih oblika koronarne arterijske bolesti je među prvih deset. Usled pomeranja starosne granice oboljevanja i umiranja od bolesti koronarnih arterija, kod osoba uzrasta 20–64 godine, smrtnost od akutnog infarkta miokarda je već na drugom mestu, iza mortaliteta od karcinoma pluća.

Kao najteži oblik koronarne bolesti, akutni koronarni sindrom jedan je od najčešćih uzroka hitnog prijema i iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih decenija i u zemljama u razvoju.<sup>13</sup> Prema raspoloživim podacima Registra za akutni koronarni sindrom u Srbiji, tokom 2009. godine ova akutna forma ishemijske bolesti srca dnevno je registrovana kod 63 osobe. Iste godine dnevno je od akutnog infarkta miokarda umiralo 18 osoba.<sup>14</sup> Stope incidence od akutnog koronarnog sindroma su u celini veće na severu Srbije (Vojvodina) u poređenju sa centralnom Srbijom.<sup>14</sup>

### 1.3. Patofiziologija bolesti koronarnih arterija

Bolest koronarnih arterija (poznata i kao koronarna bolest srca) najučestaliji je oblik srčanog oboljenja i u svetu predstavlja ozbiljan zdravstveni problem, koji dovodi do kardiovaskularnog oštećenja i do smrti. U cilju razumevanja patofiziologije i komplikacija koronarne arterijske bolesti vršena su brojna istraživanja. Jedna od najznačajnijih studija sprovedena je 1948. godine u Framingham-u (Massachusetts, USA) i poznata je kao „Framingham studija”. Studija je trajala tri godine a uključila je 5127 asimptomatskih ispitanika, obezbedivši informacije o različitim aspektima koronarne bolesti srca.<sup>15</sup>

Danas su uzroci koronarne arterijske bolesti dobro poznati. Dodatna istraživanja bavila su se razumevanjem kako modifikovanih (dijabetes melitus, hipertenzija, povišen serumski holesterol, gojaznost, pušenje i manjak fizičke aktivnosti) tako i nemodifikovanih faktora rizika (pol, porodična anamneza, rasna pripadnost i genetski faktori).

Razumevanje patofiziologije neophodno je radi razumevanja postojećeg i budućeg obima radionuklidnog imidžinga u bolestima koronarnih arterija. Usvojeno je saznanje da radionuklidni imidžing demonstrira različite aspekte patofiziologije i biologije, s ciljem prevencije i monitoringa progresije koronarne arterijske bolesti. Oboljenje koronarnih arterija dovodi do ishemije miokarda, infarkta miokarda ili srčane slabosti a povremeno i do iznenadne smrti (slika 1.4).

Nesklad između potreba za kiseonikom i mogućnosti snabdevanja kiseonikom vodi ka ishemiji miokarda.<sup>16</sup> Povećanje potreba za kiseonikom može nastati zbog povećane srčane frekvence ili nekog drugog fiziološkog stanja. Smanjeno snabdevanje kiseonikom najčešće je rezultat koronarnog spazma ili opstrukcije, a kod bolesti koronarnih arterija ishemija miokarda najčešće nastaje kao posledica oba navedena faktora. Klinički se ovo stanje manifestuje kao angina pectoris, sa promenama ili bez promena ST segmenta na elektrokardiogramu (EKG).

Patofiziologija ateroskleroze obuhvata kompleksnu interakciju između endotelih ćelija, glatkomišićnih ćelija, trombocita i leukocita. Inflamacija krvnog suda, nakupljanje lipida,

kalcijuma i ćelijskih elemenata unutar krvnog suda dovodi do formiranja plaka. Opisani proces vremenom vodi ka vaskularnom remodelingu, opstrukciji lumena, poremećaju krvnog protoka i smanjenom snabdevanju miokarda kiseonikom.



*Slika 1.4. Kaskada koronarne arterijske bolesti*

Najranije promene kod ateroskleroze su „masne naslage” koje naležu na intimu zida krvnog suda i najvećim delom se sastoje od, lipidima obavijenih, makrofaga, T-limfocita i glatkomišićnih ćelija. Ovakve promene mogu se naći u aorti i unutar koronarnih krvnih sudova kod mladih osoba. Taloženjem lipida i proliferacijom glatkomišićnih ćelija, „masne naslage” se pretvaraju u fibrozni plak debljine nekoliko milimetara. Brojni faktori kao što su faktor rasta (PDGF–platelet-derived growth factor), eikozanoidi (hidrolizirani estri holesterola), citokini (tumor-nekrotizujući faktor, interleukin-1 i interferon) i azotni oksid igraju ulogu u proliferaciji i migraciji glatkomišićnih ćelija.

Dalje napredovanje rane faze aterogeneze blisko je povezano sa disfunkcijom endotela. Fibrozni plak dovodi do remodeliranja krvnog suda, progresivnog suženja i poremećenog protoka. Ruptura zaštitnog fibroznog čepa usled slabosti nalegajućeg endotelijuma dovodi do izlaganja trombogenog materijala plaka cirkulišućoj krvi. Kao rezultat formira se uznapredovala ili komplikovana lezija. Ruptura plaka može dovesti do formiranja tromba, parcijalne ili potpune okluzije krvnog suda ili do organizacije tromba unutar plaka koja dovodi do dalje progresije aterosklerotske lezije.

### 1.3.1. Disfunkcija endotela i ateroskleroza

Italijanski lekar Marcelo Malpighi (1628–1694) opisao je postojanje tankog sloja koji obavlja unutrašnju površinu krvnih sudova poznatog kao „vaskularni endotelijum”. Endotelijum je vazoaktivan organ koji sekrecijom vazopotentnih materija (vazodilatatori i vazokonstriktori) reguliše tonus krvnog suda.<sup>17</sup> Kod zdrave osobe vazodilatacija preovlađuje nad

vazokonstrikcijom. Međutim, varijacije u snabdevanju miokarda kiseonikom utiču na održavanje ove ravnoteže.<sup>18</sup>

Najvažniji faktor u funkcionisanju endotelijuma kao vazoaktivnog organa je azotni oksid.<sup>19</sup> U normalnim uslovima azotni oksid se neprestano oslobađa čime održava vazodilataciju, sprečavajući agregaciju trombocita i proliferaciju glatkomišićnih ćelija. Kod disfunkcije endotela, dolazi do gubitka azotnog oksida, kako zbog smanjene sinteze tako i zbog ubrzanog raspadanja azotnog oksida. Većina faktora rizika kao što su pušenje cigareta, dijabetes melitus, dislipidemija, hipertenzija, starost i menopauza dovode do oštećenja endotel-zavisne vazodilatacije. U ovoj fazi dolazi do povećanja propustljivosti endotela za lipoproteine i druge činioce plazme. Gubitak endotel-zavisne vazodilatacije najverovatnije predstavlja prvi korak u nastanku ateroskleroze. Radionuklidni imidžing detektuje upravo ove abnormalnosti perfuzije koje se javljaju kod endotelne disfunkcije.<sup>20</sup>

Kod akutnog koronarnog sindroma (nestabilna angina pectoris ili akutni infarkt miokarda) dolazi do pucanja odnosno rupture plaka, sa sledstvenom agregacijom trombocita i formiranjem tromba. Ruptura plaka se najčešće dešava kod uznapredovalih lezija koje su prekrivene veoma tankom fibroznom opnom. Pacijenti kod kojih postoje uznapredovali ili komplikovani plakovi imaju povišen nivo serotonina koji se oslobađa agregacijom trombocita. Svaka redukcija nivoa azotnog oksida dovešće do pojačane vazokonstrikcije, što svakako može dovesti do dodatne destabilizacije. Molekul azotnog oksida najverovatnije ima odlučujuću ulogu u regulaciji širokog spektra fizioloških procesa kao što su vazodilatacija, inflamacija i imunološke promene.<sup>19,21</sup>

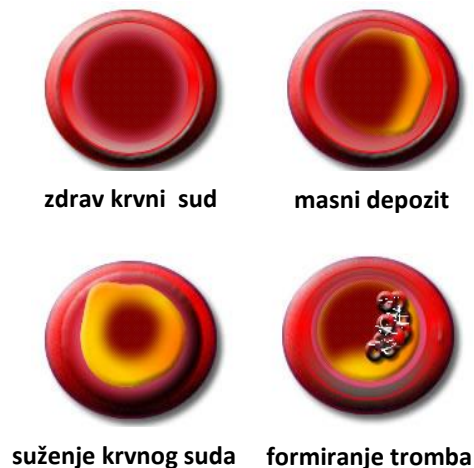
Danas je prihvaćeno da je insulinska rezistencija i grupa udruženih abnormalnosti takođe odgovorna za disfunkciju endotela i predstavlja važan rizikofaktor u razvoju ateroskleroze. Modifikacija rizikofaktora poboljšava ne samo funkciju endotela već i ishod koronarne arterijske bolesti.<sup>22,23</sup>

Još jedan faktor koji igra ulogu u razvoju koronarne arterijske bolesti jeste inflamacija nastala kao posledica oštećenja intime arterija pod dejstvom inflamatornih markera, na prvom mestu C-reaktivnog proteina (CRP). Povišen nivo CRP-a prediktor je rizika nastanka infarkta miokarda, ishemijskog šloga ili perifernog vaskularnog oboljenja. Dejstvo aspirina direktno je povezano sa markerima zapaljenja pa je tako protektivni efekat aspirina izraženiji kod pacijenata sa većim nivoom CRP-a, najverovatnije zbog svog antitrombocitnog odnosno antiinflamatornog efekta.<sup>24</sup>

## **1.4. Patologija koronarnih arterija i ishemijska bolest srca**

### **1.4.1. Ateroskleroza**

Na grčkom jeziku reč *ἀθήρα* (athera) znači „fokalna akumulacija” a *σκλήρωσις* (sclerosis) znači „zadebljanje”. Klinički koronarna arterijska bolest nastaje kao posledica ateroskleroze, gde dolazi do suženja arterija usled formiranja holesterolskog plaka. Agregacija krvnih komponenti na površini ovih plakova rezultuje formiranjem tromba (slika 1.5).



**Slika 1.5. Faze razvoja ateroskleroze**  
<http://www.doctortipster.com>

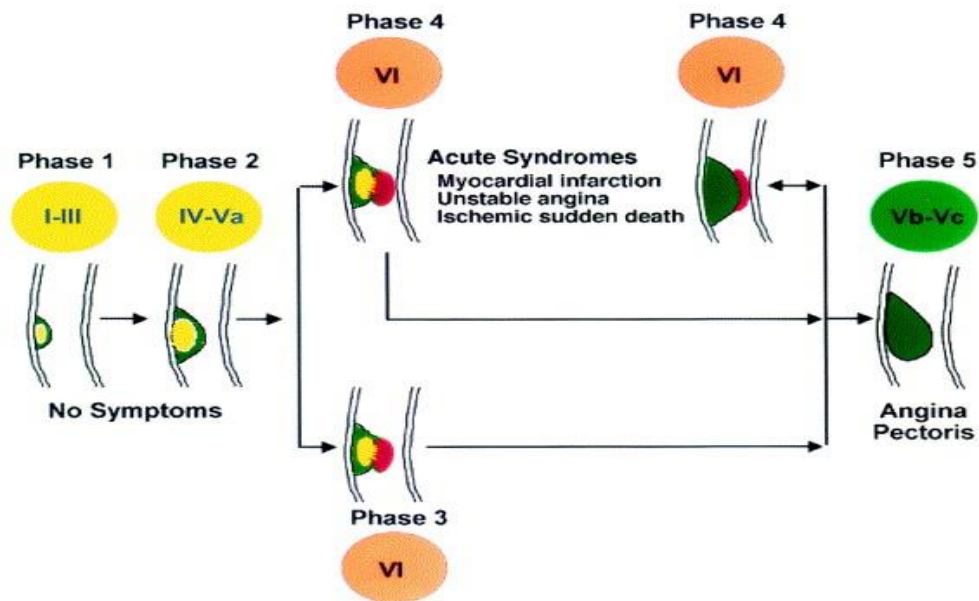
Aterosklerotske lezije identifikovane su prvi put 1829. godine kada je patolog Jean Leberstein prvi iskoristio ovaj termin.<sup>25</sup> Krajem XIX veka definisana je lipidna hipoteza, prema kojoj su taloženje lipida i fibrinski depoziti igrali najznačajniju ulogu u patogenezi ateroskleroze. Virchow je kasnije povezo inflamaciju sa ovim oboljenjem i danas je poznato da je hronična inflamacija usko vezana za ranu fazu koronarne arterijske bolesti, naročito za rupturu plaka i razvoj tromboze. Ludwig Aschoff (nemački lekar, 1866–1942) je identifikao dve odvojene komponentne u etiopatogenezi ateroskleroze – lipidnu i fibroznu, i razgraničio pojmove ateroze kod dece i adolescenata i ateroskleroze kod odraslih. Takođe je bio jedan od prvih koji su zastupali ideju da se razvoj ateroskleroze odvija u fazama. Bolest se razvija asimptomatski, sporo napreduje i ostaje nezapažena sve dok se ne jave prve tegobe.

Uloga tromboze, metabolizma lipida i inflamacije istraživana je na ćelijskom i molekularnom nivou rezultirajući novim dijagnostičkim i terapetskim strategijama, i istovremeno je doprinela upotrebi termina *aterotromboza*.<sup>26</sup> Aterotromboza se definiše kao sistemsko oboljenje velikih i srednje velikih arterija (spoljašnjeg dijametra >2 mm) a karakteriše ga formiranje lezije ili plaka. Osnovne komponente aterosklerotskog plaka su ekstraćelijski matriks, kolagen, proteoglikani, holesterol, estri holesterola, fosfolipidi, makrofagi, T-limfociti, glatkomišićne ćelije i trombotična masa sastavljena od trombocita i depozita fibrina. Oštećenje najvećim delom zahvata intimu krvnog suda, ali u manjoj meri mogu biti zahvaćeni i medija i adventicija. Plak je najčešće lokalizovan proksimalno od mesta granjanja krvnog suda, na mestima manjeg protoka krvi. Manji protok krvi omogućava duži kontakt trombocita i endotelne površine čime se povećava tendencija za razvoj adhezije trombocita.

#### 1.4.2. Faze aterotromboze

Histološka klasifikacija humanih aterosklerotskih lezija definisana je 1995. godine od strane Komiteta u okviru Američkog udruženja za srce (Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis - American Heart Association). Klasifikacija je obeležena rimskim brojevima i predstavlja pokušaj korelacije izgleda lezije na imidžing studijama sa izgledom histološke lezije i sa kliničkim manifestacijama (slika 1.6).

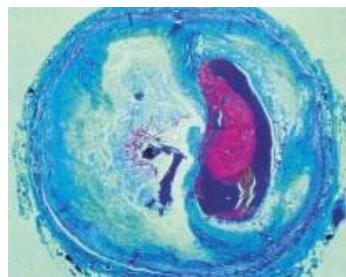




**Slika 1.6. Faze aterotromboze**  
Corti R, Am J of Medicine 2002;113(8):668–80

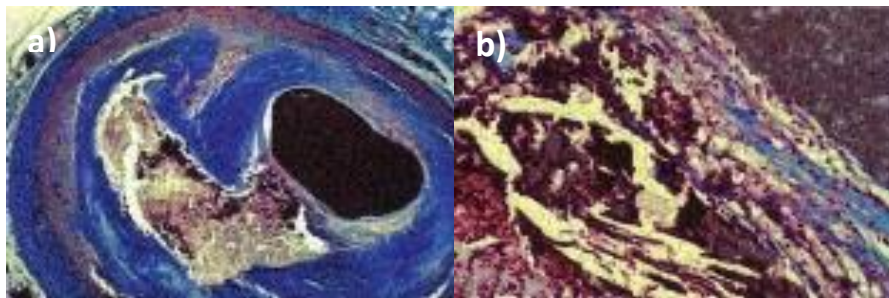
**Faza 1.** Lezije su male i asimptomatske. Mogu se sastojati od makrofaga i kapljica masti (*tip I*); zatim od makrofaga i glatkomišićnih ćelija sa primesama depozita lipida (*tip II* ili tzv. masne pruge odnosno *fatty streaks*); *tip III* sadrži kapljice masnoća i u ekstraćelijskom prostoru a može se uočiti i oštećenje intime glatkomišićnih ćelija.

**Faza 2.** Ove lezije, iako ne moraju dovesti do stenozе krvnog suda, mogu evoluirati u akutnu fazu 3 ili fazu 4. *Tip IV* ili *atheroma* je lezija koju karakteriše akumulacija ekstraćelijskih lipida u vidu lipidnog jezgra. Najčešće se u ovoj fazi ne viđa povećanje fibroznog tkiva niti tromboza. Faza IV smatra se uznapredovalom zbog histološke slike dezorganizacije intime lipidnim jezgrom. Periferija ovakve lezije može biti podložna rupturi (slika 1.7).



**Slika 1.7. Poprečni presek koronarne arterije koja sadrži rupturirani plak uz tromb bogat trombocitima. Bojenje Trichrome: tromb–crvena, kolagen–plava i lipidi–nebojena**  
Hursts the Heart. 10th edition. Fuster V, et al., editors. McGraw-Hill, 2001:1065–94

Kod *tipa V* dolazi do formiranja obilnih fibroznih formacija (slika 1.8). Ukoliko je lipidno jezgro prekriveno fibroznim tkivom nastaje fibroaterom (*Va*) a ukoliko je kalcifikovano u pitanju je kalcifikovana lezija ili *calcific-Vb* lezija. Kada lipidno jezgro nedostaje a intima je prekrivena samo fibroznim slojem govorimo o fibrotičnoj leziji ili *fibrotic-Vc* leziji.



**Slika 1.8. Visokorizičan plak: a) veliko lipidno jezgro sa fibroznim poklopcem; b) na većem uvećanju vide se eritrociti unutar lipidnog jezgra što ukazuje na preteću rupturu. Bojenje Trichrome: eritrociti–crvena, kolagen–plava i lipidi–nebojena**  
Schaar JA, et al. Eur Heart J 2004;25:1077–82

**Faza 3.** Ova faza (*tip VI*) karakteriše se rupturom lezije tipa IV ili V; uzrok je značajnog morbiditeta i mortaliteta od ateroskleroze.

**Faza 4.** Nastaje kao akutna komplikacija lezije tipa VI uz razvoj okluzivne tromboze (slika 1.9), uzrok je akutnog koronarnog sindroma, retko je asimptomatska.



**Slika 1.9. Ruptura plaka. Poprečni presek koronarne arterije sa stenotičnim aterosklerotičnim plakom i stenotičnim trombom. Bojenje Trichrome: tromb–crvena, kolagen–plava i lipidi–nebojena**  
Fuster V, J Am Coll Cardiol 2005;46(6):937–54

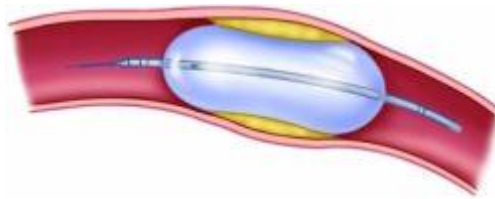
**Faza 5.** Ukoliko lezije *calcific-Vb* ili *fibrotic-Vc* dovedu do angine, govorimo o fazi 5, iako i ovakve lezije mogu ostati asimptomatske u slučaju postojanja dobro razvijenih kolateralala.

### 1.4.3. Koronarne intervencije

Koronarne intervencije su važna grupa nehirurških procedura koje se koriste u tretiranju stenotičnih koronarnih arterija. Najčešće korišćene intervencije su perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) i intrakoronarni stent.

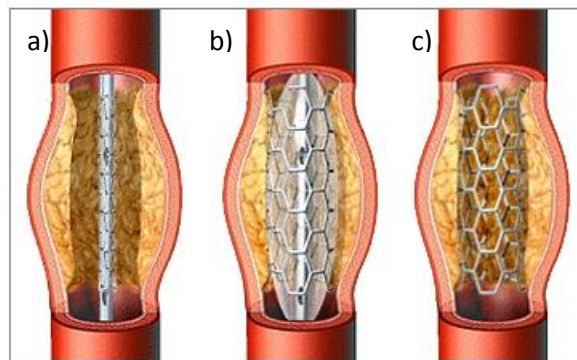
**PTCA.** Upotreba balona u cilju povećanja lumena stenoziranog krvnog suda njegovim naduvavanjem (ekspanzijom) u upotrebi je skoro 30 godina unazad (slika 1.10). Kao rezultat dolazi ne samo do formiranja neointime krvnog suda nego i do remodeliranja krvnog suda čime se obezbeđuje dugoročni efekat PTCA.<sup>27</sup> Morfološke promene uključuju rupturu plaka, disekciju plaka, hemoragiju unutar plaka, emboliju plaka i trombozu. Uobičajeni nalaz kod ovakvih krvnih sudova je proliferacija fibro-intime, dok je patohistološki nalaz davno

tretiranih i sveže tretiranih lezija varijabilan. Starije lezije sadrže veću količinu kolagena, dok se nedavno tretirane lezije najvećim delom sastoje iz rastresitih ćelija vezivnog tkiva.



**Slika 1.10. Ekspandirani balon koji pritiska stenotični deo koronarne arterije**  
Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers, 2007

**Intrakoronarni stent.** Intrakoronarni stentovi su metalne proteze koje se plasiraju u lumen krvnog suda, a kada se prošire, obezbeđuju dugotrajnu prolaznost krvnog suda (slika 1.11). Neki stentovi su obloženi polimerima ili lekovima, koji se sporo oslobađaju u dužem vremenskom periodu. Stentovi su veoma savitljivi i njihova obrada u patohistološkoj laboratoriji (traganje za trombozom, proliferacijom fibrointime ili destrukcijom medije) mora biti veoma pažljiva. Zabeležene su i promene medije u smislu inflamacije, dominacije eozinofilnih granulocita, reakcije na strano telo uz prisustvo džinovskih ćelija. Ovakve promene su češće kod implantacije stentova obloženih lekovima, a uočavaju se u svim slojevima zida krvnog suda.<sup>28</sup>



**Slika 1.11. Implantacija (a) i ekspanzija (b) stenta u stenotični deo koronarne arterije (c)**  
University of Maryland Medical Center; <http://umm.edu/coronary-artery-disease>

#### 1.4.4. Koronarni arterijski bajpas graft

**Venski bajpas graft vene safene (SVBG).** Upotreba vene Safene u svrhe aorto-koronarnog bajpasa dovela je do revolucije u polju interventne kardiologije. Međutim, visoka stopa reokluzije aterosklerotskim procesom često dovodi do neuspeha intervencije. Graft-zavisni faktori (lokalizacija grafta) kao i graft-nezavisni faktori (disfunkcija leve komore, uzrast pacijenta) utiču na prognozu uspeha SVBG-a. Patofiziologija se karakteriše sa tri procesa koja se međusobno preklapaju, a to su tromboza, hiperplazija fibrointime i ateroskleroza venskog grafta. Morfološki ateroskleroza koja zahvata graft drugačijeg je izgleda u poređenju sa aterosklerozom krvnog suda. Aterosklerozu grafta karakteriše difuzna i koncentrična

zahvaćenost krvnog suda. Aterosklerozni plak grafta vene safene odlikuje se slabim ili potpuno odsutnim fibroznim poklopcem, bogatim infiltratom inflamatornih ćelija uključujući i džinovske ćelije bogate lipidima.<sup>29</sup> Kontakt cirkulišuće krvi sa lipidnim debrisom i ćelijskim komponentama utiče na stvaranje fragilne i trošne lezije sa rizikom nastanka embolije od aterosklerotskog debrisa, naročito tokom reoperacije ili angioplastike.

**Arterijski graft mamarije interne.** Graftovi leve interne mamarne arterije (LIMA) imaju signifikantno veću stopu prohodnosti i danas su preferirani graft izbora u revaskularizaciji, naročito kod ishemije leve komore. Sternum, koji se normalno snabdeva krvlju ovom arterijom, može bez posledica da podnese značajno manji dotok krvi koji nastaje kao posledica uklanjanja ove arterije. Istovremeno, LIMA je jedna od retkih arterija koja može biti uklonjena bez posledica. Endotelna funkcija LIMA bolja je od endotelne funkcije vene safene, zahvaljujući čemu se proces ateroskleroze ređe i sporije razvija. Druge prednosti upotrebe LIMA u svrhe revaskularizacije u odnosu na venski graft su i činjenica da je snabdevanje krvlju samog krvnog suda nezavisno od vasa vasorum (sitni krvni sudovi koji ishranjuju zidove većih krvnih sudova) zahvaljujući tankoj mediji, zatim da LIMA po svojoj strukturi odgovara koronarnom krvnom sudu (ista veličina lumena), a prednost je i odsustvo valvula i varikoziteta.

#### 1.4.5. Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca je grupa međusobno sličnih stanja ili sindroma nastalih usled ishemije miokarda, najčešće kao posledica aterosklerotične stenozе ili okluzije koronarnog krvnog suda.

Ishemijska bolest srca klinički se ispoljava kao jedan od sledećih kliničkih sindroma:

- a) Akutni infarkt miokarda
- b) Angina pectoris
- c) Poremećaj srčanog ritma
- d) Srčana insuficijencija
- e) Iznenadna srčana smrt.

Zbog nesklada u potrebama miokarda za kiseonikom i oštećenja koronarne perfuzije, dolazi do brojnih funkcionalnih i biohemijskih promena u miokardu, koje se razvijaju od reverzibilnih do ireverzibilnih. Nedostatak kiseonika vodi ka prestanku oksidativne fosforilacije mitohondrija a time i prestanku produkcije adenzin-trifosfata (ATP). Smanjenje ATP-a i akumulacija laktata u ishemičnom miocitu dovodi do oštećenja transportnog mehanizma membrana i povećanja intraćelijskog kalcijuma, i konačno do oštećenja citoskeleta. U procesu oštećenja ishemičnih miocita podjednaki značaj imaju i apoptoza (sa smanjenjem volumena ćelije) i onkoza (otok ćelije). Apoptoza je energetska-zavisna proces (produkcija ATP-a), tako da će u zavisnosti od stepena smanjenja ATP-a zavisiti i vrsta procesa odgovornog za oštećenje ishemičnog miocita.

Infarkt miokarda karakteriše se nekrozom miocita usled ishemije. Proces nekroze uvek započinje u subendokardu zbog prestanka dotoka krvi u epikard. Nekroza zatim vremenom napreduje kao talas od subendokarda do subepikarda, u zavisnosti od trajanja nekroze i

dostupnosti farmakološke ili mehaničke trombolitičke terapije. Tako se razvijaju dva oblika infarkta: *subendokardni*, koji zahvata samo subendokardni deo miokarda, ili *transmuralni* koji zahvata celu debljinu zida miokarda. Ishemijske promene mogu biti *regionalne* (zahvatajući irigaciono područje veće koronarne arterije) ili *difuzne*. Subendokardni infarkti najčešće nastaju kao posledica generalizovane hipoperfuzije miokarda pa su prema distribuciji difuzni ili multifokalni, i zahvataju unutrašnju trećinu ili polovinu zida leve komore. Transmuralni infarkti najčešće su posledica okluzije veće koronarne arterije, obično su regionalni a zahvataju celu debljinu zida leve komore.

Infarktna lezija može zahvatiti bilo koji deo miokarda. S obzirom na poznavanje anatomije koronarnih arterija, uz poznavanje irigacionih područja svake od koronarnih arterija, lokalizacija mesta infarkta odnosno deo zida leve komore koji je zahvaćen infarktnim procesom može nam pomoći u predviđanju koja je od tri najveće koronarne arterije odgovorna za infarktnu leziju (tabela 1.1).

Infarkt	Okludirani sud	Mesto
Posterolateralni infarkt	LCx	posterolateralni zid LK
Anteriorni infarkt	LAD	anteriorni zid LK i sledstvene 2/3 interventrikularnog septuma
Posteriorni ili dijafragmalni infarkt	RCA	posteriorni zid LK i posteriorna 1/3 septuma

**Tabela 1.1. Mesta infarktnog područja miokarda bazirano na zahvaćenom krvnom sudu**

Funkcione promene mogu se detektovati već nakon 10 minuta od okluzije koronarnog krvnog suda. Kontrakcije miokarda su depresirane (prestaju) i miokard postaje cijanotičan. Kontrakcije se najčešće brzo ponovo uspostavljaju u slučaju brze rekanalizacije. Međutim, ukoliko se kontrakcije i nakon više sati od okluzije ne oporavljaju, govorimo o „ošamućenom” ili „stunned” miokardu. Većina histoloških promena u infarktnom miokardu mogu se detektovati tek po isteku 12–18 časova. Međutim, histohemijsko bojenje sa trifenil-tetrazolijum hloridom već posle 2–3 sata identifikuje infarktne regije (nebojena područja) od očuvanih miocita (obojena područja). Granice infarktnog područja u roku 3–7 dana postaju jasne, a čine je hiperemična područja hipervaskularizovanog granulacionog tkiva. Posle 2–3 nedelje infarktna regija se razmekšava, granulaciono tkivo biva zamenjeno kolagenom i fibrinom, da bi se u narednim nedeljama formirao čvrst fibrozni ožiljak.

Dva slična, ali ipak drugačija procesa, dešavaju se posle infarkta miokarda. *Ekstenzija infarkta* je rezultat ponavljanih epizoda ishemije u susednom delu miokarda i karakteriše se histološkom slikom centralne infarktne zone u oporavku i periferije koja pokazuje različite faze evolucije ishemije. *Ekspanzija infarkta* je izmena topografije komore usled istanjenja i izduživanja infarktnog segmenta, najčešće se sreće kod pacijenata sa velikim, transmuralnim, anteriornim infarktomiokarda. Postoji više mogućih mehanizama ovakve izmene komore: istanjenje može biti rezultat ruptur celija, izduženja miocita ili raslojavanja grupa miocita

tako da se manji broj ćelija raspoređuje preko zida komore.<sup>30</sup> Ovaj proces se lako razlikuje od ekstenzije infarkta po odsustvu dodatne nekroze miocita.

Postoji nekoliko postinfarktne komplikacije koje se mogu svrstati u grupu patoloških komplikacija infarkta miokarda. *Ruptura miokarda* nastaje kao posledica ruptur papilarnog mišića, a najčešće se viđa kod posteroinferiornog infarkta uzrokovanog okluzijom desne koronarne arterije (RCA). Viđa se još i ruptura interventrikularnog septuma i spoljašnja ruptura koja je češća kod žena. *Ventrikularni septalni defekt* nastaje kod transmuralnog infarkta interventrikularnog septuma i praćen je akutnim nastankom levo-desnog ventrikularnog šanta. *Infarkt desne komore* viđa se kod pacijenata sa već postojećom ishemijskom bolesti srca i hipertrofijom desne komore. *Aneurizma komore* je učestala komplikacija transmuralnog infarkta (najčešće anteriornog) uz dobro stanje preostalog miokarda. Aneurizma se može razviti u roku od više dana, nedelja, meseci. Mogu biti udružene sa ventrikularnim aritmijama, smanjenom ejakcionom frakcijom ili muralnim trombom kada postoji opasnost od sistemske embolije. *Pseudoaneurizma* je oblik ruptur zida leve komore gde aneurizmatički deo zida sadrži krvni ugrušak (perikard sprečava iskrvarenje). *Dresslerov sindrom* ili *postinfarktne sindrom* retko se razvija nekoliko dana ili nedelja nakon akutnog infarkta miokarda a karakteriše se porastom telesne temperature i perikarditisom. Hronična ishemijska bolest srca je slabost srčanog mišića uzrokovana ožiljnim tkivom starog infarkta. Razvija se ishemijska kardiomiopatija praćena uvećanom, dilatiranom levom komorom oslabljene funkcije.

Pojam *hibernacije* miokarda od posebnog je značaja za razumevanje razvoja i progresije ishemijske kardiomiopatije, a odnosi se na stanje perzistentne regionalne ventrikularne disfunkcije kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija.<sup>31</sup> Ovo stanje je potencijalno reverzibilnog karaktera uz pravovremenu revaskularizaciju. Patofiziologija hibernisanog miokarda je kompleksna. Smatra se da je, i pored smanjenog koronarnog protoka, metabolička aktivnost dovoljna da spreči nekrozu, ali svakako dolazi do smanjenja kontraktilnih elemenata kardiomiocita, gubitka miofilamenata i dezorganizacije citoskeletnih proteina. Uočavaju se inflamatorne promene u srčanom intersticijumu koje vode do fibroznog remodelinga, fibroze i disfunkcije. Sa uspostavljanjem revaskularizacije, bilo hirurškim putem uz pomoć koronarnih bajpasa ili PTCA, dolazi do jasnog oporavka hibernisanog miokarda.

Reperfuzija ili ponovno uspostavljanje perfuzije u regijama zahvaćenim infarktom dovodi do makroskopskih i mikroskopskih promena. Makroskopski, reperfundovana područja su hiperemična i ne izblede tako brzo kao nereperfundovani infarkti. Histološki, ovakvi infarkti se manifestuju akutnom inflamacijom odnosno brzom akumulacijom neutrofilnih granulocita. Jedan od znakova reperfuzijom uzrokovanih promena jeste *kontrakciona traka nekroze*. Reperfuzija može uzrokovati masovno oštećenje membrane miocita uz nagli priliv kalcijuma koji dalje dovodi do hiperkontraktibilnosti preostalih vijabilnih miocita.<sup>32</sup>

## 1.5. Faktori rizika u razvoju bolesti koronarnih arterija

Etiopatogeneza bolesti koronarnih arterija nije u potpunosti razjašnjena. Zbog toga se govori o faktorima rizika koji predisponiraju određene osobe ili određenu populaciju da oboli od

koronarne arterijske bolesti sa većom učestalošću nego populacija koja nije izložena istim faktorima rizika. Glavni nezavisni faktori rizika za pojavu koronarne arterijske bolesti su: pušenje cigareta, povišen krvni pritisak, povećani ukupni serumski holesterol, povišen nivo lipoproteina male gustine (LDL – low density lipoproteins), nizak nivo lipoproteina velike gustine (HDL – high density lipoproteins), dijabetes melitus, muškarci starosti >55 godina, žene posle menopauze, žene starosti >65 godina i starije životno doba kod oba pola. Predisponirajući faktori rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti su sledeći: gojaznost, abdominalna gojaznost, mala fizička aktivnost, sedentarni način života, pozitivna porodična anamneza za ishemijsku bolest srca u ranijem životnom dobu (<55 godina kod muškaraca; <65 godina kod žena), etničke karakteristike i psihosocijalni faktori. Uslovni faktori rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti su: povišeni trigliceridi, povišene male LDL cestice, povišen homocistein, povišen lipoprotein (Lp-a), povišen fibrinogen, povišeni inflamatorni markeri (CRP).

Evropsko udruženje kardiologa je kao svoj cilj zacrtalo da nijedno novorođeno dete u trećem milenijumu ne umre i ne oboli od koronarne arterijske bolesti pre svoje 65. godine života. Kao primarnu prevenciju preporučilo je „šifru” koja glasi 0-3-5-140-5-3-0, a koja upućuje na zdrav način života i kontrolu faktora rizika: 0 – bez pušenja (ni aktivno ni pasivno), 3 – preporučuje se najmanje 3 kilometara šetnje dnevno ili 30 minuta umerene fizičke aktivnosti, 5 – preporučljivo je imati 5 obroka dnevno na bazi voća i povrća (najmanje 400-600 g), 140 – sistolni krvni pritisak manji od 140 mmHg, 5 – ukupni holesterol manji od 5 mmol/l, 3 – LDL holesterol manji od 3 mmol/l, 0 – bez gojaznosti i šećerne bolesti.<sup>33</sup>

### 1.5.1. Dijabetes melitus

Dijabetes melitus (DM; latinski: *diabetes mellitus*; grčki: *διαβήτης*) je jedna od najučestalijih hroničnih oboljenja u svetu. Radi se o hroničnom sistemskom poremećaju metabolizma, koji se karakteriše hiperglikemijom. Smatra se da je reč dijabetes prvi je upotrebio Appollonius iz Memfisa oko 250. godine pre n. e. Ona je izvedena iz grčke reči *διαβαίνειν* koja u prevodu znači 'teče kroz' što je jedan od glavnih simptoma ove bolesti – neprestano uzimanje tečnosti i prekomerna produkcija urina. Thomas Willis (engleski lekar, 1621–1675) je 1675. godine na postojeći naziv dijabetes dodao *mellitus* (reč izvedena iz latinskog i u prevodu znači „sladak”) označavajući jedan od simptoma – sladak ukus urina obolelih od DM.

DM je uslovljen naslednim faktorima, a nastaje zbog smanjene sekrecije ili smanjenog biološkog dejstva hormona insulina, odnosno kombinacijom ova dva faktora. Usled nedostatka insulina, poremećena je razmena ugljenih hidrata, lipida i proteina u organizmu, a nakon dužeg vremena dolazi do poremećaja strukture i funkcije krvnih sudova, nerava i brojnih drugih organa i organskih sistema.

DM se danas ubraja među najčešća endokrinološka oboljenja, sa prevalencom stalnog porasta (naročito u razvijenim zemljama sveta), kao rezultat modernog stila života i povećanja broja spoljašnjih etioloških činilaca, među kojima se posebno izdvaja gojaznost. DM se najčešće javlja u starijem životnom dobu kao posledica brojnih degenerativnih i sklerotičnih promena u organizmu (koje zahvataju i pankreas), a kod mladih osoba može

nastati usled genetskih poremećaja ili oštećenja pankreasa kod određenih zaraznih oboljenja.

Klasifikuje se kao DM tip 1, koji čini oko 10% slučajeva, i DM tip 2 koji čini oko 90% slučajeva. Incidenca je u porastu i procenjuje se da će broj obolelih u svetu porasti sa 135 miliona (1995) na 300 miliona obolelih do 2025. godine.<sup>34</sup> Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod obolelih od DM.<sup>35</sup>

Dijabetes melitus smatra se nezavisnim faktorom rizika u nastanku kardiovaskularne bolesti kod žena i muškaraca. Oboleli od DM tip 2 imaju 2–3 puta veću incidencu obolevanja od bolesti vezanih za aterome.<sup>36</sup> Oboleli od DM tip 1 imaju 10 puta veću šansu da obole od kardiovaskularnog oboljenja u poređenju sa nedijabetičarima istog uzrasta.<sup>37</sup> Brojni su razlozi zbog kojih je stopa smrtnosti veća kod obolelih od DM u poređenju sa nedijabetičarima: bezbolna ishemijska bolest srca ili „silent” ishemija, prisustvo komorbiditeta, srčana slabost, kardiomiopatija koja se može razviti sa bolešću koronarnih arterija ili bez nje i hipertenzija.<sup>38</sup>

Epidemiološke studije pokazale su da je povišen nivo glukoze povezan sa povećanom šansom za razvoj kardiovaskularnog događaja.<sup>39</sup> UKPDS grupa (Engleska prospektivna studija o dijabetesu – United Kingdom Prospective Diabetes Study) demonstrirala je povećan rizik od kardiovaskularnog događaja proporcionalno povećanju glikoziliranog hemoglobina iznad 6,02%. Takođe su dokazali da regulacija glukoze u krvi smanjuje mikrovaskularne komplikacije kod DM tip 2, ali ne utiče na smanjenje makrovaskularnog događaja.<sup>40</sup> Hiperglikemija povećava stvaranje reaktivnog kiseonika, aktivaciju protein kinaze i utiče na metabolizam lipida, a sve to dovodi do promene funkcije endotela, glatkomišićnih ćelija i trombocita.

Dislipidemija je još jedan metabolički poremećaj koji je povezan sa DM. DM tip 1 povezan je sa dislipidemijama koje su zavisne od dobre kontrole serumske glukoze, i kod pacijenata koji nisu dobro kontrolisani najčešće se razvija poremećaj LDL-a.<sup>41</sup> DM tip 2 treba posmatrati kao komponentu znatno šireg metaboličkog sindroma. Oboleli od DM tip 2 najčešće imaju aterogeni lipidni profil praćen povećanjem triglicerida, smanjenjem HDL-a, povećanjem LDL-a i smanjenjem lipoproteinske lipaze (LPL), što dovodi do povišenog nivoa aterogenih triglicerida. Aterogeni trigliceridi ili trigliceridi bogati lipoproteinima smanjuju nivo HDL-a.<sup>42</sup> Kod obolelih od DM tip 2, ozbiljnost nalaza koronarnog oboljenja je u bliskoj vezi sa vrednostima aterogenih triglicerida.

Insulinska rezistencija postoji kod oko 80% obolelih od DM tip 2. Povezana je sa drugim tradicionalnim faktorima rizika za koronarnu arterijsku bolest kao što su gojaznost androidnog tipa, dislipidemija, hipertenzija, hiperkoagulabilnost, inflamacija niskog stepena i poremećaj vaskularne reaktivnosti.<sup>43</sup> Ovo stanje poznato je pod imenom metabolički sindrom. Haffner i saradnici su pokazali da je metabolički sindrom čest i da je usko povezan sa povećanim rizikom za nastanak koronarnog oboljenja i DM tip 2 kod osoba oba pola.<sup>44</sup>

Kod obolelih od DM zapaža se i poremećaj funkcije ćelija endotela, glatkomišićnih ćelija, monocitno-makrofaznog sistema, funkcije trombocita i procesa koagulacije, a sve navedeno čini obolele od DM podložne ubrzanom razvoju ateroskleroze. Endotel je unutrašnji sloj zida



krvnog suda koji je aktivno zadužen da reguliše tonus i propustljivost krvnog suda, održava ravnotežu između koagulacije i fibrinolize, učestvuje u sastavu subendotelnog matriksa, utiče na adheziju i ekstravazaciju leukocita i na inflamatornu aktivnost krvnog suda. Sve ove funkcije obavljaju se stvaranjem i sekrecijom ekstraćelijskih komponenti i regulatornih medijatora.

Azotni oksid je glavni medijator koji se stvara i sekretuje u endotelu.<sup>45</sup> Potentni je vazodilatator koji smanjuje propustljivost krvnog suda a poseduje antitrombocitne, antiproliferativne i antiinflamatorne osobine. Produkcija azotnog oksida je poremećena kod obolelih od DM, najvećim delom zbog stvaranja krajnjeg proizvoda uznapredovale glikozilacije (advanced glycation end products – AGE).<sup>46</sup>

Funkcija endotela poremećena je kod obolelih od DM tip 1 i DM tip 2. Kod DM tip 1 može da se javi poremećaj funkcije endotela, ali će drugi faktori poput genetskih ili faktora okoline igrati ulogu u stepenu agresivnosti angiopatije. Kod DM tip 2 poremećaj funkcije endotela javlja se veoma rano u početku oboljenja i igra značajnu ulogu u etiopatologiji vaskulopatije kod ovih bolesnika. Disfunkcija endotela značajna je kako u inicijaciji ateroskleroze, tako i u progresiji ovog oboljenja. Više molekularnih mehanizama koji su prisutni kod obolelih od DM dovodi do oštećenja endotelijuma, kao što je prikazano u tabeli 1.2.

Molekularni defekt	Rezultat
↑ aktivacija PKC (protein kinaza C)	↑ proliferacije k. suda, poremećaj kontrakcije i poremećaj transdukcije signala
↑ ekspresija faktora rasta (endotelin, ANG-II)	↑ rast i promene fenotipa glatkomišićnih ćelija
Neenzimska glikolizacija proteina i drugih molekula (DNK)	poremećen odgovor na antigene i poremećaj imuniteta
Hiperglikemijom indukovana proliferacija VSMC	poremećaj vazodilatacije i ubrzana proliferacija i sinteza DAG (diacilglicerol)
Poremećena insulinska aktivacija PIP-3 (fosfatidilinozitol trifosfat)	↑ rast i proliferacija kinaze k. sudova
↑ produkcija PAI-1 (inhibitor plazminogen aktivatora)	↓ fibrinoliza, protrombotička tendencija
Oksidativni stres	↓ produkcija azotnog oksida, hiperreaktivnost VSMC na stimulatore vazokonstrukcije, ↑ proinflamatornih molekula

**Tabela 1.2. Ćelijske i molekularne osnove disfunkcije endotela kod obolelih od DM**  
Endocrine Reviews 2001;22:36–52

Trombociti takođe imaju ulogu u razvoju vaskularnih komplikacija kod obolelih od DM. Hiperglikemija aktivira trombocite i neenzimatsku glikolizu glikoproteina čime nastaju

strukturalne promene, pojačana agregacija trombocita uz poremećaj trombocitima uslovljene vazodilatacije.<sup>47,48</sup>

Hiperglikemijom indukovani oksidativni stres dovodi do:

- a) oksidacije arahnoide kiseline i LDL-a, što rezultuje produkcijom biološki aktivnih izoprotana;
- b) oksidacije tiola i stvaranja karbonila, što vodi ka poremećaju strukture proteina koagulacije;
- c) aktivacije faktora transkripcije što služi kao okidač protromboze.

Pojačana ekspresija receptora na površini trombocita koja se viđa kod obolelih od DM, utiče na pojačanu agregaciju trombocita.<sup>48</sup> DM remeti funkciju vaskularnih glatkomišićnih ćelija (VSMC – vascular smooth muscle cell) i dovodi do formiranja aterosklerotskog plaka, nestabilnosti plaka i do kliničkog događaja.<sup>49</sup>

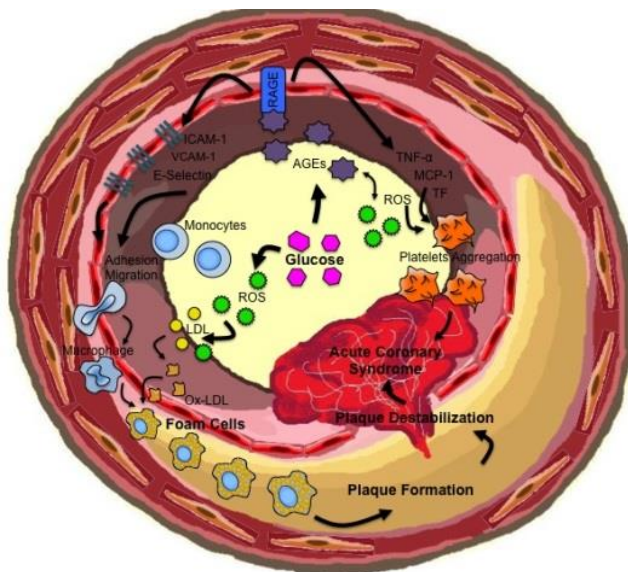
Vaskularna inflamacija je bitan faktor u razvoju ateroskleroze i stabilnosti plaka. Medijatori zapaljenja, kao što je CRP, povišeni su kod pacijenata obolelih od DM što uzrokuje aktivaciju komplementa, apoptozu, aktivaciju vaskularnih ćelija, povlačenje monocita, akumulaciju lipida i trombozu.<sup>50</sup>

Mikrocirkulacija je takođe oštećena kod pacijenata obolelih od DM, naročito mikrocirkulacija očiju, bubrega i nerava, što uzrokuje dodatni morbiditet. Proučavana je i koronarna mikrocirkulacija kod ovih pacijenata, naročito obolelih od DM tip 2. Koronarna protočna rezerva (CFR – coronary flow reserve) je indirektni parametar za merenje koronarne cirkulacije. Većina studija dokazala je da je kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom ili retinopatijom istovremeno bila oštećena i CFR.<sup>51,52</sup>

Promene na molekularnom nivou koje se uočavaju kod obolelih od DM su:

- 1. Stvaranje AGE.** U stanju hiperglikemije, javlja se neenzimatska Maillard-ova reakcija između glukoze i slobodnih amino grupa proteina/lipoproteina a kao rezultat ove reakcije stvaraju se AGE. Nastanak AGE je usko povezan sa starenjem ali kod pacijenata obolelih od DM značajno je ubrzan i dovodi do ubrzane ateroskleroze (slika 1.12).<sup>53,54</sup>
- 2. Oksidativni stres.** Pored navedenog, DM povezan je i sa oksidativnim stresom, odnosno hiperglikemija i povišen nivo slobodnih masnih kiselina dovode do nedovoljne produkcije ATP-a i do oksidacije azotnog oksida. Kao rezultat ovih procesa javlja se povećana produkcija superoksida a smanjenje azotnog oksida.<sup>55,56</sup>
- 3. Aktivacija protein kinaze C.** Usled hiperglikemije dolazi do hiperaktivacije protein kinaze C (PKC) koja je odgovorna za transkripciju faktora rasta i transdukciju signala. Povišen nivo PKC uzrokuje stvaranje medijatora koji za rezultat imaju povišenu produkciju vazokonstriktora i smanjenu produkciju vazodilatatora.<sup>56,57</sup>
- 4. Povećanje sorbitola.** U stanju euglikemije, glukoza slobodno ulazi u ćeliju gde se redukuje u sorbitol, koji potom oksidiše u fruktozu. U stanju hiperglikemije, povećava

se količina glukoze koja ulazi u ćeliju a samim tim se povećava i produkcija sorbitola koja za posledicu ima smanjenje produkcije azotnog oksida od strane endotela.<sup>58,59</sup>



**Slika 1.12. Prikaz osnovnih mehanizama koji povezuju DM, vaskularne promene i aterosklerotsku bolest: hiperglikemija indukuje stvaranje AGE koji se potom vezuju za receptore (RAGE) prisutnim na endotelnim ćelijama, glatkomišićnim ćelijama, monocitima i makrofazima, čime se ubrzava vaskularna inflamacija, disfunkcija endotela i protromboza. Hiperglikemija i AGE takođe povećavaju nivo reaktivnog kiseonika (ROS) koji dodatno povećava AGE i utiče na stvaranje oksidisanog LDL-a (ox-LDL). Ovaj proces uključen je u razvoj ateroskleroze i stvaranje plaka kod pacijenata obolelih od DM.**

Pedicino D, Type 2 diabetes, immunity and cardiovascular risk

### 1.5.2. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (povišen krvni pritisak) je, prema poslednjoj verziji Zajedničkog nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i terapiju povišenog krvnog pritiska (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*) stanje u kome je krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg.<sup>60</sup> Stanje „prehipertenzije” definiše se vrednostima sistolnog krvnog pritiska od 120 do 139 mmHg ili dijastolnog krvnog pritiska od 80 do 89 mmHg. Ova definicija se odnosi na sve osobe koje su starije od 18 godina. Hipertenzija se može manifestovati kao izolovana sistolna ili dijastolna hipertenzija, ali u najvećem broju slučajeva povišena su oba pritiska.

Određivanje graničnih vrednosti krvnog pritiska („cut-off value”) kao jasne granice između normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata nije jednostavno, naročito ukoliko želimo da definišemo vrednosti krvnog pritiska koje su udružene sa razvojem kardiovaskularnog događaja.<sup>61</sup> Međutim, u praksi se „cut-off” vrednosti koriste u cilju određivanja pravovremenog dijagnostičkog i terapijskog pristupa.

Danas se još uvek koristi klasifikacija iz 2003. i 2007. godine prema preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju/Evropskog udruženja za kardiologiju (ESH/ESC – European Society of hypertension/European Society of Cardiology) (tabela 1.3.). Vrednost krvnog pritiska definiše se najvećom izmerenom vrednosti bilo sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska. Ova klasifikacija u upotrebi je kako kod osoba mlađeg životnog doba, tako i kod osoba srednjeg životnog doba i kod starijih ljudi.

KATEGORIJA	SISTOLNI		DIJASTOLNI
optimalan	<120	i	<80
normalan	120-129	i/ili	80-84
granično povišen	130-139	i/ili	85-89
hipertenzija stepen I	140-159	i/ili	90-99
hipertenzija stepen II	160-179	i/ili	100-109
hipertenzija stepen III	≥180	i/ili	≥110
izolovana sistolna hipertenzija	≥140	i	<90

**Tabela 1.3. Definicija i klasifikacija krvnog pritiska (mmHg)**  
preuzeto iz: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Arterijska hipertenzija je jedna od najčešćih bolesti današnjice. Smatra se da jedna trećina odrasle populacije ima pritisak koji bi trebalo lečiti, a ovaj procenat je promenljiv i zavisi od regiona, načina ishrane, fizičke aktivnosti i životnog doba populacije.

Hipertenzija se najčešće javlja kao idiopatska, nepoznate etiologije. U malom procentu (3–5%) hipertenzija je posledica bolesti drugih organa i sistema. Na krvni pritisak utiču mnogi faktori kako u organizmu, tako i van njega. Krvni pritisak povećavaju prekomerna upotreba soli i tečnosti, gojaznost, preterani unos alkohola i kafe, pušenje, fizička neaktivnost.

Povišen krvni pritisak često je bolest koja protiče sa vrlo malo simptoma, ili su oni čak i odsutni. Pacijenti sa povišenim krvnim pritiskom mogu imati različite simptome, u zavisnosti od toga da li je još neki sistem organa napadnut i oštećen dugogodišnjom hipertenzijom. Organi koji najviše trpe i stradaju u hipertenziji su srce, oči, bubrezi i krvni sudovi.

Epidemiološke studije ustanovile su jasnu vezu između hipertenzije i koronarne arterijske bolesti. Hipertenzija je značajan faktor rizika u razvoju koronarne bolesti, cerebrovaskularnog infarkta ili bubrežne insuficijencije. Patofiziološki mehanizmi hipertenzije i bolesti koronarnih arterija uključuju difuzne aterosklerotske promene, aterosklerotske lezije u vidu „zakrpe” (patchy) koronarnih arterija kao i remodeliranje srednje velikih i malih koronarnih arterija.

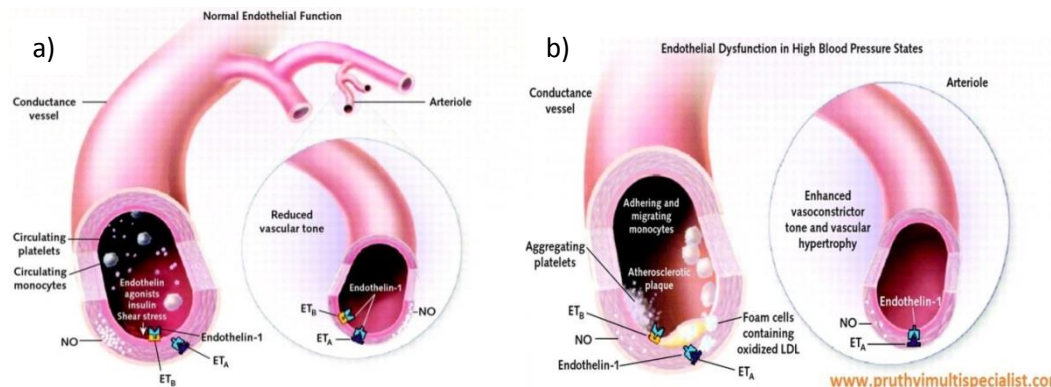
Postoji nekoliko procesa koji mogu objasniti patofiziološke osnove razvoja koronarne bolesti kod obolelih od hipertenzije, a to su fizička sila i hemodinamika, sistolna hipertenzija, oksidativni stres, humoralni i metabolički faktori i metabolizam kalcijuma:

- 1. Fizička sila i hemodinamika.** Kod hipertenzije postoji udruženost povećane potrebe miokarda za kiseonikom i smanjeni koronarni protok ili, najmanje, postoji smanjena CFR. Povećane potrebe za kiseonikom rezultat su kako povećanja istisne frakcije leve komore tako i prisutne hipertrofije leve komore. Smanjenje CFR je kompleksan proces nastao kao posledica koronarne bolesti i prisustva plaka, remodeliranja srednje velikih i malih koronarnih arterija, i ukoliko je dijastolni pritisak dovoljno niskih vrednosti, smanjenja pritiska koronarne perfuzije. Fizičke sile (pritisak i protok) su primarne determinante srčane strukture i funkcije i takođe utiču na vaskularni remodeling i aterosklerozi. Povišeni sistolni krvni pritisak praćen je povećanjem

istisne frakcije leve komore i povećanjem intramiokardne tenzije čime rastu potrebe miokarda za kiseonikom.

- 2. Sistolna hipertenzija.** Sistolna hipertenzija kod starijih osoba je najčešće uzrokovana smanjenjem aortnog dijametra ili promenama sastava zida aorte pri čemu zid aorte postaje deblji i čvršći. Promene zida aorte uzrokovane su fragmentacijom vaskularnog elastina kao i povećanjem depozita kolagena – degenerativne promene koje se najčešće viđaju kod osoba kod kojih postoji trajno povišen sistolni krvni pritisak. Povišen sistolni pritisak konačno vodi ka povećanju pritiska u levoj komori i do njene hipertrofije. Pored opisanih anomalija strukture zida krvnog suda, tokom vremena razvija se i endotelna disfunkcija, najviše kao posledica starenja i hipertenzije istovremeno, vodeći ka povećanju rigidnosti arterija i izolovanoj sistolnoj hipertenziji.<sup>62</sup>
- 3. Oksidativni stres.** Oksidativni stres ima ulogu u razvoju kako hipertenzije tako i ateroskleroze.<sup>63,64</sup> Povećana produkcija reaktivnog kiseonika oštećuje funkciju endotela i glatkomišićnih ćelija i dovodi do akutnih i hroničnih promena strukture i funkcije. Tako oštećeni endotelijum gubi svoju sposobnost vazodilatacije i time doprinosi razvoju tromboze i okluzije. Reaktivni kiseonik stimuliše oslobađanje citokina i adheziju molekula (naročito cirkulišućih leukocita) na unutrašnji zid krvnog suda oštećenog endotela. Ovakva vaskularna inflamacija niskog stepena osnova je za aterosklerozu i doprinosi povlačenju leukocita iz cirkulacije u subendotelni proces. Medijatori inflamacije aktiviraju glatkomišićne ćelije, vodeći ka njihovoj proliferaciji i migraciji u prostor subintime. Ukoliko je hipertenzija praćena i dislipidemijom, monociti inkorporišu oksidirane LDL molekule i pretvaraju se u lipidima obložene makrofage – koji čine jezgro aterosklerotskog plaka (slika 1.13). U ovako nastaloj leziji, preostali makrofazi luče metaloproteinazu i katepsin, koji destabilizuju fibrozni poklopac plaka, što dovodi do njegove ruptуре, tromboze, koronarne okluzije i akutnog infarkta miokarda. Kod hronične hipertenzije, javljaju se strukturalne promene mikrocirkulacije. U tkivu krvnog suda, glavni uzročnik oksidativnog oštećenja je NAD(P)H (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) oksidaza koja se aktivira mehaničkim silama (hipertenzija), hormonima (naročito angiotenzin-II), oksidiranim holesterolima i citokinima.<sup>65</sup>
- 4. Humoralni i metabolički faktori.** Većina mehanizama koji uzrokuju hipertenziju i pomažu njenom održavanju istovremeno su mehanizmi koji uzrokuju oštećenje ciljnih organa, uključujući i koronarne krvne sudove. U ove mehanizme spadaju povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS); smanjenje oslobađanja ili aktivacije vazodilatatora kao što su azotni oksid, prostaciklini i natriuretici peptidi; abnormalnosti strukture i funkcije endotela; i povećana ekspresija faktora rasta i infamatornih citokina.<sup>63</sup> Angiotenzin-II (ANG-II) povećava krvni pritisak i vodi ka oštećenju ciljnog organa, naročito potencira razvoj ateroskleroze, na više načina. ANG-II utiče na vazokonstrikciju, remodeliranje krvnih sudova, sintezu i oslobađanje aldosterona i kateholamina.<sup>64,66,67</sup> Aldosteron imitira ili potencira vazotoksične efekte ANG-II i norepinefrina.<sup>68</sup> ANG-II potencira proliferaciju glatkomišićnih ćelija preko aktivacije angiotenzin II tip 1 (AT1) receptora i time indirektno stimuliše ekspresiju brojnih

faktora rasta i citokina, kao na primer trombocit-proizvedenog faktora rasta, osnovnog fibroblastnog faktora rasta, insulin-sličnog faktora rasta kao i transformišućeg  $\beta$ -faktora rasta. Postoji veza između RAAS aktivacije i fibrinolize. ANG-II indukuje produkciju plazminogen aktivatora inhibitor-1 preko AT1 receptor-zavisnih efekata na endotelne ćelije, pri čemu angiotenzin konvertujući enzim (ACE) reguliše produkciju plazminogen aktivatora tako što smanjuje bradikinin – potentne stimulatore ekspresije plazminogen aktivatora u tkivu endotela.<sup>69,70</sup>



**Slika 1.13. Endotelna funkcija kod osoba sa normalnim krvnim pritiskom (a) i disfunkcija endotela kod obolelih od hipertenzije (b)**

www.pruthvimultispecialist.com

- 5. Metabolizam kalcijuma.** Joni kalcijuma ( $\text{Ca}^{2+}$ ) su značajni intraćelijski medijatori kontrakcije glatkomišićnih ćelija, kao i inotropne i hronotropne funkcije srca.  $\text{Ca}^{2+}$  ulaze u glatkomišićne ćelije krvnog suda, kardiomiocite i ćelije predvodnika srčanog ritma preko energetski-zavisnih kalcijumovih kanala L i T-tipa.<sup>71</sup> U glatkomišićnim ćelijama krvnog suda, energetski-zavisan kanal L-tipa (dugodelijući, sporoaktivirajući) dozvoljava ulazak  $\text{Ca}^{2+}$  u višku radi inicijacije kontrakcije preko oslobađanja kalcijum-indukovanog intraćelijskog  $\text{Ca}^{2+}$  iz retikuluma sarkoplazme. Osim ovog dejstva, povećanje intraćelijskog  $\text{Ca}^{2+}$  ima efekat i na ubrzanje ateroskleroze.<sup>72</sup>

Mnoge studije su pokazale da smanjenje sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska smanjuje ukupni kardiovaskularni rizik. Istovremeno, preterano snižavanje dijastolnog krvnog pritiska može da ima upravo suprotne posledice na srce. Međutim snižavanje sistolnog krvnog pritiska poboljšava srčanu funkciju, najverovatnije preko redukcije srčanog opterećenja i poboljšanja ravnoteže kiseonika u miokardu. Sa druge strane, moguće je da snižavanje dijastolnog krvnog pritiska poboljšava kardiovaskularni ishod samo u slučajevima kada se koronarna cirkulacija održava iznad donjeg limita koronarne regulacije.

### 1.5.3. Dislipidemija

Dislipidemija je naziv za poremećenu koncentraciju lipoproteina u krvi. Lipidi (holesterol, trigliceridi) u krvi čine kompleks sa proteinima (lipoproteini), kako bi bili rastvorljivi u vodi i kako bi se mogli prenositi krvnim sudovima. Najčešća vrsta poremećaju su hiperlipoproteinemije, stanja povećane koncentracije lipoproteina u krvi, a ređe se javljaju hipolipoproteinemije, stanja snižene koncentracije lipida u krvi. Metabolizam lipida može biti poremećen na više načina, vodeći ka promenama u funkciji ili nivou lipoproteina plazme što samo po sebi ili interakcijom sa drugim faktorima kardiovaskularnog rizika utiče na razvoj ateroskleroze. Pojam dislipidemija pokriva širok spektar abnormalnosti lipida. Hiperlipoproteinemije, stanja povećane koncentracije lipoproteina u krvi, delimo na primarne (nasledne) ili sekundarne (stečene). Hiperlipoproteinemija može biti i idiopatska (nepoznatog uzroka).

U plazmi je prisutno više vrsta lipoproteina (tabela 1.4) koji se na osnovu pokretljivosti u električnom polju (elektroforeza) kao i prema gustini i sastavu proteinskog dela (nabrojano od većih molekula manje gustine do manjih molekula veće gustine) dele na:

- a) hilomikrone, koji prenose trigliceride (mast) iz creva do jetre, do skeletnih mišića i do masnog tkiva;
- b) lipoproteine veoma male gustine (VLDL – very low density lipoproteins), koji prenose novosintetisane trigliceride iz jetre u masno tkivo;
- c) lipoproteine intermedijarne gustine (IDL – intermediate density lipoproteins), koji su faza između VLDL i LDL; obično se ne detektuju u krvi;
- d) lipoproteine male gustine (LDL – low density lipoproteins), koji prenose holesterol iz jetre do ćelija u telu; često se nazivaju i „loš holesterol”. Vrste LDL-a su:
  - Large buoyant LDL (Ib LDL) čestice
  - Small dense LDL (sd LDL) čestice
  - Lipoprotein(a) je lipoproteinska čestica određenog fenotipa;
- e) lipoproteine velike gustine (HDL – high density lipoproteins), koji sakupljaju holesterol iz ćelija u telu do jetre; često se nazivaju „dobar holesterol”.

Gustina g/mL	Vrsta	Veličina (nm)	%proteina	%holeste- rola	%fosfolipida	%triglicerola i estara holesterola
>1,063	HDL	5-15	33	30	29	4
1,019-1,063	LDL	18-28	25	50	21	8
1,006-1,019	IDL	25-50	18	29	22	31
0,95-1,006	VLDL	30-80	10	22	18	50
<0,95	Hilomikroni	100-1000	<2	8	7	84

**Tabela 1.4. Podela lipoproteina prema gustini i veličini molekule<sup>73</sup>**

Jednu od najranijih podela primarnih (naslednih) hiperlipidemija koja je bazirana na pokretljivosti lipoproteina na elektroforezi ili tokom ultracentrifugiranja napravio je Donald Fredrickson (1924–2002). Fredrickson-ova klasifikacija hiperlipidemija napravljena je 1965.

godine a nju je kasnije usvojila i Svetska zdravstvena organizacija.<sup>74</sup> Ova klasifikacija ne uzima u obzir direktne vrednosti HDL-a kao ni pojedine gene koji bi mogli biti odgovorni za neka od navedenih stanja.

Prema Fredrickson-ovoj klasifikaciji, lipoproteini se dele na sledeće tipove/podtipove (tabela 1.5):

- a) **tip I** – povišena količina hilomikrona:
  - podtip a, Buerger-Gruetz-ov sindrom ili porodični nedostatak enzima lipoproteinske lipaze;
  - podtip b, porodična deficijencija apoproteina C2 (ApoC2);
  - podtip c, poremećaj inhibitora enzima lipoprotein lipaze u krvi;
- b) **tip II** – povišena količina LDL-a u podtipu a, odnosno LDL-a i VLDL-a u podtipu b:
  - podtip a, porodična hiperholesterolemija;
  - podtip b, porodična kombinovana hiperlipidemija;
- c) **tip III** (porodična disbetalipoproteinemija) – povišena količina IDL-a;
- d) **tip IV** (porodična hipertrigliceridemija) – povišena količina VLDL-a;
- e) **tip V** – povišena količina VLDL-a i hilomikrona.

Tip	Sinonim	Defekt	Povišen lipoprotein	Simptomi	Terapija	Izgled seruma	Prevalenca
Tip I	a Buerger-Gruetz ili porodična hiperhilomikronemija	↓ lipo-protein lipaze (LPL)	hilomikroni	bol u stomaku (pankreatitis), lipemija retine, ksantomi, hepatosplenomegalija	dijeta	zamućen vrh	1/1.000.000
	b Porodični nedostatak ApoC2	izmenjen ApoC2					
	c	LPL inhibitori u krvi					
Tip II	a Porodična hiperholesterolemija	↓ LDL receptora	LDL	ksantelazme, arcus senillis	niacin, statini	bistar	1/500 za heterozigote
	b Porodična kombinovana hiperlipidemija	↓ LDL receptora i ↑ ApoB	LDL VLDL		niacin, statini, fibrati	bistar	1/100
Tip III	Porodična disbetalipoproteinemija	poremećaj sinteze ApoE2	IDL	ksantomi	statini, fibrati	mutan	1/10.000
Tip IV	Porodična hipertrigliceridemija	↑ produkcije i ↓ eliminacije VLDL	VLDL	pankreatitis, ↑ Tgl	niacin, statini, fibrati	mutan	1/100
Tip V		↑ produkcije VLDL i ↓ LPL	VLDL hilomikroni		niacin, fibrati	zamućen vrh, mutno dno	

Tabela 1.5. Fredrickson-ova klasifikacija primarnih hiperlipidemija



Sekundarne (stečene) hiperlipidemije uzrokovane su drugim bolestima. Najčešći uzroci su diabetes mellitus, upotreba lekova, hipotireoidizam i bubrežna insuficijencija.

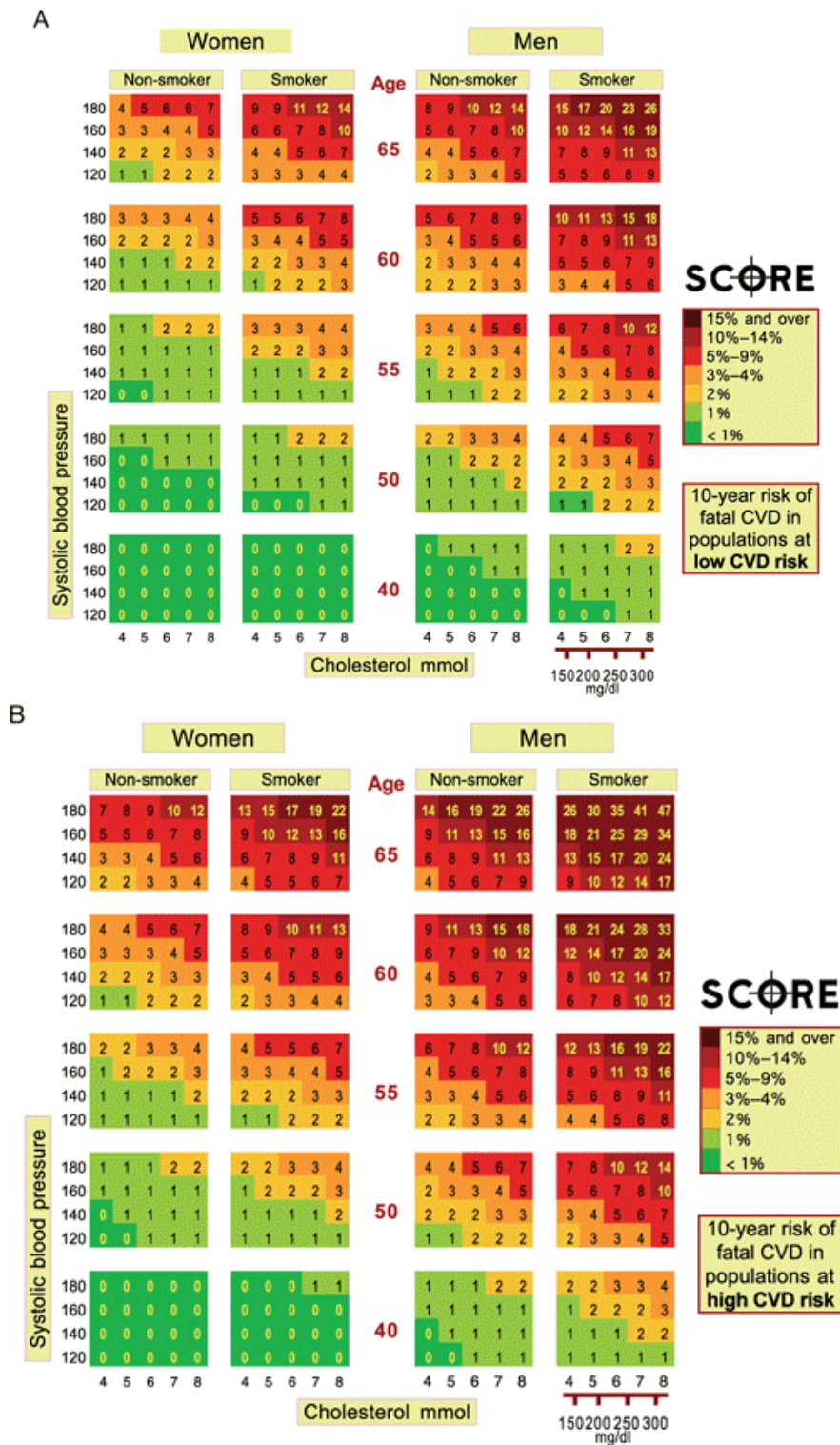
Lipidni profil obuhvata određivanje vrednosti ukupnog holesterola, LDL-a, HDL-a i vrednosti triglicerida. Povišen nivo ukupnog holesterola i LDL-a često je povezan sa povišenim rizikom za nastanak koronarne arterijske bolesti. Vrednosti ukupnog holesterola i LDL-a mogu biti modifikovane promenom načina života, pa se smanjenjem vrednosti ukupnog holesterola i LDL-a može prevenirati ili odložiti razvoj oboljenja koronarnih arterija. Osim povišenih vrednosti ukupnog holesterola i LDL-a, i drugi oblici dislipidemije mogu biti predispozicija za razvoj koronarne arterijske bolesti, naročito sledeća kombinacija: porast VLDL-a, umereni porast triglicerida, povećanje LDL-a i smanjenje koncentracije HDL-a.

Kardiovaskularni rizik ili rizik od nastanka bolesti koronarnih arterija može se definisati kao verovatnoća da neka osoba razvije aterosklerozom uzrokovan kardiovaskularni događaj u određenom vremenskom periodu. Svi sadašnji vodiči (guidelines) kliničke prakse u prevenciji koronarne arterijske bolesti preporučuju procenu ukupnog (totalnog) koronarnog ili kardiovaskularnog rizika, zbog toga što je, kod većine ljudi, ateroskleroza proizvod većeg broja faktora. Danas postoji veliki broj sistema za procenu rizika, ali su najviše upotrebljavani Framingham-ov ili SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) sistemi.<sup>75,76</sup> U praksi, većina sistema za procenu rizika daju slične rezultate ukoliko se primene na populaciju sličnih karakteristika onoj koja je poslužila za uzorak a mogu se ponovo rekalibrisati kako bi se primenili na neku drugu populaciju.<sup>77,78</sup> Udruženi evropski vodiči (Joint European Guidelines) o prevenciji koronarne arterijske bolesti u kliničkoj praksi preporučuju upotrebu SCORE sistema zato što je baziran na velikom reprezentativnom evropskom uzorku podataka.<sup>79</sup> SCORE tablice rizika namenjene su za procenu rizika naizgled zdrave osobe bez znakova kliničke ili prekliničke bolesti. Pacijenti koji su imali klinički događaj, kao na primer akutni koronarni sindrom ili cerebrovaskularni inzult, imaju visok rizik za budući događaj i automatski se kvalifikuju u grupu intenzivne evaluacije faktora rizika.

Shodno tome, definisani su principi za procenu rizika:<sup>79</sup>

- a) Pod veoma visokim ili visokim totalnim kardiovaskularnim rizikom (uz neophodan aktivan menadžment svih faktora rizika) su osobe koje imaju:
  - poznatu kardiovaskularnu bolest
  - DM tip 2 ili DM tip 1 sa mikroalbuminurijom
  - vrlo visok nivo nekog pojedinačnog faktora rizika
  - hroničnu bubrežnu insuficijenciju;
- b) Kod ostalih, za procenu totalnog kardiovaskularnog rizika koriste se SCORE sistemi, s obzirom na to da mnogi ljudi imaju više faktora rizika koji, u kombinaciji, mogu rezultirati neočekivano visokim totalnim kardiovaskularnim rizikom.

SCORE sistem procenjuje 10-godišnji rizik za pojavu fatalnog aterosklerotskog događaja, bilo da je u pitanju infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult ili neki drugi događaj vezan za okluzivnu arterijsku bolest. Procene rizika napravljene su u vidu tabela visokog i niskog rizika u regionima Evrope (slika 1.14).



**Slika 1.14. SCORE tablice: 10-godišnji rizik od fatalnog kardiovaskularnog događaja u populaciji niskog (A) i visokog (B) rizika bazirano na sledećim faktorima rizika: starost, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak, ukupni holesterol**

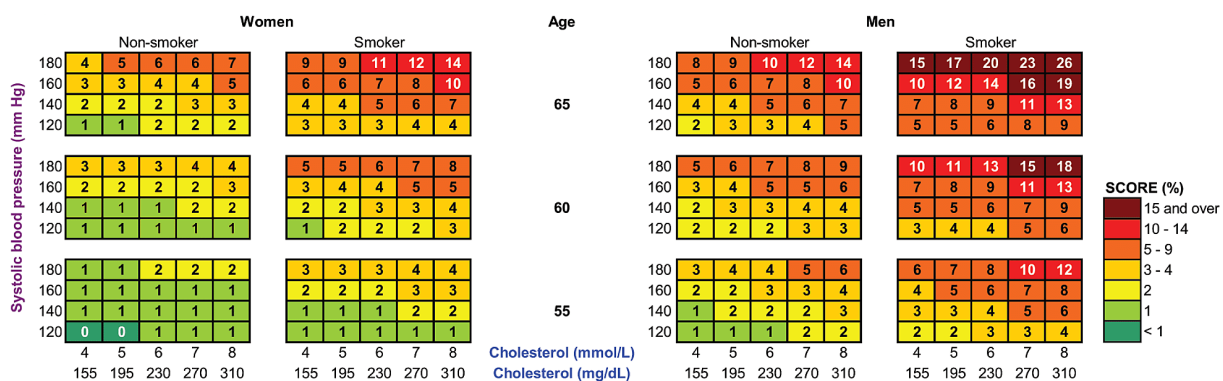
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769–818

Kliničari često traže da se rizik od fatalnog odnosno nefatalnog događaja na neki način kvantifikuje. Prema SCORE sistem tabeli, totalni kardiovaskularni rizik je oko tri puta veći od rizika fatalnog kardiovaskularnog događaja kod muškaraca, pa tako vrednost SCORE rizika od

5% može da postane totalni kardiovaskularni rizik od 15% (fatalni plus nefatalni); navedeno povećanje rizika je neznatno veće kod žena odnosno neznatno manje kod osoba starijeg životnog doba.

Takođe postoji potreba za definisanjem praga vrednosti preko koje je neka intervencija/terapija indikovana, što je u velikoj meri problematično jer se rizik može definisati kao neprekidni niz događaja i ne postoji prag vrednosti pri kojoj je, na primer, lek automatski indikovani. Ova konstatacija važi za sve kontinuirane faktore rizika kao što su vrednosti holesterola u krvi ili sistolnog krvnog pritiska.

Poseban problem predstavlja populacija mladih ljudi kod kojih postoje visoke vrednosti faktora rizika: nizak apsolutni rizik može prikriti veoma visok relativni rizik koji zahteva hitne promene životnih navika. Iz tog razloga, tablice relativnog rizika dodaju se tablicama apsolutnog rizika (slika 1.15).



**Slika 1.15. SCORE tablice relativnog rizika: rizik iznosi 1 za mušku osobu u donjem levom uglu (nepušač, vrednost holesterola 4 mmol/l i sistolnog krvnog pritiska 120 mmHg) dok muška osoba uzrasta do 55 godina, pušač, u gornjem desnom uglu ima 12 puta veći rizik od osobe u donjem levom uglu**

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818

Problematična je i populacija osoba starijeg životnog doba, pa tako velika većina muškaraca iz ove grupe ima procenjen visok rizik za razvoj kardiovaskularnog događaja (preko 5–10%) bazirano samo na polu i životnom dobu, čak i u slučajevima kada su faktori rizika relativno niski. Ovo može rezultirati preteranom upotrebom lekova kod osoba starijeg životnog doba, na šta kliničarima treba posebno skrenuti pažnju.

Prema nomenklaturi iz 2007. godine svi kod kojih je rizik od kardiovaskularnog smrtnog događaja  $\geq 5\%$ , su pod povišenim rizikom.<sup>79</sup>

U odnosu na izračunati 10-godišnji totalni kardiovaskularni rizik prema SCORE tablicama, formirani su stepeni totalnog kardiovaskularnog rizika:

### 1. Veoma visoki rizik

osobe koje imaju nešto od navedenog:

- Dokumentovanu kardiovaskularnu bolest invazivnim ili neinvazivnim ispitivanjem (koronarna angiografija, scintigrafija miokarda, stres

ehokardiografija), prethodni infarkt miokarda, koronarnu revaskularizaciju (PTCA, koronarni arterijski bajpas graft);

- Oboleli od DM tip 2, ili oboleli od DM tip 1 sa oštećenjem ciljnih organa (mikroalbuminurija);
- Oboleli od umerene do teške hronične bubrežne insuficijencije (glomerularna filtracija < 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>);
- 10-godišnji SCORE rizik ≥ 10%.

## 2. Visoki rizik

osobe koje imaju nešto od navedenog:

- Značajno povišene vrednosti pojedinačnog faktora rizika, npr. familijarna dislipidemija ili teška hipertenzija;
- 10-godišnji SCORE rizik ≥ 5% i < 10%.

## 3. Umereni rizik

- 10-godišnji SCORE rizik ≥ 1% i < 5%.

## 4. Niski rizik

- 10-godišnji SCORE rizik < 1%.

### 1.5.4. Gojaznost

Gojaznost (latinski *obesitas* – jedar, punačak) je hronično stanje koje se karakteriše prekomernim uvećanjem masnih depoa. Kod ljudi je gojaznost češće uzrokovana stilom života a ređe metaboličkim poremećajima.<sup>80</sup> Gojaznost kod odraslih osoba definisana je vrednošću BMI (body mass index). BMI izražena kao telesna masa u kilogramima/visina u m<sup>2</sup> koristi se kao mera gojaznosti kod dece i kod odraslih.<sup>81</sup> Abdominalna gojaznost je udružena sa kardiovaskularnim i metaboličkim bolestima a može se proceniti merenjem obima struka (tabela 1.6).<sup>82</sup>

Poslednjih decenija XX veka gojaznost se prvenstveno smatrala estetskim problemom, a u nekim kulturama je bila sinonim idealne lepote, pa je čak predstavljala i znak pripadnosti društvenoj eliti. Razvojem tehnologije i stvaranjem društva u kojem je minimalizovana potreba za fizičkim radom, uz istovremeno izobilje relativno jeftine nezdrave hrane, stvoreni su uslovi za nastanak epidemije gojaznosti. Došlo je do dramatičnog porasta gojaznosti, naročito u Sjedinjenim Američkim Državama, gde je zabeležen i novi trend gojaznosti kod dece i adolescenata.<sup>83</sup> Ubrzo se ovaj trend proširio i na Evropu i druge razvijene zemlje. Gojaznost je, s obzirom na svoje razmere, postala ozbiljna hronična bolest uz povećani rizik od kardiovaskularnih oboljenja, dijabetesa i karcinoma, a koja će na duži rok društvo opteretiti velikim troškovima lečenja.<sup>84,85,86</sup> Gojaznost dovodi do značajnog povećanja morbiditeta i mortaliteta uz smanjenje kvaliteta života.<sup>87,88</sup> Direktni troškovi gojaznosti procenjuju se u Evropi na 2–8% ukupnih troškova zdravstvenih fondova.

Prema podacima istraživanja koje je objavilo IZZS (Inženjerstvo zaštite životne sredine) iz 2000. godine, više od polovine odraslog stanovništva Srbije (54%) ima problem prekomerne uhranjenosti (predgojaznost i gojaznost), pri čemu je 36,7% odraslih predgojazno, dok je

17,3% gojazno. Najveću ukupnu prevalencu (predgojaznost + gojaznost) ima Vojvodina (58,5%). Prosečna vrednost BMI u populaciji odraslog stanovništva Srbije je  $26 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$ , pri čemu je ova vrednost u ruralnim predelima nešto viša –  $26,3 \pm 4,93 \text{ kg/m}^2$  dok je u urbanim niža i iznosi  $25,8 \pm 4,61 \text{ kg/m}^2$ .

Kategorija uhranjenosti	BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	Rizik oboljevanja* relativna/normalna TM i obim struka	
		Muškarci, $\leq 102 \text{ cm}$ Žene, $\leq 88 \text{ cm}$	Muškarci, $> 102 \text{ cm}$ Žene, $> 88 \text{ cm}$
POTHRANJENOST	$< 18,5$	...	...
NORMALNA UHRANJENOST	18,5-24,9	...	...
PREKOMERNA UHRANJENOST	$\geq 25$		
• Predgojaznost	25-29,9	Povišen	Visok
• Gojaznost	$\geq 30$		
➤ Gojaznost I stepena	30-34,9	Visok	Veoma visok
➤ Gojaznost II stepena	35-39,9	Veoma visok	Veoma visok
➤ Gojaznost III stepena	$\geq 40$	Ekstremno visok	Ekstremno visok
*Rizik oboljevanja od dijabetesa tip 2, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti			
Iz: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: National Institutes of Health.			

**Tabela 1.6. Klasifikacija predgojaznosti i gojaznosti prema procentima telesne masnoće, BMI, obimu struka i rizikom za oboljevanje**

Posledice odnosno komplikacije gojaznosti su mnogobrojne, a mogu se podeliti u nekoliko grupa poremećaja:

1) *Metaboličko-hormonalne komplikacije*

- Metabolički sindrom:
  - Dijabetes melitus tip 2
  - Insulinska rezistencija
  - Dislipoproteinemija
  - Hipertenzija
- Poremećaji u nivou hormona i cirkulišućih faktora:
  - Citokina
  - Ghrelina
  - Hormona rasta
  - Hipotalamo-hipofizna-adrenalna osovina
  - Leptin
  - Renin-angiotenzin sistem

2) *Bolesti organskih sistema*

- Bolesti kardiovaskularnog sistema:
  - Cerebrovaskularna bolest
  - Kongestivna srčana insuficijencija
  - Ishemijska bolest srca
  - Arterijska hipertenzija
  - Tromboembolijske komplikacije
- Bolesti respiratornog sistema:
  - Hipoventilacioni sindrom
  - Sleep apnea sindrom
- Bolesti gastrointestinalnog trakta
  - Holelitijaza
  - Masna infiltracija jetre
- Poremećaji reproduktivnog sistema
  - Hormonalne komplikacije kod muškaraca i žena
  - Obstetričke komplikacije
- Nervni sistem
  - Adipositas dolorosa
- Disfunkcija imunološkog sistema
- Bolesti kože

### 3) *Maligne bolesti*

- Karcinom dojke
- Karcinom debelog creva
- Karcinom ovarijuma, endometrijuma
- Karcinom žučne kesice
- Karcinom bubrega
- Karcinom prostate

### 4) *Mehaničke komplikacije*

- Artroze
- Porast intraabdominalnog pritiska i podizanje dijafragme
- Lumbalni sindrom

### 5) *Hirurške komplikacije*

- Perioperativni rizik: anesteziološke komplikacije
- Komplikacije od strane rane
- Incizione hernije

### 6) *Psihosocijalne komplikacije*

- Psihosocijalni stres
- Povećan rizik invaliditeta
- Komplikacije na radnom mestu (izostanci, teže zapošljavanje, manje zarade).

Razvoj ateroskleroze počinje u ranom detinjstvu (5–10 godina) stvaranjem depozita estara holesterola u makrofazima intima većih mišićnih arterija.<sup>89,90</sup> Merenjem zadebljanja intime (IMT – intimal medial thickness) koje služi kao marker generalizovane ateroskleroze, mogu se

identifikovati osobe povećanog rizika za razvoj koronarne bolesti srca.<sup>91,92</sup> IMT karotida kod odraslih povezana je sa gojaznošću i drugim faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnog oboljenja.<sup>93,94</sup> Korelacijom vrednosti IMT-a karotida kod osoba uzrasta 35 godina sa BMI vrednostima izmerenim tokom života, dobijena je povezanost karotidnog IMT-a samo među gojaznim odraslim osobama.<sup>95</sup> Ovaj podatak naglašava negativan, kumulativan efekat gojaznosti dečijeg doba koja perzistira i u odraslom dobu.

Starenjem osobe, menja se kompleksnost aterosklerotske lezije. Kod odraslih, gojaznost se često povezuje sa uznapredovalom aterosklerozom.<sup>96,97</sup> Podaci dobijeni postmortalno na osobama uzrasta 15–34 godine umrlih akcidentalno (ubistvo ili samoubistvo) otkrivaju da je stepen aterosklerotske lezije desne koronarne arterije (RCA) i abdominalne arterije zavistan od stepena gojaznosti umrle osobe.<sup>98,99,100,101</sup>

Prospektivne studije kao što su Framingham Heart Study, Manitoba Study i Harvard School Of Public Health Nurses Study, koje su pratile ispitanike u trajanju od 20 ili više godina, objavile su rezultate da je gojaznost nezavisan faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca.<sup>102,103,104,105</sup>

Abdominalna gojaznost je nezavisan faktor rizika smrtnosti kod muškaraca a najverovatnije i kod žena. U TRACE registru (Trandolapril Cardiac Evaluation) evidentirana je veća smrtnosti osoba sa abdominalnom gojaznošću za 23% u poređenju sa osobama koje nisu imale abdominalnu gojaznost. Isključivanje osoba obolelih od dijabetes melitusa ili hipertenzije iz multivarijantne analize nije uticalo na promenu rezultata istraživanja. Ovo govori u prilog činjenici da gojaznost utiče na povećanje smrtnosti nekim drugim mehanizmima, a ne samo indukcijom dijabetesa ili hipertenzije.<sup>106</sup>

Procena koronarne bolesti srca imidžing metodama kod gojaznih ima veoma važno mesto. Gojaznost može uticati na interpretaciju EKG-a, uzrokujući u većem procentu lažno pozitivne nalaze u pravcu infarkta inferiornog zida, nespecifičnih ST-T promena i sl. Zbog ove činjenice kao i zbog činjenice da gojazne osobe imaju ograničenja u izvođenju testa opterećenja (dispneja, ortopedske limitacije, dijastolna disfunkcija leve komore), druge imidžing metode su našle primenu u evaluaciji koronarne srčane bolesti kod gojaznih. U ove svrhe naročito veliki značaj ima perfuziona scintigrafija miokarda ili jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT – Single Photon Emission Computerized Tomography). Kod SPECT snimanja razvijena je korekcija atenuacije koja ima svrhu da smanji artefakte uzrokovane npr. dojnama. Međutim, kod gojaznih se često viđaju artefakti uzrokovani masnim tkivom, zbog čega SPECT ima svoje mesto u proceni koronarne arterijske bolesti u populaciji gojaznih.<sup>107,108,109</sup> Zbog umanjene sposobnosti fizičkog opterećenja, u ovim metodama prednost ima farmakološko opterećenje dipiridamolom.

Specifičnost SPECT-a je donekle veća za <sup>99m</sup>Tc (tehnecijumski) nego za <sup>201</sup>Tl (talijumski) sken zahvaljujući njegovoj većoj energiji (140 keV-a za <sup>99m</sup>Tc odnosno 70 keV-a za <sup>201</sup>Tl). Međutim, ukoliko se istovremeno ne primene adekvatna korekcija atenuacije i Gated studija (Gated – EKG-om vođena studija), kod oba izotopa nastaje isti problem interpretacije. Tako je zabeležena veća incidenca lažno pozitivnih nalaza u detekciji koronarne bolesti srca kod veoma gojaznih osoba.<sup>110,111</sup> Dodatna limitacija za SPECT je težinsko ograničenje stola za snimanje, zbog čega ova metoda nije primenljiva kod ekstremno gojaznih osoba. U poslednje

vreme, pojavilo se više studija koje se bave upotrebom kadmijum-cink-telurid SPECT scintigrafije (CZT-SPECT) kod veoma gojaznih osoba.<sup>112,113,114</sup> Schwartz sa saradnicima snimao je 21 veoma gojaznu osobu ( $BMI \geq 40 \text{ mg/m}^2$ ) i objavio da je kvalitet snimaka kod ovakvih pacijenata bio odličan, naglašavajući potrebnim upotrebu paralelnih kolimatora u protokolu snimanja.<sup>113</sup> Za razliku od njih, Fiechter sa saradnicima, u protokolu CZT-SPECT PSM koristeći pinhole kolimatore kod čak 81% veoma gojaznih pacijenata dobija nezadovoljavajuće snimke za interpretaciju.<sup>112</sup> Gimelli i saradnici, slično rezultatima Schwartz-a, na uzorku od 148 gojaznih osoba prosečnog  $BMI 39 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ , objavljuje da je kod svih pacijenata kvalitet snimaka bio ocenjen kao veoma dobar ili odličan.<sup>114</sup>

Kod ekstremno gojaznih osoba, u detekciji koronarne arterijske bolesti koristi se transezofagealna dobutamin stres ehokardiografija koja kombinuje prednosti farmakološkog opterećenja sa odličnim imidžingom srca. Ova metoda je bezbedna i predstavlja odličnu alternativu kateterizaciji kod ekstremno gojaznih osoba.<sup>115</sup>

### 1.5.5. Pušenje cigareta

Pušenje je način konzumiranja duvana uzetog u obliku cigara (umotanih u list duvana), cigareta (malenih cigara umotanih u papir), cigarilosa, ili pomoću lule. Drugi oblik konzumacije duvana je žvakanje i šmrkanje. S obzirom na to da duvan u sebi sadrži otrovne alkaloide, kao što je nikotin ili katran nastao prilikom pušenja, pušenje je opasna navika po zdravlje ljudi sa značajnim štetnim efektom na respiratorni i kardiovaskularni sistem organa. Pušenje je glavni faktor rizika za razvoj karcinoma pluća, grkljana, nazofarinksa, usne šupljine, jednjaka, mokraćne bešike, pankreasa, cerviksa, a i neki oblici leukemije se dovode u vezu sa ovom štetnom navikom. Osim malignih bolesti, pušenje cigareta dovodi i do bolesti perifernih krvnih sudova. Duvanski dim jednako je štetan bilo da se radi o aktivnom ili pasivnom pušaču. Kod astmatičnih bolesnika pasivno pušenje izaziva nelagodu, pa čak i astmatični napad, a kod odojčadi i male dece dovodi do učestalijeg bronhitisa, upale pluća, astme, smanjenja plućne funkcije kao i akutne odnosno hronične infekcije srednjeg uha. Sindrom iznenadne smrti odojčeta je češći kod beba izloženih duvanskom dimu.

Čak 30% smrtnosti od koronarne srčane bolesti na godišnjem nivou dovodi se u vezu sa pušenjem cigareta, sa značajnom vezom doze odnosno broja popušanih cigareta.<sup>116</sup> Pušenje cigareta povećava rizik od ishemijskog šloga za 50%, a istovremeno u sinergiji sa drugim faktorima rizika značajno povećava rizik od koronarne srčane bolesti.<sup>117,118</sup>

Nakon popušene cigarete, hemikalije unutar duvanskog dima, naročito nikotin i ugljen-monoksid, oštećuju kardiovaskularni sistem. Nikotin dovodi do kratkotrajnih i dugotrajnih promena poput povećanja arterijskog pritiska, povećanja otkucaja srca i povećanja koronarnog protoka. Ugljen-monoksid se vezuje za hemoglobin sprečavajući da dovoljna količina kiseonika dopre do ćelija, tkiva i najvažnije do srca – čime se srčani rad dovodi u rizik. Vezujući se za hemoglobin, koji u normalnim uslovima prenosi kiseonik, smanjuje se količina kiseonika koja se doprema do srca. U takvim uslovima srce mora pojačano da radi kako bi se obezbedio dotok dovoljne količine kiseonika u srce i ostatak tela. Ugljen-monoksid u krvi ostaje oko 6 časova. Kod nekih pušača, i do polovine hemoglobina može biti zauzeto ugljen-monoksidom umesto kiseonikom. Istovremeno, efekti pušenja odražavaju se i na nivou

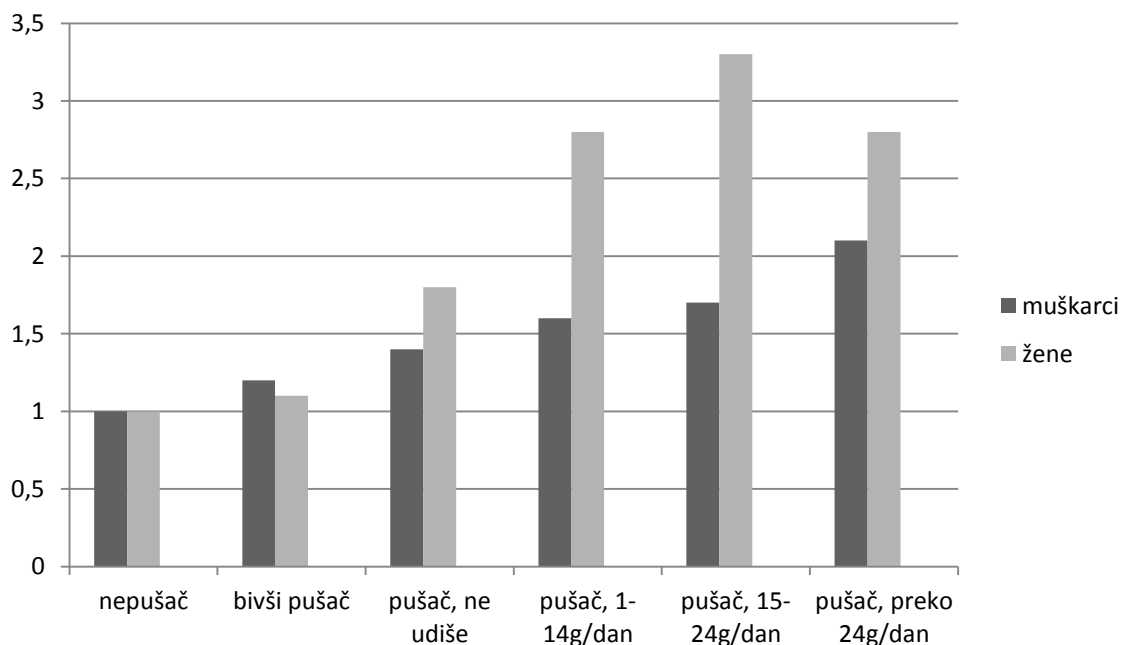


krvnih sudova omogućavajući holesterolu da se lakše taloži u njima čime se ubrzava proces ateroskleroze. Opisani proces dalje dodatno uzrokuje povećanje krvnog pritiska.<sup>127,128</sup>

Brojni su procesi kojima duvanski dim i otrovne hemikalije u njemu uzrokuju formiranje plaka u zidu arterija i time ubrzavaju razvoj ateroskleroze:

- Interferiše sa normalnom funkcijom arterije
- Uzrokuje inflamaciju unutrašnje intime zida arterije
- Povećava nivo triglicerida u krvi i LDL holesterola
- Smanjuje nivo HDL holesterola u krvi
- Povećava broj slobodnih radikala koje dalje oštećuju ćelije u telu
- Ubrzava se tromboza preko:
  - a) menjanja funkcije trombocita čineći ih podložnim formiranju tromba;
  - b) menjanje funkcije faktora koji utiču na formiranje tromba, čime se nastali tromb otežano rastvara.

Brojne studije pokazuju da bivši pušači imaju manju smrtnost od koronarne srčane bolesti u poređenju sa kontinuiranim pušačima.<sup>119</sup> Ovaj pad smrtnosti beleži se relativno brzo nakon prestanka pušenja, a što je interval od poslednje popušene cigarete veći to je smrtnost od koronarne srčane bolesti kao i od šloga manja.<sup>120,121,122</sup> Pozitivni efekti prestanka pušenja zapažaju se čak i kod onih koji su tokom pušenja cigareta već razvili simptome ili bolesti koje se dovode u vezu sa pušenjem. Pa tako osobe koje boluju od koronarne arterijske bolesti ili su prebolele infarkt miokarda, ukoliko odmah nakon srčanog događaja prestanu sa pušenjem, imaju 50% manji rizik za razvoj reinfarkta ili iznenadne srčane smrti (grafikon 1.2).<sup>123,124</sup>



**Grafikon 1.2. Relativni rizik za razvoj infarkta miokarda u odnosu na pušačku naviku na uzorku od 11.472 žena i 13.191 muškaraca. Rizik od IM je 3 puta veći kod muškaraca i 6 puta veći kod žena pušača u odnosu na nepušače**

Ian Matthew Abeyta, 2012

Istovremeno su osobe koje su već obolele od neke bolesti koja se dovodi u vezu sa pušenjem cigareta veoma motivisane da prestanu sa pušenjem, pa se u 50% hospitalizovanih pacijenata beleži dugotrajan prekid pušenja (preko 1 godine).<sup>125,126</sup>

## 1.6. Konvencionalne metode u dijagnostici bolesti koronarnih arterija

### 1.6.1. Ergometrijski test opterećenja

Ergometrijski test opterećenja je skrining test koji se koristi u cilju testiranja efekata fiziološkog stresa na srce. Test je neinvazivna i jeftina metoda koja omogućava ispoljavanje kardiovaskularnih poremećaja koji se u mirovanju ne mogu detektovati.<sup>129,130</sup>

Tokom opterećenja povećava se protok krvi kroz koronarne arterije kako bi se zadovoljila povećana potreba srca za kiseonikom. Bilo koji uzrok koji dovodi do smanjenja koronarnog protoka krvi može rezultovati elektrokardiografskim promenama koje se tokom testa beleže. Ergometrijski test opterećenja je važna prognostička metoda u proceni pacijenata sa suspektom ili poznatom koronarnom bolešću.<sup>129,130</sup>

Dijagnostička tačnost testa opterećenja varira u zavisnosti od karakteristika ispitivane populacije. Meta analiza više studija pokazuje da se senzitivnost ergometrijskog testa kreće 50–68% a specifičnost 74–90% u detekciji koronarne arterijske bolesti.<sup>131</sup> Klinička vrednost testa je njegova velika specifičnost. Senzitivnost mu raste kod pacijenata koji imaju trosudovnu bolest a smanjuje se kod pacijenata sa jednosudovnom koronarnom bolešću. Neke studije pokazuju poboljšanje senzitivnosti testa ako se koriste tri desna prekordijalna odvoda uz konvencionalni 12-kanalni EKG.<sup>132</sup>

Test opterećenja se izvodi na pokretnoj traci prema unapred utvrđenim protokolima, od kojih je najčešći Bruce-ov protokol, koji se sastoji od 4 stadijuma progresivnog i doziranog opterećenja.<sup>129,130,131</sup> Cilj testa je da se postigne određena vrednost srčane frekvence koja je definisana za svakog pacijenta pojedinačno. Po dostizanju ciljnih vrednosti srčane frekvence, test se tumači kao uredan, ili kao pozitivan (često praćen bolovima u grudima tokom testa, promenama na EKG-u, poremećajima srčanog ritma itd). U današnje vreme, kada je to potrebno (procena stanja kondicije, funkcije pluća), test se može dopuniti i modulom za spirometriju i tako istovremeno procenjivati funkcija pluća i funkcija srca. Ovakvi testovi se uglavnom odnose na ljude koji se bave sportom ili planiraju intenzivnije fizičke aktivnosti.

Test opterećenja može se izvoditi i na biciklu, što je često jeftinije i komotnije za merenje vrednosti krvnog pritiska i EKG-a. Međutim, važna limitacija ovakvog opterećenja je česta nelagodnost ili zamor mišića kvadricepsa.<sup>129,130</sup>

Ergometrijski test opterećenja je relativno bezbedna metoda, mada postoje studije koje prijavljuju stopu komplikacija od 3,5 za infarkt miokarda, 48 ozbiljnih aritmija kao i smrtnost 0,5–1 na 10.000.<sup>133,134</sup>

Priprema za test podrazumeva da pacijent ne jede i ne puši cigarete najmanje 2–3 h pred test, da dođe u odgovarajućoj odeći i prekine uzimanje beta-blokatora, kalcijum antagonista, dipiridamola ili digoksina, naravno uz konsultaciju nadležnog lekara. U kliničkoj praksi

pacijenti retko postignu 21 minut, koliko ukupno traje Bruce-ov protokol. Test se prekida kada se dostignu dijagnostički kriterijumi ili kada simptomi i znaci ispitanika zahtevaju prekid testa.

### 1.6.2. Stres-ehokardiografija

Dobutamin stres-ehokardiografija (DSE) je tokom poslednjih godina postao široko rasprostranjeni rutinski neinvazivni test u evaluaciji pacijenata sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest. DSE je počela da se primenjuje krajem 1980-tih godina.<sup>135</sup> Princip testa zasniva se na činjenici da kada se miokard izloži farmakološkom opterećenju sa dobutaminom, razvija se ishemija kod pacijenata sa signifikantnom stenozom koronarnih arterija, koja se manifestuje regionalnim poremećajem kretanja srčanog zida (WMA – wall motion abnormalities) pojedinih segmenata leve komore.<sup>136</sup>

U poređenju sa ergometrijskim testom, DSE je efikasnija metoda a pokazala se posebno značajnom kod pacijenata koji ne mogu da se optereće ergometrijskim testom ili gde ergometrijski test ima nisku dijagnostičku vrednost.

Indikacije za DSE su:

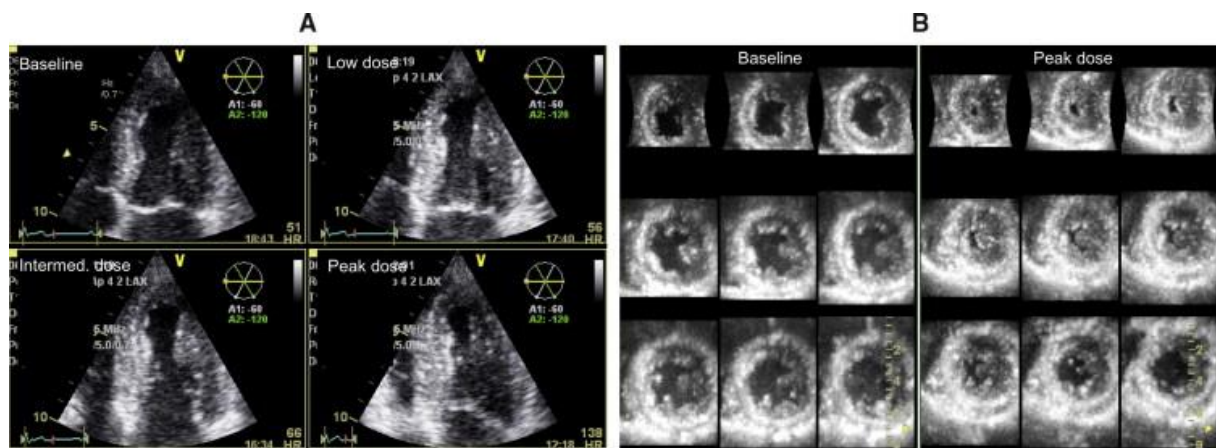
- nedijagnostički ergometrijski test
- ukoliko pacijent nije u stanju da uradi ergometrijski test
- ortopedske ili neurološke limitacije
- periferna vaskularna bolest
- hipertrofija LK
- žene kod kojih postoji velika verovatnoća postojanja koronarne bolesti
- procena rizika pre velike hirurške intervencije
- LBBB (left bundle branch block ili blok leve grane)
- WPW Sy (Wolff-Parkinson-White sindrom)
- terapija Digitalisom
- procena rizika posle infarkta miokarda
- praćenje pacijenata posle hirurške revaskularizacije
- dilatativna kardiomiopatija.

Kontraindikacije za izvođenje DSE uključuju signifikantnu stenozu aorte, hipertrofičnu obstruktivnu kardiomiopatiju, nekontrolisane atrijalne fibrilacije, ozbiljne ventrikularne aritmije i stanje hipokalemije.

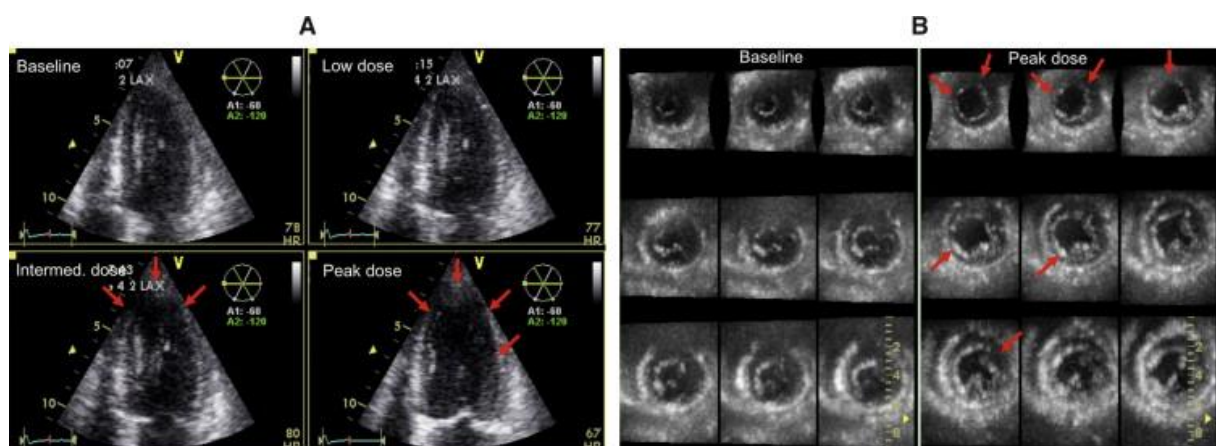
Protokol snimanja podrazumeva intravensku aplikaciju dobutamina u dozi od 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , uz dodatak atropina do 1 mg.<sup>137</sup> Dobutamin je sintetski kateholamin sa poluživotom od svega 2–3 minute usled brzog metabolisanja u inaktivne metabolite u jetri. Ima jaku aktivnost na  $\beta_1$  receptore i umerenu na  $\beta_2$  i  $\alpha_1$  receptore. Tokom apikacije, dolazi do povećanja srčane frekvence (stimulacija  $\beta_1$  receptora) a ukoliko ovo povećanje izostane, dodaje se doza atropina sve do postizanja 85% od maksimalne srčane frekvence.

U analizi snimaka, leva komora je prema preporukama Američkog udruženja ehokardiografije (ASE – American Society of Echocardiography) podeljena na 16 segmenata.<sup>137</sup> Prikazivanje na ekranu u tzv. „quad” formatu (istovremeno: slika na ekranu leve komore u restu, slika pri aplikovanoj maloj dozi dobutamina, zatim slika posle aplikacije veće doze dobutamina a poslednja slika predstavlja sliku leve komore u fazi oporavka) omogućuje lakšu analizu snimaka (slika 1.16. i 1.17).

Tokom testa, mogu da se jave tegobe u vidu mučnine, glavobolje, osećaja anksioznosti i sl. koje najčešće ne zahtevaju prekidanje testa. Razlog za prekid DSE obično je ozbiljna hipotenzija koja se javlja u 5–37% pacijenata.



**Slika 1.16.** Quad-ekran i split-ekran kod pacijenta sa urednom funkcijom LK. A: gore levo snimak u mirovanju, gore desno snimak u maloj dozi dobutaminske infuzije, dole levo u većoj dozi i dole desno u maksimalnoj dobutaminskoj infuziji. B: prikaz preseka leve komore po kratkoj osi; sa leve strane u mirovanju a sa desne tokom maksimalne doze dobutamina (uočava se smanjenje šupljine LK). Hidetoshi Yoshitani, J of the Am Soc of Echocard 2009;22(5):437-42



**Slika 1.17.** Quad-ekran i split-ekran kod pacijenta sa abnormalnom funkcijom leve komore. A: pri maloj dozi dobutamina uočava se normalna kontrakcija interventrikularnog septuma i lateralnog zida LK. Međutim, pri aplikaciji veće i maksimalne doze dobutamina uočavaju se abnormalnosti u pokretima apeksa i lateralnog zida LK. B: u većoj dozi uočavaju se abnormalnosti pokreta apeksa,

*inferoseptalnog lateralnog zida (strelice). Prisutna je dilatacija šupljine LK tokom maksimalne doze dobutamina.* Hidetoshi Yoshitani, J of the Am Soc of Echocard 2009;22(5):437-42

### 1.6.3. Kateterizacija srca

Prva kateterizacija na živom ljudskom srcu izvedena je 1929. godine kada je Werner Forßmann (nemački lekar, 1904–1979) izveo proceduru na samom sebi, koristeći levu anterokubitalnu venu za pristup venskom sistemu i desnoj komori.<sup>138,139</sup> Tehnika se vremenom usavršavala da bi je u današnjem obliku predstavili Judkins i Amplatz usavršavanjem katetera.<sup>140</sup> Danas je kateterizacija srca zlatni standard u evaluaciji srčane hemodinamike.

Selektivna koronarna angiografija je najpreciznija metoda u proceni anatomije i stenozе koronarnih arterija, obezbeđujući dovoljne informacije za izvođenje koronarne revaskularizacije, naročito onda kada se neinvazivnim tehnikama ove informacije ne mogu obezbediti.<sup>141</sup>

Prema vodiču koji su objavili Američki Koledž kardiologije i Američko udruženje za srce 1999. godine (ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart association), indikacije za koronarnu angiografiju su sledeće:

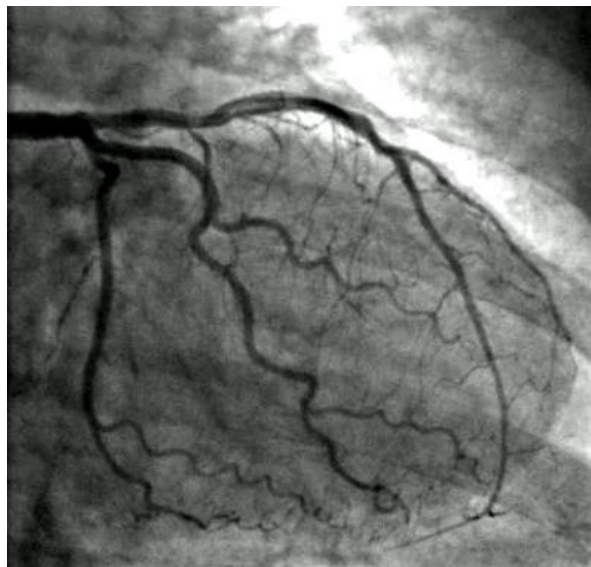
- stabilna angina sa pozitivnim nalazom neinvazivnog testiranja
- stabilna angina koja ne reaguje na medikamentnu terapiju
- nestabilna angina uprkos optimalnom medikamentnom tretmanu
- akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta
- infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta
- angina nastala posle koronarne revaskularizacije
- preoperativna evaluacija sa pozitivnim nalazom neinvazivnog testiranja
- kongestivna srčana slabost kod pacijenata koji nisu ranije kateterizirani
- evaluacija bolesti valvula
- kongenitalno srčano oboljenje.

Kateterizacija srca je uvek indikovana kod pacijenata sa bolom u grudima i istovremenim nalazom reverzibilne ishemije na perfuzionoj scintigrafiji miokarda. Apsolutne kontraindikacije za kateterizaciju ne postoje, a u relativne spadaju bubrežna insuficijencija, gastrointestinalno krvarenje, infekcija, teška anemija, dekompenzovana srčana slabost i alergija na kontrast.<sup>141</sup>

Kateterizacija srca sprovodi se u lokalnoj ili u opštoj anesteziji dok bolesnik leži na specijalnom rendgenskom stolu. Uvođenje katetera je aseptičko, kroz femoralnu, kubitalnu ili aksilarnu arteriju i venu. Ukoliko kateter prilazi srcu iz periferne vene do šupljih vena, potom desne pretkomore, desne komore, plućne arterije do prekapilara pluća govorimo o tzv. anterogradnoj ili desnoj kateterizaciji. Kada se kateter uvodi kroz arteriju u levu komoru, u ušća i grane koronarnih arterija u pitanju je tzv. leva kateterizacija srca. Kateter se prati fluoroskopijom na monitoru. Prolaz katetera kroz srce posmatran na monitoru može da otkrije grube anatomsko-patološke promene i oštećenja. Potpun uvid u stanje krvnih sudova dobijamo ubrizgavanjem jodnih kontrasta kroz kateter.

Razlikujemo sledeće intervencije:

1. **Angiokardiografija** – snimak svih struktura srca, plućnih arterija, vena i ascendentne aorte.
2. **Ventrikulografija** – snimak kontrakcija komore, izgleda njenih valvula i arterije koja iz nje izlazi.
3. **Aortografijom** nazivamo snimanje ascendentne aorte i njenog arkusa.
4. **Selektivnom koronarografijom** vrši se prikazivanje leve i desne koronarne arterije sa svojim granama. Snimanjem iz različitih pravaca, uz ponovljeno ubrizgavanje kontrasta, dobija se potpuna trodimenzionalna slika o strukturama (slika 1.18).



**Slika 1.18. Normalni koronarni angiogram**  
Dartmouth Medical School, [www.dartmouth.edu](http://www.dartmouth.edu)

Prema preporukama ACC/AHA, sve koronarne lezije klasifikovane su kao Tip A, B i C u zavisnosti od karakteristika lezije: dužina, lokalizacija, prisustvo kalcifikacija, ozbiljnost lezije, da li je u pitanju prirodna koronarna arterija ili bajpas, dužina okluzije, zahvaćenost neke od grana ili prisustvo tromba.

Kao i druge interventne procedure, tako i kateterizacija srca nosi sa sobom rizik od morbiditeta i mortaliteta. Ukupni rizik svih velikih komplikacija od koronarne angiografije je 1,7% prema podacima Udruženja za angiografiju i intervencije na srcu (SCAI – Society for Cardiac Angiography and Interventions). U to je uključen smrtni ishod, infarkt miokarda, šlog, aritmije, vaskularne komplikacije, reakcije na kontrast, hemodinamske komplikacije i perforacija komore.<sup>142,143,144</sup>

#### 1.6.4. Multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT)

Kompjuterizovana tomografija (CT – computerized tomography) je uvođenjem multidetektorne/multislajsne kompjuterizovane tomografije (MDCT/MSCT) dobila značaj u

oblasti kardiološkog imidžinga, omogućavajući brže snimanje uz kraće trajanje pregleda i dobijanje slika visoke rezolucije.<sup>145,146,147</sup> Osnovni principi akvizicije, rekonstrukcije snimaka, procesinga i displeja na CT-u su veoma slični principima koji se primenjuju tokom SPECT-a. Bazirano na sličnim principima, Godfrey Hounsfield proizveo je prvi CT ili CAT (Computerized Axial Tomography) skener.<sup>148</sup> Nakon toga, usledilo je više generacija uspešnih CT skenera, uz napredovanje brzine snimanja i rezolucije. CT jedinice gustine izražavaju se u Hounsfield jedinicama (HU – Hounsfield Units) u opsegu od -1024 do +3071. Vrednost gustine vode je definisana kao 0 HU, kosti +1000 HU, vazduha -1000 HU, dok se za meko tkivo i krv kreće od -100 do +200 HU. Uvođenje spiralnog imidžinga 1989. godine predstavljalo je veliki napredak u CT dijagnostici. Kod spiralnih CT skenera, sto se kreće konstantnom brzinom, uz simultanu akviziciju brojnih detektora.<sup>149</sup>

Mali dijametar i konstantno pokretanje koronarnih arterija zahteva visoku prostornu rezoluciju. EKG-gated (snimci vođeni EKG-om) pomaže da se snimci naprave u fazi dijastole, kada su pokreti svedeni na minimum. MDCT/MSCT je uveden u upotrebu 1998. godine, termin multi-slajсни označava da se tokom svake rotacije gentryja kreira više od jedne slike preseka, dok multi-detektorni označava da je detektor napravljen iz nekoliko redova detektora.<sup>150</sup> Tokom 2002. godine uvedena je sledeća generacija MDCT/MSCT-a sa 16 redova detektora, sa brzinom rotacije gentryja od 400-500 ms i rezolucijom od 0,5x0,5x0,6 mm, dok najnovija generacija 64-slajsnih MDCT/MSCT-a ima brzinu rotacije gentryja od svega 0,33 s i rezoluciju od 0,4 mm. Radijaciona doza za kardiološki 64-MDCT iznosi 11,0±4,1 mSv a za 16-MDCT 6,4±1,9 mSv, ali se upotrebom EKG-gated kardiološkog CT imidžinga navedena doza značajno smanjuje (čak za 70%).<sup>151,152</sup> Nedavno proizvedeni 256-slajсни i 320-slajсни CT skeneri takođe obećavaju dodatno smanjenje radijacione doze.

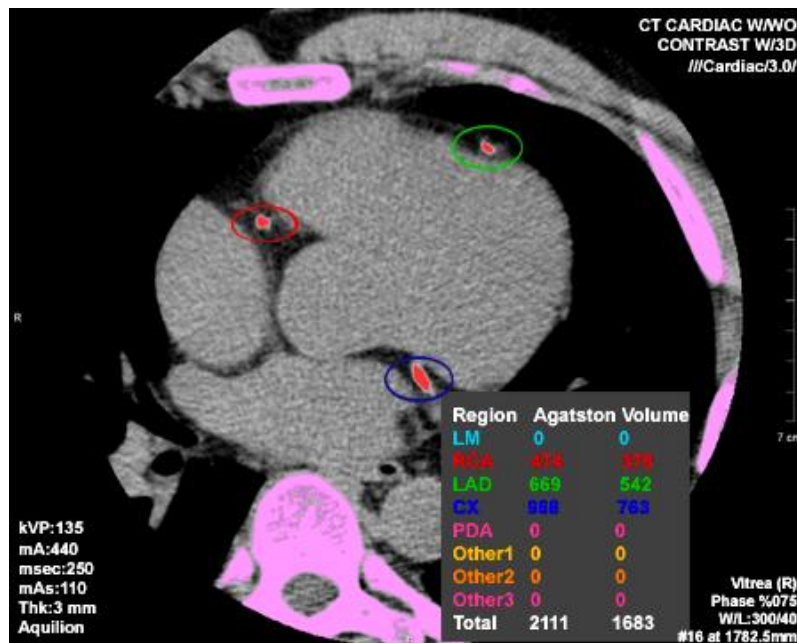
Koronarne kalcifikacije predstavljaju aterosklerotske promene koronarnih krvnih sudova, u proporciji veličine ateromatozne lezije. MDCT ima mogućnost da detektuje prisustvo, ozbiljnost i lokalizaciju koronarne kalcifikacije, što je poznato kao Agatston koronarni kalcijumski skor (slika 1.19.).<sup>153,154</sup>

Vrednost kalcijumovog skora 0 (nula), veoma ubedljivo isključuje prisustvo kalcifikovanog (tvrđog) plaka unutar koronarne arterije. Meki, nekalcifikovani plak može i dalje biti prisutan, ali je tada rizik od budućeg infarkta miokarda (IM) veoma mali. Stepem povećanog rizika za IM ili za revaskularizaciju, zavisi od količine kalcijuma prisutnog u koronarnoj arteriji, a u poređenju sa osobama istog pola, uzrasta i istorije bolesti kod kojih je vrednost kalcijumovog skora (KS) jednaka 0. Kako raste količina kalcijuma u koronarnim arterijama, tako raste i rizik za razvoj IM ili rizik od revaskularizacije.

Postoje dva načina tumačenja vrednosti KS. KS se može tumačiti na apsolutnoj skali (0 do >1000), ili na relativnoj skali (komparacijom sa muškarcima ili ženama sličnog uzrasta i sličnih faktora rizika). Na apsolutnoj skali, vrednost KS>300 udružena je sa signifikantno većim rizikom za smrtni ishod ili za nefatalni infarkt miokarda komparacijom sa osobama istih faktora rizika i slične istorije bolesti kod kojih je vrednost KS<300.

Koronarni CT angiogram (CTA) je specijalizovani CT srca. Uopšteno gledano, pacijenti bi prvo trebalo da se podvrgnu određivanjem KS-a i ukoliko je KS jednak 0, CTA najverovatnije neće pomoći u dobijanju dodatnih informacija. Radi dobijanja najkvalitetnijih slika, poželjno je da

srčana frekvenca bude ispod 60/min (često uz upotrebu beta-blokatora). Za razliku od određivanja KS-a, CTA može detektovati kako kalcifikovane (tvrde) plakove, tako i mekane, nekalcifikovane plakove. Detekcija mekih plakova je od posebnog značaja jer su podložni rupturi što može dovesti do iznenadne okluzije koronarne arterije. Radiolog može identifikovati mesta stenozе ili okluzije koronarne arterije, kao i prisustvo aneurizme torakalne arterije, poremećaje aortne valvule, kao i varijacije u anatomiji koronarnih arterija.



*Slika 1.19. Kvantifikacija kalcijumovog skora – kalcijum u kostima je označen ružičastom bojom, kalcijum u koronarnim arterijama označen crvenom*

Clara K Chow, 2013

### 1.6.5. Kardiovaskularni magnetni rezonantni imidžing (MRI)

Upotreba magnetne rezonance u snimanju srca odavno je u upotrebi naročito u evaluaciji bolesti perikarda, srčanih masa i kompleksnih kongenitalnih bolesti srca.<sup>155,156,157,158</sup>

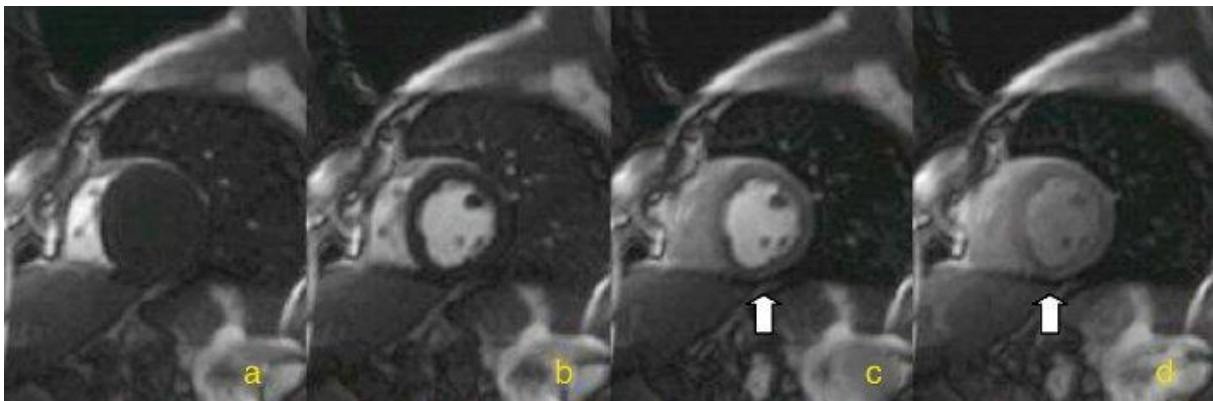
Magnetni rezonantni imidžing (MRI) ima mogućnost kvantifikacije plućnog i sistemskog protoka, regurgitacije valvula i plućno/sistemskih šantova. Poslednjih godina, zahvaljujući napretku tehnologije, a naročito poboljšanja rezolucije i brzine snimanja, MRI je uspeo da se probije i na polju dijagnostike bolesti koronarnih arterija. Važan faktor u postizanju visokog kvaliteta kardiološkog imidžinga je odgovarajući EKG-gating. Unutar MR gentrija EKG signal se smanjuje superponiranim električnim potencijalom tekuće krvi unutar magnetnog polja. Nasuprot koronarnoj CT angiografiji, kod koronarne MR angiografije dobar kvalitet snimka je pravi izazov, a kao otežavajući faktori navode se mali dijametar koronarnih arterija i njihov krivudav tok, pokreti srca i disajni pokreti.

MRI ima mogućnost diferencijacije između „stabilnog” i „vulnerabilnog” aterosklerotskog plaka. Vulnerabilni plakovi su skloni rupturi i predstavljaju glavni uzrok iznenadne srčane smrti i infarkta miokarda. Detekcija vulnerabilnih plakova utiče na pravovremeno uvođenje terapijskog tretmana i određivanje prioriteta među obolelima.



Za procenu funkcije leve komore (LK) i poremećaje pokretljivosti zida LK, najveći značaj imaju ehokardiografija i MRI. U proceni deformiteta zida LK usled infarkta miokarda i remodelinga, kao i u proceni volumena pretkomora, ehokardiografija ima ograničenu ulogu. Za ove indikacije, MRI nema limitacija u proceni svih srčanih komora.<sup>159,160,161,162</sup> Procena ejeckione frakcije i volumena komore izračunata MRI-om se smatra najpreciznijom metodom, u poređenju sa drugim modalitetima. Poremećaj regionalne pokretljivosti zida LK indikator je ishemijske miokarda i može biti prediktor EKG promena i bola u grudima. Kardiološki MR imidžing, omogućava preciznu kvantifikaciju kako pokretljivosti zida tako i zadebljanja zida LK.<sup>163</sup> Procena poremećaja pokretljivosti zida LK kao i zadebljanja zida LK MRI-om može se raditi kako u uslovima mirovanja tako i u opterećenju.

MR perfuzija miokarda u stanju mirovanja i nakon opterećenja ima podjednak značaj sa Gated-SPECT-om perfuzije miokarda. Međutim, MRI je u većoj mogućnosti da registruje infarktne zone u poređenju sa SPECT-om ili PET-om, a u korelaciji sa patohistološkim nalazima.<sup>164,165</sup> Perfuzija miokarda je u stanju mirovanja očuvana sve dok suženje kronarnog krvnog suda ne dostigne 90%, zbog čega se za detekciju ishemijske koristi neki od farmakoloških agenata koji vazodilatacijom povećava protok krvi kroz koronarne krvne sudove, npr. adenozin. Perfuzija miokarda se procenjuje MRI pomoću dinamske T1 sekvence nakon intravenske aplikacije gadolinijum-helata (slika 1.20).



**Slika 1.20. MRI procena perfuzije miokarda: a – dolazak kontrasta u desnu komoru; b – dolazak kontrasta u levu komoru; c,d – perfuzioni defekt inferiornog zida (obeležen strelicom).**

Donato, Paulo; Rev Port Cardiol. 2013;32:19-25

Pored drugih modaliteta koji se koriste za procenu vijabilnosti miokarda, kao što su SPECT-perfuziona scintigrafija miokarda i PET (pozitronska emisiona tomografija), prednost kardiološkog MRI uz gadolinijum-kontrastne agente je u tome što je to jednostavan metod visoke prostorne rezolucije.<sup>166</sup> Superiorna rezolucija MRI imidžinga omogućava razlikovanje transmuralnog od netransmuralnog infarkta, a može da identifikuje i male fokalne infarktne lezije.<sup>167</sup> Ova prednost ima naročito veliki značaj kod pacijenata sa ekvivokalnim nalazima SPECT-perfuzione scintigrafije miokarda.<sup>168,169</sup> U poređenju sa PET-om, MRI je u stanju da identifikuje dodatne nevijabilne regije koje se PET-om ne mogu uočiti.<sup>164</sup> Svaka lezija zida LK koja na kardiološkoj MRI proceni ima zadebljanje zida od najmanje 50%, imaće najviše koristi od revaskularizacije i sledstvenog poboljšanja funkcije.

Kardiološki MR imidžing je takođe odlična neinvazivna tehnika za procenu hipertrofične kardiomiopatije.<sup>170,171</sup> MRI pomaže u identifikovanju stepena subaortne opstrukcije uzrokovane pokretima prednjeg listića mitralne valvule u sistoli, kalkulisanja mase LK, proceni dijasolne funkcije kao i proceni mrljastih promena/ožiljnih regija apeksa i septuma udruženih sa hipertrofičnom kardiomiopatijom.<sup>172,173</sup> Kardiološki MR imidžing može da diferencira restriktivnu kardiomiopatiju od konstriktivnog perikarditisa. Konstriktivni perikarditis je često udružen sa zadebljanjem perikarda preko 4 mm i prisustvom perikardnih kalcifikata, što se ne uočava kod restriktivne kardiomiopatije.<sup>174,175</sup>

U ređe indikacije za kardiološki MRI spada aritmogena displazija desne komore (ARVD – Arrhythmogenic right ventricular dysplasia), koja predstavlja autozomno-dominantni tip kardiomiopatije koji se najčešće ispoljava kod mladih ljudi uzrasta 20–40 godina u vidu iznenadne smrti tokom opterećenja. Kardiološki MRI kod ove bolesti, zahvaljujući mogućnostima odlične vizualizacije morfologije i funkcije srca, može da prepozna neke od kriterijuma za ARVD i time omogući postavljanje dijagnoze.<sup>176,177</sup> Značajna je i indikacija kardiološkog MRI u evaluaciji i monitoringu miokarditisa u smislu definisanja toka bolesti i procene efekta terapije.<sup>178,179,180</sup>

## 1.7. Nuklearna kardiologija

### 1.7.1. Perfuziona scintigrafija miokarda

Najšire korišćena procedura u nuklearnoj kardiologiji je perfuziona scintigrafija miokarda (PSM) pomoću jednofotonske emisione kompjuterizovane tomografije (SPECT). Radi se o neinvazivnoj metodi koja se rutinski koristi u dijagnostici koronarne arterijske bolesti i u proceni oštećenja miokarda nakon infarkta miokarda. Uz pomoć PSM dobijaju se trodimenzionalne slike leve komore što omogućava laku procenu perfuzije svih pojedinačnih regija. Takođe, ukoliko su PSM SPECT-studije istovremeno i Gated-studije (Gated – EKG-om vođena studija), tada se može napraviti i procena funkcije leve komore.

#### 1.7.1.1. Protokol snimanja

Za izvođenje PSM, pacijentu se intravenski aplikuje radiofarmaceutik (jedinjenje obeleženo radioaktivnim gama-emiterom). Idealan radiofarmaceutik za PSM treba da ima sledeće osobine: da je njegova distribucija u miokardu proporcionalna krvnom protoku, da ima efikasnu ekstrakciju iz krvi u miokard već pri prvom protoku krvi kroz srce, da pokazuje stabilnu retenciju unutar miokarda tokom snimanja uz istovremenu brzu eliminaciju koja omogućuje ponavljanje studije u drugačijim uslovima, da je lako dostupan i da se brzo priprema za aplikaciju, da ima dobre imidžing karakteristike odnosno da emituje gama-zrake energije od 100–200 keV.<sup>181</sup> Na žalost, za sada ni jedan radiofarmaceutik ne zadovoljava sve navedene karakteristike.

Najčešće korišćeni radiofarmaceutici za PSM su <sup>201</sup>Tl (talijum)-hlorid, <sup>99m</sup>Tc (tehnecijum)-MIBI (metoksi-izobutil-izonitril) i <sup>99m</sup>Tc (tehnecijum)-tetrafosmin. <sup>201</sup>Tl-hlorid je ranijih godina bio zlatni standard u PSM ali je njegova upotreba značajno smanjena u korist <sup>99m</sup>Tc-obeležanih

radiofarmaceutika. Razlog za ovo je to što  $^{99m}\text{Tc}$ -obeleženi radiofarmaceutici emituju fotone veće energije što rezultuje slikama boljeg kvaliteta, a istovremeno ova osobina dozvoljava da se pacijentu inicira veća doza radioaktivnosti uz manju radijacionu dozu po pacijentu. Dodatna prednost za PSM koja se izvodi sa  $^{99m}\text{Tc}$ -obeležanim radiofarmaceuticima jeste da se snimanje radi odloženo nakon intravenske aplikacije, a snimci se mogu više puta ponoviti bez gubitka kvaliteta snimka.

Prema protokolu snimanja, PSM se radi u uslovima mirovanja (rest snimci) i u uslovima opterećenja (stres snimci), a komparacijom stres i rest snimaka dobija se informacija o perfuziji miokarda. Uslovi opterećenja ili stresa mogu se postići bilo fizičkim opterećenjem (ergobiciklom) ili farmakološkim opterećenjem (intravenska aplikacija vazoaktivnog leka, kao što je dipiridamol, adenozin ili dobutamin). Farmakološko opterećenje naročito je korisno kod pacijenata koji imaju poteškoća da se maksimalno optereće fizičkim opterećenjem. Tokom opterećenja, delovi miokarda koji se snabdevaju zdravim koronarnim arterijama biće zahvaljujući povećanom protoku krvi, snabdeveni većom količinom radiofarmaceutika u poređenju sa delovima miokarda koji se snabdevaju preko stenotične ili okludirane koronarne arterije.

U toku maksimalnog opterećenja,  $^{201}\text{Tl}$  se intravenski inicira i pacijent se snima odmah nakon iniciranja. Kako bi se izbegao efekat redistribucije, snimanje treba da počne najkasnije pet minuta nakon iniciranja i treba da se završi najkasnije 30 minuta od iniciranja. Snimci redistribucije mogu se napraviti unutar 3–4h nakon stres snimaka.

Za razliku od  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -obeleženi radiofarmaci imaju minimalnu redistribuciju, pa se iniciranje  $^{99m}\text{Tc}$  mora izvršiti u dva navrata – pre opterećenja i pre mirovanja. S obzirom na to da je poluživot  $^{99m}\text{Tc}$  6 časova, ukoliko se snimanje u stresu i u restu vrši istog dana, tada je neophodno da druga inicirana doza radiofarmaka bude 3–5 puta veća od prve injekcije, kako bi se „nadvladala” aktivnost prethodne injekcije. Kod ovakvog jednodnevnog protokola, obično se najpre radi rest studija, a potom stres studija. Međutim, ukoliko se snimanje radi prema dvodnevnom protokolu (stres/rest studija prvog dana a sledećeg rest/stres) tada je aplikovana doza  $^{99m}\text{Tc}$  ista za obe studije.

Snimci PSM SPECT-a dobijaju se pomoću Gama-kamere. SPECT snimci omogućavaju trodimenzionalni prikaz i imaju više prednosti u poređenju sa planarnim snimcima. Tomografija vrši separaciju ciljnih struktura od okolnih, neciljnih struktura i time poboljšava dijagnostičke performanse PSM-a. Ovim se omogućava trodimenzionalni prikaz perfundovanog miokarda uz lakšu procenu oblika LK i njene regionalne i globalne perfuzije. Rekonstruisani PSM SPECT snimci se najpre vizuelno interpretiraju. Interpretacija se vrši komparacijom stres i rest snimaka. Snimci normalnog miokarda, kod koga ne postoje stenozе ili okluzije koronarnih krvnih sudova, pokazuju uniformnu distribuciju radiofarmaceutika u svim delovima miokarda. Ukoliko se na snimcima uočava regija miokarda gde je smanjeno nakupljanje radiofarmaceutika, tada se opisuje postojanje defekta u miokardu. U slučaju kada defekt perzistira na stres i rest snimcima, nalaz ukazuje na područje miokarda koje je izgubilo vijabilnost, najčešće kao posledica infarkta miokarda. Ukoliko se područje redukovane akumulacije radiofarmaceutika uočava samo u stresu, dok se u restu isto područje popravljа ili popunjava – tada se radi o stresom indukovanoj ishemiji miokarda.

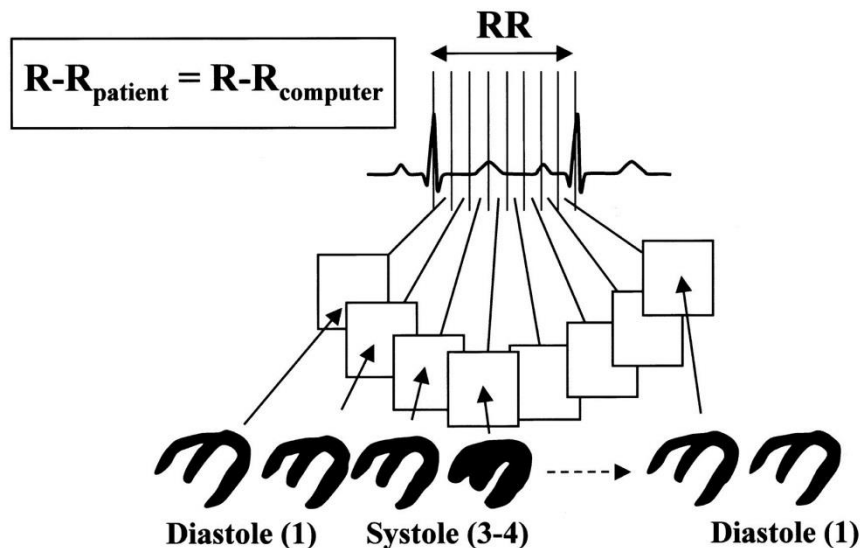
Problem u interpretaciji snimaka PSM i u dijagnostici koronarne arterijske bolesti nastaje kada mekotkivni organi (npr. dojka ili dijafragma) atenuišu gama zrake emitovane od strane radiofarmaceutika, što rezultuje područjima smanjene aktivnosti pojedinih regija miokarda koja tada imitiraju poremećenu perfuziju miokarda. Iskusan lekar najčešće je u mogućnosti da samostalno prepozna artefakt nastao usled atenuacije, mada je uvođenje gated-studije u velikoj meri olakšalo identifikovanje ovakvih lezija. Drugi problem u interpretaciji nastaje kada se PSM izvodi sa  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-jem ili  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosminom koji se izlučuju preko hepatobilijarnog sistema, u duodenum i u creva.<sup>182</sup> Snimci PSM u stresu imaju manju aktivnost u jetri u poređenju sa snimcima u restu.<sup>183</sup> Povećana aktivnost u jetri dovodi do atenuacije regije srca koja naleže na jetru (inferiorni zid LK). Ovaj problem se može prevazići odlaganjem vremena snimanja od iniciranja ili ponavljanjem snimanja u „prone” poziciji.

Važna indikacija za PSM jeste procena vijabilnosti miokarda. Hibernisani miokard se može detektovati pomoću više imidžing tehnika: 1. PSM, koja daje informaciju o očuvanosti integriteta membrane miocita; 2. PET (PET – pozitronska emisiona tomografija), koji daje informaciju o očuvanom metabolizmu miocita; 3. Stres-ehokardiografijom, koja daje informaciju o očuvanoj kontraktilnosti miocita i 4. MRI sa gadolinijum-kontrastom koja je najnovija imidžing metoda superiorne prostorne rezolucije.<sup>184,185,186,166</sup> Efikasna metoda u proceni vijabilnosti miokarda je  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT PSM, uz aplikaciju nitroglicerina. Nitroglicerina je vazodilatator koji dovodi do dilatacije koronarnih arterija, naročito na mestu stenozе, kao i koronarnih kolaterala.<sup>187,188</sup> Za procenu vijabilnosti, nitroglicerina se aplikuje oralno, stavljanjem tablete ispod jezika (sublingvalno) ili intravenskom infuzijom. Kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću nakon infarkta miokarda,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT PSM daje signifikantne prognostičke informacije.<sup>189</sup>

Prema studijama, svega 13–50% pacijenata sa trosudovnom bolešću ili stenozom kratkog zajedničkog stabla leve koronarne arterije (LM) zaista ima perfuzione abnormalnosti multiplih teritorija. U stanju difuzne ishemije, perfuzioni defekt ne mora da bude vidljiv usled normalizacije slike. Tranzitorna ishemijska dilatacija (TID) se kod PSM odnosi na signifikantno uvećanje leve komore (LK) na stres scintigramima u poređenju sa veličinom LK na rest scintigramima. U slučaju balansirane ishemije, TID zbog „ošamućenosti” ili „staninga” dovodi do povećanja ESV (endsistolnog volumena) i smanjenja istisne frakcije (EF – ejekciona frakcija).<sup>190</sup> Poznavanje ovog mehanizma je od značaja kada i pored urednog nalaza PSM treba identifikovati i prepoznati ozbiljnu koronarnu bolest kao što je LM stenozа ili trosudovna koronarna bolest.<sup>191</sup>

### 1.7.1.2. Gated Single-Photon Emission Computed Tomography (gated-SPECT) Imaging

Gated-SPECT PSM scintigrami (EKG-om vođeni SPECT scintigrami perfuzione scintigrafije miokarda) nastaju akvizicijom više setova snimaka koji odgovaraju različitim fazama srčanog ciklusa. Gated-SPECT PSM scintigrami imaju veću prostornu rezoluciju, čime je moguće analizirati pojedine faze srčanog ciklusa. U gated akviziciji, impulsi iz svake faze srčanog ciklusa povezuju se sa prostornim frejmom u kompjuteru (slika 1.21).



**Slika 1.21. EKG-gated akvizicija. Pojedinačni frejmovi koji korespondiraju sa različitim fazama srčanog ciklusa za svaku ugaonu projekciju. Slike perfuzije nastaju sumiranjem svih pojedinačnih frejmova. J Nucl Cardiol 1998;5(4): 418–25**

Rekonstrukcija svakog intervala gated-SPECT PSM u tomografsku sliku omogućava vizuelnu i kvantitativnu procenu parametara funkcije, kao što su pokreti srčanog zida i procena zadebljanja srčanog zida. Gated studija zahteva visok broj impulsa u svakom uglu projekcije, s obzirom da se svaka slika srčanog ciklusa pojedinačno rekonstruiše za izračunavanje ejeckione frakcije. Gated-SPECT studija nije pogodna za sve pacijente, naročito kod onih koji imaju poremećaj srčanog ritma, bilo usled aritmije, anksioznosti ili tehničkih problema loše EKG konekcije.<sup>192</sup>

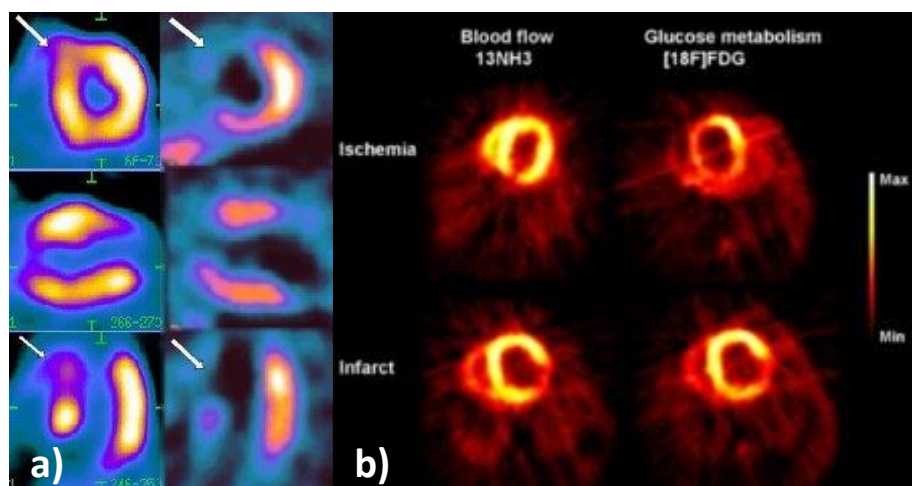
Gated-SPECT PSM ima veću specifičnost u odnosu na SPECT PSM, tako što pomaže diferencijaciju artefakta usled atenuacije mekog tkiva od ožiljka. Kod artefakta, pokretljivost i zadebljanje miokarda ostaju očuvani, dok se kod ožiljka uočava odsustvo zadebljanja i nedostatak pokreta LK. Tako Rozanski prijavljuje da se broj lažno pozitivnih PSM studija može smanjiti sa 14% na 3% ukoliko se primeni gated studija.<sup>193</sup> Kod žena su lažno pozitivni nalazi usled atenuacije tkiva dojki relativno česti, a ukoliko se primeni gated studija tada se povećava specifičnost <sup>99m</sup>Tc-radioobeležene imidžinga sa 84% na 94%, čime se broj „granično urednih” ili „granično patoloških” studija značajno smanjuje.<sup>194,195</sup>

### 1.7.2. Kardiološka pozitronska emisiona tomografija (PET)

Od otkrića prvog komercijalnog PET (pozitronska emisiona tomografija) skenera 1975. godine, PET sken tehnologija prešla je dug put i našla svoje mesto u kliničkoj primeni krajem 1980-tih godina. Brojne su kliničke aplikacije PET skenera, a u oblasti nuklearne kardiologije PET skener ima značajnu ulogu u evaluaciji pacijenata sa poznatom ili suspektnom koronarnom arterijskom bolešću. PET tehnologija u stanju je da obezbedi snimke fiziološke funkcije na molekularnom nivou i time omogući merenje brojnih vitalnih procesa kao što je metabolizam glukoze, merenje perfuzije i krvnog protoka i korišćenje kiseonika. Za razliku od anatomskog imidžinga, kao što je CT ili MRI, PET omogućava procenu hemijskih i fizioloških

promena vezanih za metabolizam. Ova mogućnost je od izuzetne važnosti jer funkcione promene često najavljuju kasnije nastale promene strukture tkiva, a time se promene uočene PET-om tek posle izvesnog vremena mogu detektovati CT-om ili MRI-om. Za razliku od tradicionalne nuklearne medicine, radiofarmaceutici koji se koriste u PET obeleženi su „posebnim“ obeleživačima (izotopima) koji čine osnovne elemente biološke strukture materije, kao što su radioaktivni kiseonik ( $^{15}\text{O}$ ), radioaktivni ugljenik ( $^{11}\text{C}$ ), radioaktivni azot ( $^{13}\text{N}$ ) i radioaktivni fluor ( $^{18}\text{F}$ ).

Kardiološki PET imidžing ima primenu u dijagnostici/proceni perfuzije miokarda, metabolizma miokarda, vijabilnosti miokarda a koristi se i kao neinvazivna metoda kod pacijenata sa poznatom koronarnom bolešću pre većih hirurških zahvata ili u dijagnostici hipertrofične kardiomiopatije. Prednost procene vijabilnosti miokarda PET-om je u mogućnosti PET skenera da istovremeno proceni perfuziju i metabolizam.<sup>196</sup> U normalnim okolnostima, miociti za metabolizam koriste masne kiseline, međutim u stanju ishemije dolazi do promene pri čemu miociti preferiraju glukozu za metabolizam. Zbog toga će delovi miokarda koji akumuliraju  $^{18}\text{F}$ -FDG (molekula glukoze obeležena radioaktivnim fluorom) označavati mesto ishemije ali istovremeno će ukazivati i na vijabilne miocite koji su sposobni da metabolišu glukozu (slika 1.22-a.).



**Slika 1.22. Kardiološki PET imidžing: a) LEVO:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET – očuvano nakupljanje FDG u anteroseptalnom zidu (obeleženo belom strelicom); a) DESNO:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin studija – na istom mestu nema perfuzije (vijabilni miociti); b) GORE: nepoklapanje perfuzije ( $^{13}\text{NH}_3$  studija) i metabolizma glukoze ( $^{18}\text{F}$ -FDG studija) – (ishemija); b) DOLE: poklapanje odsustva perfuzije i metabolizma glukoze (ožiljak). Royal Adelaide Hospital, 2009**

Regionalna perfuzija miokarda može se simultano proceniti agensom koji ostaje unutar vaskularnog prostora, čime se dobija informacija distribucije krvnog protoka (kao što su  $^{13}\text{N}$  – radioaktivni azot ili  $^{82}\text{Rb}$  – radioaktivni rubidijum). PET imidžing ima mogućnost da diferencira normalan miokard od ošamućenog, hibernisanog ili ožiljno promenjenog miokarda. Akumulacija FDG u regijama smanjenog krvnog protoka (poznato kao „PET metaboličko-perfuzioni mismatch odnosno nepoklapanje“) ukazuje na hibernisani miokard, dok u slučaju istovremene redukcije kako metabolizma tako i protoka krvi govorimo o ožiljno promenjenom miokardu (slika 1.22-b). Istovremeno, poremećaj regionalne funkcije uz očuvanu perfuziju miokarda ukazuje na ošamućen miokard.

Ukoliko se pacijent uputi na revaskularizaciju samo na osnovu kliničkog događaja i angiografskih podataka, ali bez testa na vijabilnost miokarda, perioperativni i postoperativni period bez kardiološkog događaja je kraći nego ukoliko se u preoperativnu odluku uvrsti i procena vijabilnosti pomoću PET skenera.<sup>197</sup> Stepem pojačanog nakupljanja FDG-ja u miokardu kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom može predikovati napredovanje poboljšanja ejskione frakcije nakon revaskularizacije.<sup>198</sup>

Ostaje nejasno da li je PET korisniji u proceni vijabilnosti miokarda od PSM-SPECT-a. Neke studije su, uključujući i randomiziranu studiju, došle do zaključka da je sposobnost detekcije vijabilnog miokarda PET-om i SPECT-om podjednaka i da nije nađena razlika u ishodu obolelih ukoliko je izbor tretmana bio baziran na rezultatima jedne od ove dve metode.<sup>199,200,201</sup>

## 2. CILJ RADA

Definisani su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi učestalost ishemije miokarda dijagnostikovane perfuzionom scintigrafijom miokarda među pacijentima koji imaju faktore rizika za nastanak ishemijske bolesti srca, a kod kojih prethodno nije dokazana bolest koronarnih arterija.
2. Proceniti značaj pojedinih faktora rizika za ishemijsku bolest srca dijagnostikovanu perfuzionom scintigrafijom miokarda (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus tip 2, gojaznost, hiperholesterolemija i pušenje cigareta).
3. Na osnovu perfuzione scintigrafije miokarda uporediti stepen ishemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 u odnosu na stepen ishemije kod pacijenata sa drugim faktorima rizika.



### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je retrospektivno-prospektivno a sprovedeno je u Centru za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Prikupljeni su podaci za 801 pacijenta koji nije imao prethodno dijagnostikovanu koronarnu bolest (451 osoba ženskog pola – 56,3% i 350 osoba muškog pola – 43,7%) i kojem je u periodu od 2008. do 2012. godine urađena perfuziona scintigrafija miokarda (PSM). Podaci su prikupljeni iz medicinskih dokumentacija svih pacijenata upućenih na PSM kod kojih je postojala sumnja na postojanje koronarne bolesti srca. Podaci od interesa su postojanje arterijske hipertenzije, dijabetes melitus tip 2 (DM tip 2) ili poremećaj tolerancije glukoze, postojanje hiperholesterolemije, gojaznosti i podatak o pušačkim navikama, kao i podatak o postojanju komorbiditeta (nefropatija, retinopatija, karotidna bolest, PAOB – periferna arterijska okluzivna bolest). Istovremeno su prikupljeni podaci o ehokardiografskom nalazu i ukoliko je prisutan, ergometrijskom testu opterećenja. Svim pacijentima je urađena PSM i izvršena procena postojanja ishemije.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje:

1. odrasle osobe oba pola starije od 18 godina;
2. osobe upućene na PSM kod kojih koronarna bolest nije ranije dijagnostikovana, a koji ispunjavaju neki od navedenih uslova:
  - a) osobe kod kojih je postavljena dijagnoza DM tip 2 uz prisustvo još dva faktora rizika za ishemijsku bolest srca (arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, gojaznost ili pušenje) ili DM tip 2 sa postojanjem najmanje jednog komorbiditeta (nefropatija, retinopatija, karotidna bolest, PAOB – periferna aretrijska okluzivna bolest) i/ili
  - b) osobe kod kojih je prisutno najmanje dva ili više od sledećih faktora rizika (arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, gojaznost ili pušenje) za nastanak koronarne arterijske bolesti a koji dovode do povećanja ukupnog kardiovaskularnog rizika  $\geq 3\%$  (određeno prema tablicama **SCORE sistema**) i/ili
  - c) osobe kod kojih postoji samo jedan od sledećih faktora rizika (arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, gojaznost ili pušenje) za nastanak koronarne arterijske bolesti sa vrednostima dovoljno visokim da dovede do povećanja ukupnog kardiovaskularnog rizika  $\geq 3\%$  (određeno prema tablicama **SCORE sistema**).

Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje:

1. prethodno dokazana koronarna arterijska bolest;
2. kontraindikacije za izvođenje perfuzone scintigrafije miokarda.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:

1. započeta, ali nezavršena studija PSM.

Faktori rizika za ishemijsku bolest srca procenjivani su prema navedenim kriterijumima i preporukama Vodiča za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi (*The Fifth Joint Task Force. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012)*). *EHI 2012*, doi:10.1093/eurheartj/ehs092):

1. **Hipertenzija:** prisustvo arterijske hipertenzije (registrovan podatak u medicinskoj dokumentaciji ispitanika o izmerenom arterijskom pritisku  $\geq 140/90$  mmHg u dva ili više navrata i/ili uzimanje antihipertenzivne terapije);
2. **Dijabetes melitus:** postavljena dijagnoza šećerne bolesti tip 2 („fasting plasma glucose“ (FPG)  $\geq 7,0$  mmol/l ili 2h vrednost u 75g oralnom glukoza testu tolerancije (OGTT)  $\geq 11,1$  mmol/l (Standards of medical care in diabetes--2012. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11–63);
3. **Dislipidemija:** vrednosti lipida i lipoproteina prema preporukama vodiča: Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769–818. U našem istraživanju u obzir je uzimana vrednost ukupnog holesterola, a kao granična vrednost prema preporukama bila je vrednost ukupnog holesterola od 5,2 mmol/L;
4. **Gojaznost:** izmeren BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
5. **Pušenje cigareta:** anamnestički podatak ili podatak iz dokumentacije u vezi sa pušenjem cigareta, uključujući i bivše pušače.

Nakon uvida u dokumentaciju, kod svih pacijenata urađen je elektrokardiogram u mirovanju, izmeren krvni pritisak, srčana frekvencija i urađena perfuziona scintigrafija miokarda.

### 3.2. Perfuziona scintigrafija miokarda

Perfuziona scintigrafija miokarda za sve pacijente rađena je prema dvodnevnom stres/rest ili rest/stres protokolu. Izuzetak od navedenog čini grupa pacijenata kod kojih je snimanje završeno nakon urađene stres studije i interpretiranog urednog nalaza, kada je kompletna studija završena u jednom danu, s obzirom na to da u tim situacijama rest studija ne donosi dodatne informacije i ne utiče na dalju interpretaciju nalaza.

Opterećenje je vršeno kombinovanim farmakološko-fizičkim opterećenjem. Farmakološko opterećenje izvršeno je 4-minutnom sporom intravenskom aplikacijom dipiridamola (Persantin) u dozi od 0,56 mg/kg telesne mase, a potom je opterećenje nastavljeno niskim stepenom fizičkog opterećenja ergobiciklom (25W) u trajanju od tri minute. Studije pokazuju sa farmakološko opterećenje praćeno niskim stepenom fizičkog opterećenja rezultuje ređim štetnim efektima i poboljšanjem kvaliteta snimka.<sup>202,203,204</sup> Tokom opterećenja pacijenti su bili pod neprekidnim EKG-monitoringom, a svima su praćene i beležene vrednosti krvnog

pritiska i srčane frekvence. Samo farmakološko opterećenje (a ne opisano kombinovano farmakološko-fizičko opterećenje) izvršeno je u slučajevima kada je na EKG-u uočen kompletni blok leve grane (LBBB) ili u slučajevima gde je zbog otežavajućih okolnosti (hod uz pomoć štaka, amputirana noga, proteza zgloba kuka/kolena i sl.) ergoopterećenje bilo neizvodljivo. U momentu najvećeg opterećenja intravenski je inicirano 740 MBq  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  (metoksi-izobutil-izonitril obeležen radioaktivnim tehnecijumom). Po isteku 60–120 minuta od intravenske aplikacije radiofarmaka, načinjena je gated-SPECT studija. U slučajevima kada je prateća aritmija tehnički otežavala izvođenje gated-studije, snimanje je završeno kao non-Gated-SPECT studija.

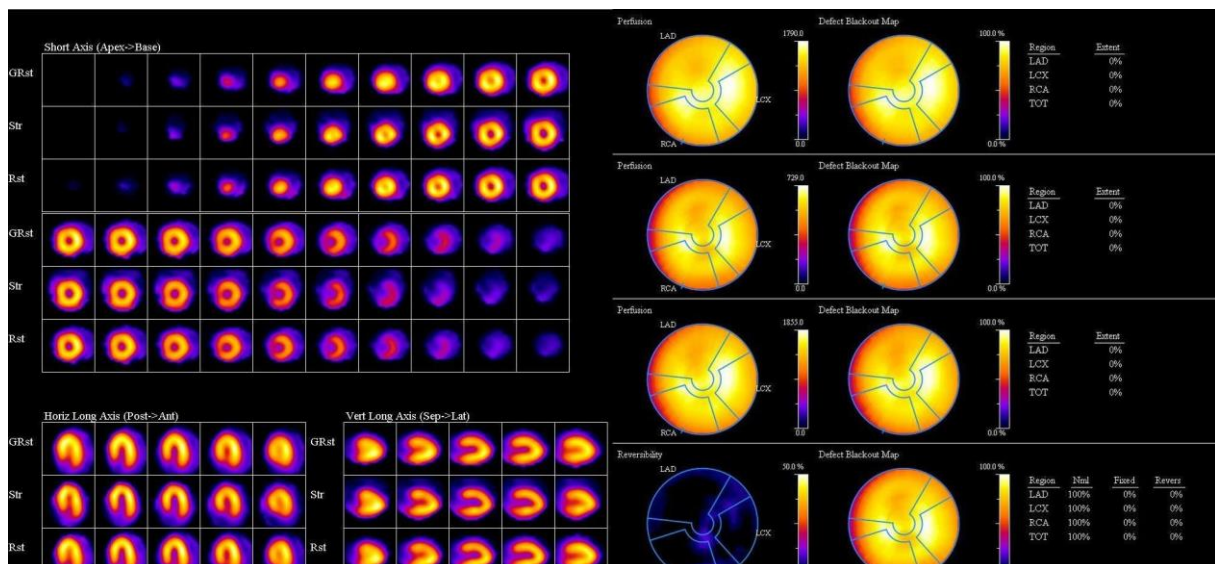
Dipiridamol je indirektni vazodilatator koronarnih arterija koji ovaj efekat postiže prevencijom intraćelijskog preuzimanja adenzina od strane endotelnih ćelija krvnog suda i sprečavanjem njegove deaminacije.<sup>205,206</sup> Povećanje nivoa adenzina u tkivu vodi ka direktnoj vazodilataciji koronarnih krvnih sudova. Efekat dipiridamola je indukovanje hiperemije koja svoj maksimum dostiže 6–8 minuta nakon intravenske aplikacije a traje oko 15 minuta (maksimalo do 60 minuta), i poluživot mu je približno 12h.<sup>207,208</sup> Produženi efekat dipiridamola zabeležen je kod pacijenata u stanju insuficijencije jetre.<sup>209</sup> Ukoliko je potrebno, ovaj efekat se može skratiti intravenskom aplikacijom aminofilina (antagonista adenzinskih receptora). S obzirom na to da aminofilin blokira receptore adenzina na endotelnim ćelijama krvnih sudova, ali ne utiče na nivo cirkulišućeg adenzina, u cirkulaciji adenzin ostaje povišen sve dok je u njoj prisutan i dipiridamol.<sup>209</sup> Poluživot dipiridamola je duži od poluživota aminofilina, zbog čega efekti mogu trajati i nakon iščezavanja aminofilina iz cirkulacije. Zbog navedenog, monitoring pacijenata opterećenih dipiridamolom mora biti dovoljno dug.<sup>207,210,211,212</sup>

U studiji je korišćen radiofarmak  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Preporučene doze su 15–30 mCi ili 555–1110 MBq (u našoj studiji pacijentima je aplikovano 740 MBq) u dve odvojene injekcije za stres studiju i za rest studiju. Kako bi se obezbedila što manja interferencija aktivnosti iz hepatobilijarnog trakta, preporuka je da se snimanje radi po isteku 60 minuta od farmakološkog opterećenja odnosno 45 minuta za rest studiju.  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  je lipofilni monovalentni katjon a njegova akumulacija u miocitima zavisi od brojnih faktora kao što su elektrohemijski potencijal mitohondrijalne membrane, očuvana produkcija energije i vrednost ćelijskog PH.<sup>213,214</sup> Nevijabilni miociti neće preuzeti radiofarmak, dok stanje hiperpolarizovane membrane mitohondrija povećava preuzimanje  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -ja od strane miocita. Frakcija preuzimanja  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -ja tokom prvog prolaza krvi je 65%, a u mirovanju svega 1–2% aplikovanog  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -ja ostaje unutar miocita.<sup>213,215</sup> Preuzimanje radiofarmaka od strane miocita proporcionalno je krvnom protoku. Izlučivanje  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -ja je sporo i najvećim delom se odvija preko hepatobilijarnog trakta (33%), a kritični organi su žučna kesica i bubrezi. Iako je poznato da dojke nakupljaju  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , zabeležen je minimalan transfer ovog radiofarmaka u mleko, zbog čega je odlaganje dojenja nakon PSM preporučljivo ali ne i neophodno.<sup>216,217</sup>

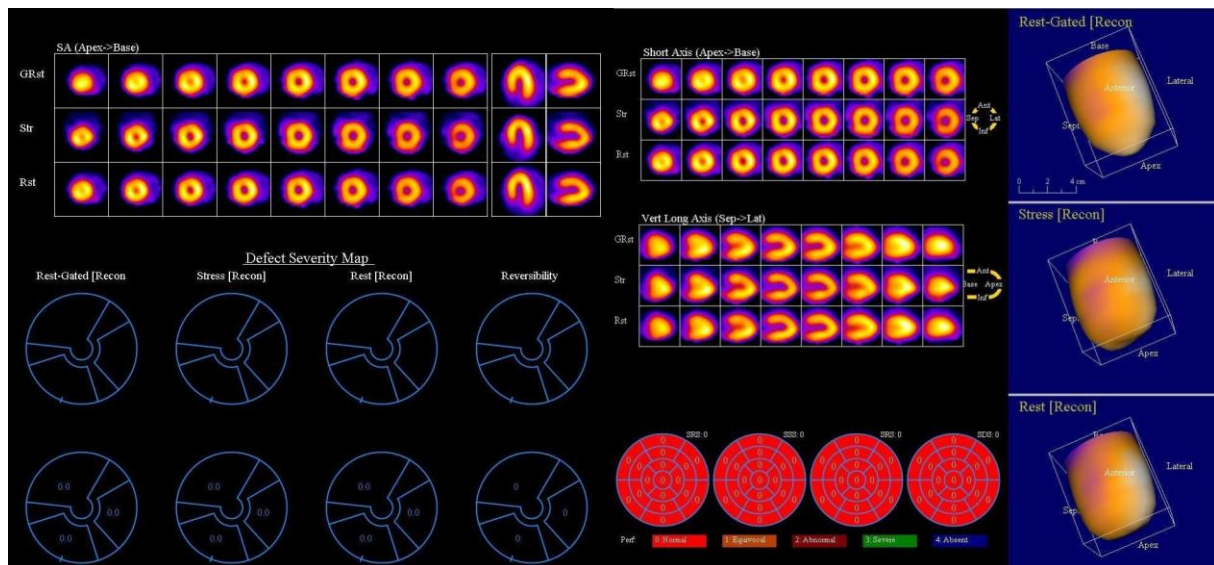
Dvodnevni protokol naročito se preporučuje kod gojaznih pacijenata, jer je aplikovana aktivnost veća pa je samim tim i kvalitet snimaka bolji. Prednost ovakvog snimanja je i mogućnost da se kod urednog stres scintigrama (ukoliko se stres studija vrši prvog dana dvodnevnog protokola) drugi dan ne mora uraditi (rest studija tada nema značaj) te se kod određenog broja pacijenata snimanje završava posle jednog dana.<sup>217,218,219,220,221,222</sup>

Snimanje pacijenata rađeno je na dvojlavoj gama-kameri. Snimci su interpretirani u pravcu uredne perfuzije ili u pravcu ishemijske. Osim vizuelne, kvalitativne interpretacije, kod scintigrafskih snimaka miokarda veliki značaj ima i mogućnost njihove semikvantitativne procene. Jedna od važnih karakteristika scintigrafskog imidžinga jeste da on obezbeđuje ne samo kvalitativnu već i kvantitativnu informaciju o aktivnosti organa *in vivo*. Nakon vizuelne interpretacije rest i stres scintigrama, napravljena je i semikvantitativna procena korišćenjem 5-stepenog scoringa perfuzije (0–normal, uredna perfuzija; 1–equivocal ili perfuzija na granici uredne ili lako smanjene; 2–moderately, umereno smanjena perfuzija; 3–severe, značajno smanjena perfuzija i 4–absent ili odsutna perfuzija) na ukupno 17 segmenata leve komore (LK). Svakom segmentu LK dodeljuje se skor 0–4 u zavisnosti od stanja perfuzije, a potom se sumiranjem skorova svih 17 segmenata dobija SSS (Summed Stress Score ili sumirani stres skor) ukoliko je procena perfuzije pravljena na stres imidžima, SRS (Summed Rest Score ili sumirani rest skor) ukoliko je procena perfuzije pravljena na rest imidžima. Razlikom ova dva skora nastaje SDS (Summed Difference Score ili sumirani skor razlike između vrednosti SSS i SRS). SSS služi kao indikator veličine i ozbiljnosti ishemijske, SRS indikuje veličinu i ozbiljnost infarkta miokarda dok SDS ukazuje na veličinu reverzibilne ishemijske. Iako se svaki nalaz PSM sa vrednošću SSS preko 0 može shvatiti kao pozitivan, većina autora se slaže da prognostički značaj imaju one ishemijske koje zahvataju preko 10% miokarda leve komore, izračunato kao SDS/68 gde je 68 teoretski maksimalna vrednost SDS-a (skor 4 za svih 17 segmenata LK).<sup>223,224,225,226</sup>

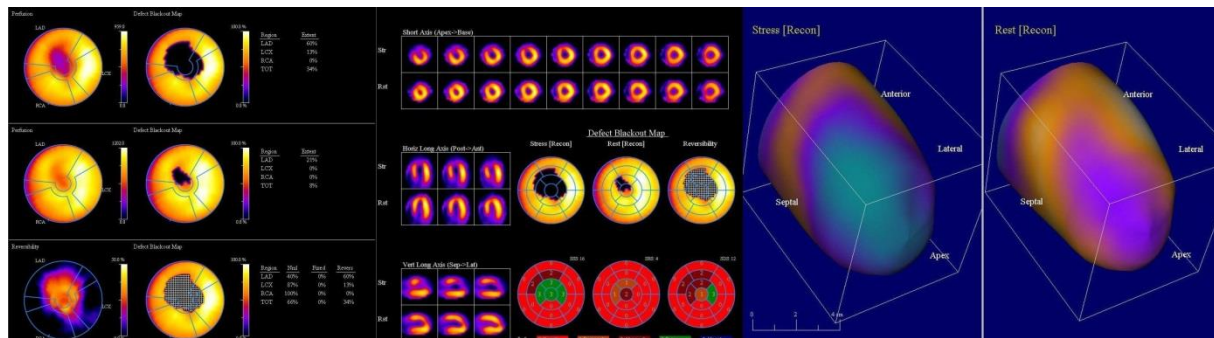
Kod urednog PSM nalaza, perfuzija svih zidova leve komore očuvana je u stresu i u restu, što se uočava na preseccima LK u tri ose – kratka osa, horizontalna duga osa i vertikalna duga osa; kod urednog nalaza, SSS jednak je nuli, a polarna mapa koja procentualno detektuje defekt perfuzije prema irigacionim područjima LAD, LCx i RCA, jednaka je nuli za sve tri koronarne arterije; na 3D imidžima LK uočava se žuta prebojenost svih zidova LK (slika 3.1. a i b).



**Slika 3.1. a) Uredan nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI PSM. LEVO: preseccima leve komore po kratkoj osi (gornji i srednji red), horizontalnoj dugoj osi (dole levo) i vertikalnoj dugoj osi (dole desno). Na svim preseccima uočava se uredna perfuzija svih zidova leve komore. DESNO: polarna mapa pokazuje defekt regionalne perfuzije izražen u procentima za LAD, LCx, RCA i TOT (totalna, ukupna zahvaćenost LK); ovde je defekt za sve regije 0% – uredan nalaz.**



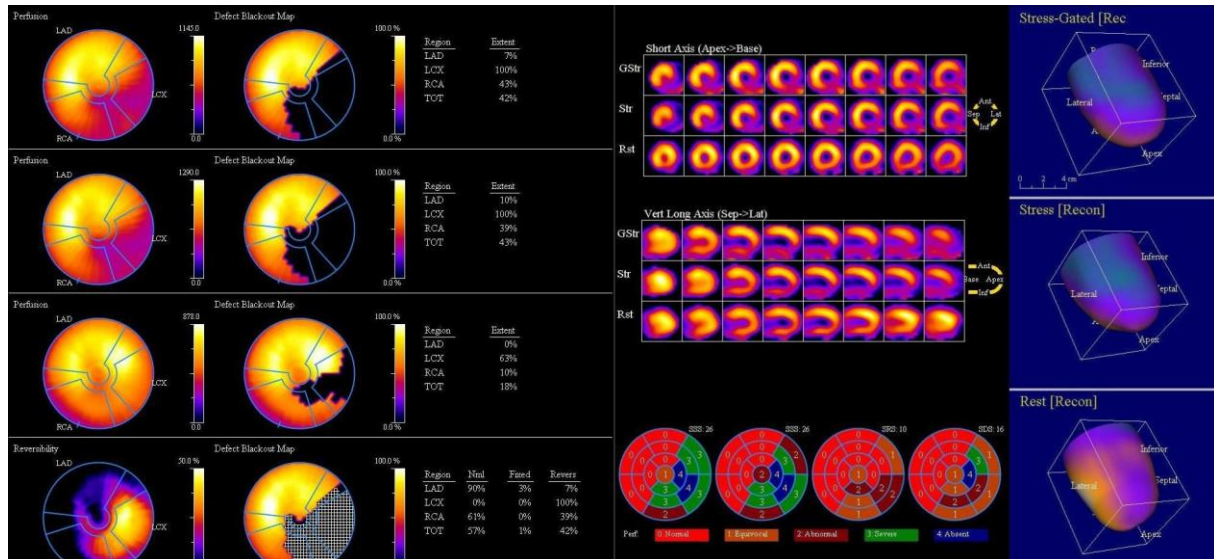
**Slika 3.1. b) Uredan nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI PSM. LEVO gore: preseci leve komore po kratkoj osi i obe duge ose; dole – mapa ozbiljnosti defekta po irigacionim područjima pojedinih koronarnih krvnih sudova (0% – uredna perfuzija). CENTRALNO gore: preseci po kratkoj i vertikalnoj dugoj osi; dole – prikaz svih segmenata LK preseka po kratkoj osi predstavljeno u 17 segmenata: SSS, SRS i SDS. S obzirom na uredan nalaz, svih 17 segmenata ima vrednost perfuzionog skora 0, SSS=0, SRS=0 i SDS=0. DESNO – 3D prikaz LK.**



**Slika 3.2. Reverzibilna ishemija apeksa i anteroseptalnog zida LK. CENTRALNO: preseci srca po kratkoj, vertikalnoj/horizontalnoj dugoj osi ukazuju na vizuelni defekt perfuzije apeksa i sledstvenog anteriornog zida LK u stresu, dok se u restu defekt popunjava. Polarna mapa (ispod preseka) pokazuje SSS16, SRS2, SDS14 – visok SDS potvrđuje reverzibilnost ishemije. LEVO: defekt perfuzije u stresu procentualno (levo od preseka) zahvata 60% irigacionog područja LAD, 17% LCx, 0% RCA i 34% LK. DESNO: 3D imidži LK (desno od preseka) ukazuju na defekt perfuzije apeksa i anteriornog zida u stresu (plavo) koji se popunjava u restu (žuto-ljubičasto). Nalaz govori u prilog umerene reverzibilne ishemije apiko-antroseptalnog zida sa dominantnim zahvatanjem RIA, a koja u totalu zahvata 34% LK.**

Nalaz pozitivan na ishemiju miokarda LK može biti interpretiran u pravcu reverzibilne ishemije, ireverzibilne ishemije ili mešovite ishemije. Reverzibilna ishemija pokazuje smanjenu do odsutnu perfuziju jednog ili više zidova LK na stres imidžima, koja se popunjava ili popravlja na rest imidžima; SSS je povišen, SRS je ili nula ili značajno manjih vrednosti od

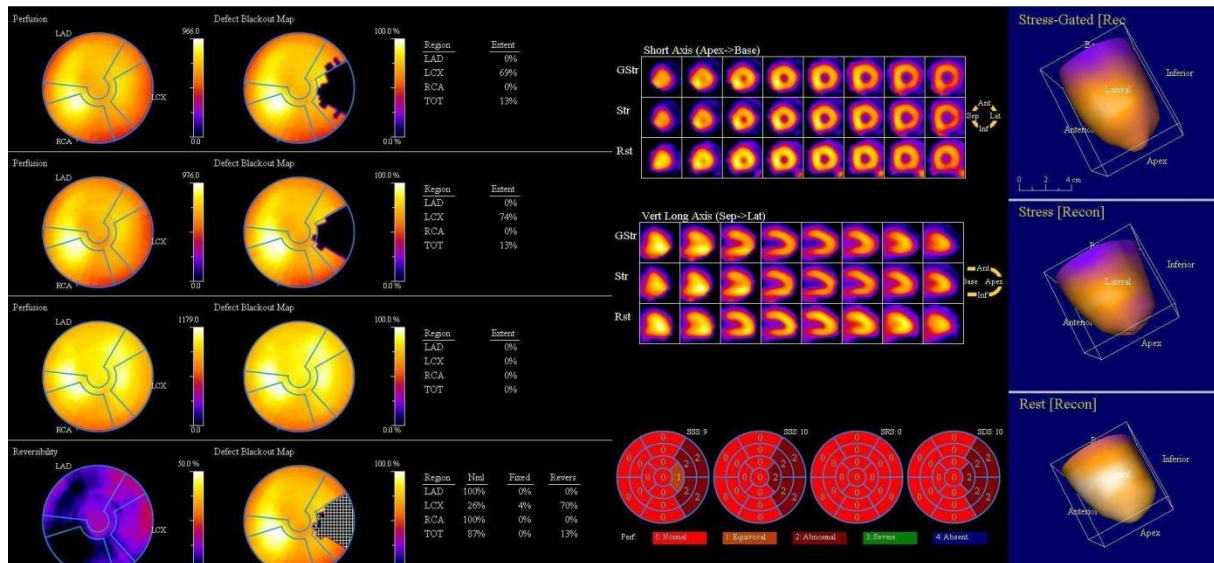
SSS-a dok je SDS takođe povišenih vrednosti; polarna mapa koja procentualno detektuje defekt perfuzije prema irigacionim područjima svake koronarne arterije, pokazuje čija irigaciona teritorija je najviše zahvaćena ishemijskom – LAD, LCx ili RCA (slike 3.2, 3.3. i 3.4). U preciznijem lokalizovanju ishemijske naročiti značaj ima „bull’s eye” – prikaz svih segmenata LK na presecima kratke ose, od najmanjih preseka (apeks, centralno) ka većim (medijalni zid LK) do najvećih preseka (bazalni zid LK, periferno).



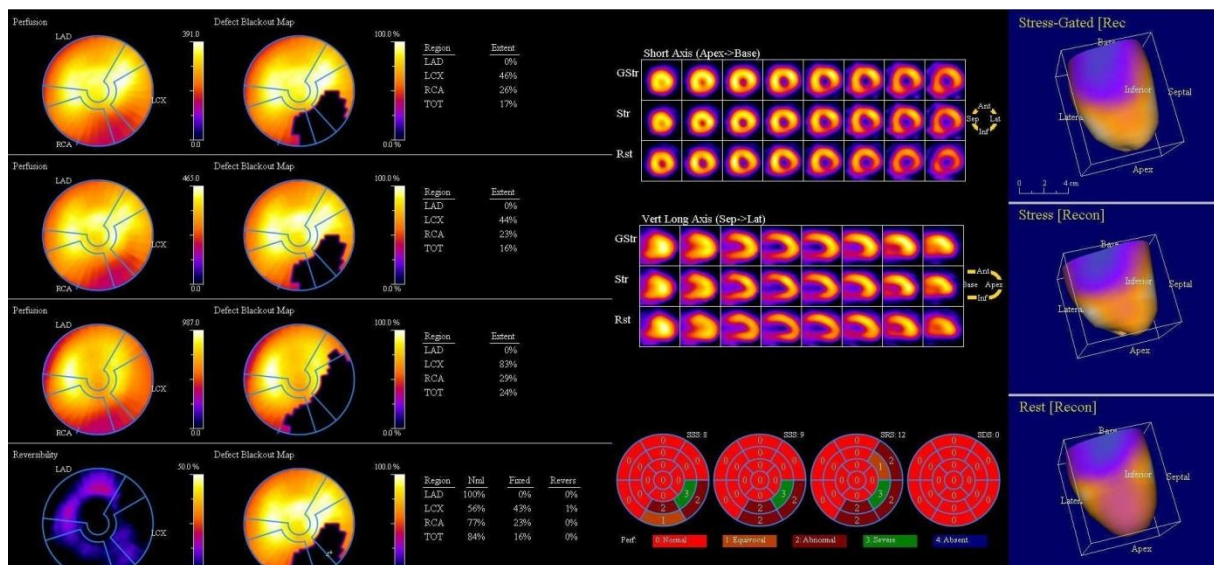
**Slika 3.3. Reverzibilna ishemijska inferolateralnog zida LK. CENTRALNO:** preseći srca po kratkoj i vertikalnoj dugoj osi ukazuju na vizuelni defekt perfuzije inferolateralnog zida od apeksa do baze LK u stresu, dok se u restu defekt popunjava. Polarna mapa (ispod preseka) pokazuje SSS26, SRS10, SDS16 – visok SDS potvrđuje reverzibilnost ishemijske. LEVO: defekt perfuzije procentualno (levo od preseka) zahvata 7% irigacionog područja LAD, 100% LCx, 39% RCA i 42% LK. DESNO: 3D prikaz LK (desno od preseka) ukazuju na defekt perfuzije inferolateralnog zida (celom dužinom) u stresu (plavo) koji se popunjava u restu (žuto–ljubičasto). Nalaz govori u prilog značajne reverzibilne ishemijske inferolateralnog zida sa dominantnim zahvatanjem LCx, a koja u totalu zahvata 42% LK.

Ireverzibilna ishemijska pokazuje smanjenu do odsutnu perfuziju jednog ili više zidova LK kako na stres imidžima tako i na rest imidžima; SSS i SRS vrednosti često su jednake ili slične dok je SDS često jednak nuli; polarna mapa koja procentualno detektuje defekt perfuzije prema irigacionim područjima svake koronarne arterije, pokazuje čija irigaciona teritorija je najviše zahvaćena ishemijskom – LAD, LCx ili RCA (slika 3.5).

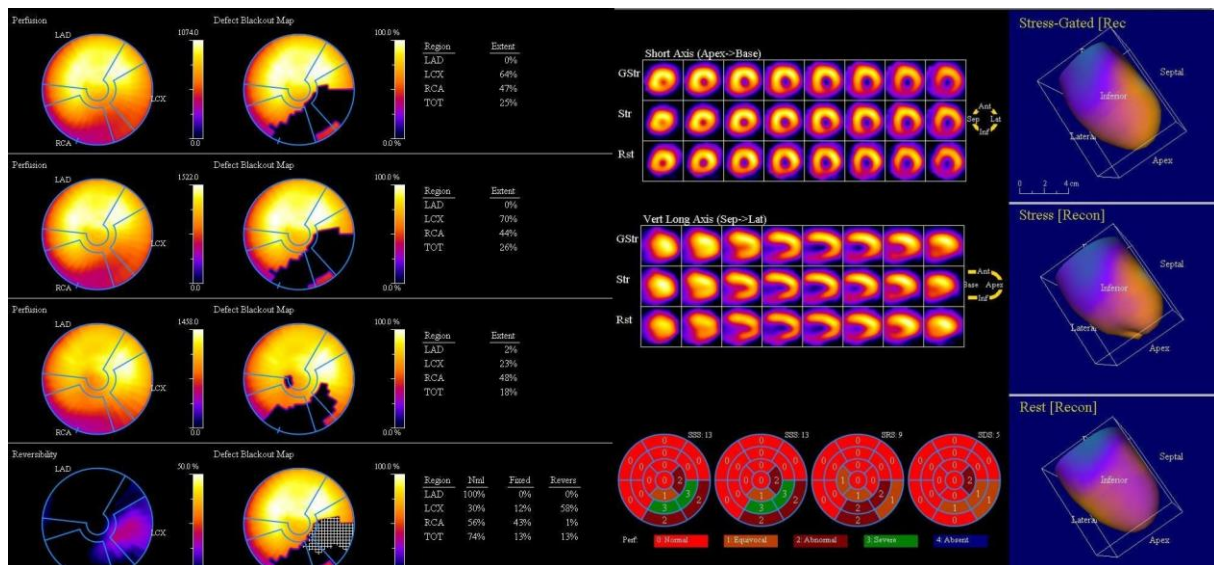
Mešovita ishemijska pokazuje elemente kako reverzibilne tako i ireverzibilne ishemijske – na stres scintigramima uočava se smanjena do odsutna perfuzija jednog ili više zidova LK, dok se na rest imidžima jedan deo opisane ishemijske popunjava (reverzibilna ishemijska) a preostali deo ishemijske ne pokazuje popravljanje/popunjavanje i ostaje ishemijsan u restu (ireverzibilna ishemijska). Kod ove ishemijske SSS, SRS i SDS vrednosti variraju u zavisnosti od toga da li u mešovitoj ishemijskoj prevladuje reverzibilni ili ireverzibilni deo ishemijske (slika 3.6).



**Slika 3.4. Reverzibilna ishemijska lateralnog zida LK. CENTRALNO:** preseki srca po kratkoj osi ukazuju na lako slabiju perfuziju lateralnog zida na presecima LK ka bazi u stresu (crveno), koja se na presecima u restu popunjava (narandžasto). Na presecima LK po vertikalnoj dugoj osi nema ispada perfuzije. Polarna mapa (ispod preseka) pokazuje SSS10, SRS0, SDS10 – umereno visok SDS potvrđuje reverzibilnost ishemijske. **LEVO:** defekt perfuzije procentualno (levo od preseka) zahvata 0% irigacionog područja LAD, 70% LCx, 0% RCA i 13% LK. **DESNO:** 3D prikaz LK (desno od preseka) ukazuju na defekt perfuzije lateralnog zida ka bazi LK u stresu (plavo-ljubičasto) koji se popunjava u restu (žuto). Nalaz govori u prilog manje reverzibilne ishemijske lateralnog zida sa dominantnim zahvatanjem LCx, a koja u totalu zahvata 13% LK.



**Slika 3.5. Ireverzibilna ishemijska posteroinferolateralnog zida LK. CENTRALNO:** preseki srca po kratkoj i vertikalnoj dugoj osi ukazuju na vizuelni defekt perfuzije inferolateralnog zida LK u stresu i u restu. Polarna mapa (ispod preseka) pokazuje SSS9, SRS12, SDS0 – ovakav SDS govori u prilog ireverzibilnosti ishemijske. **LEVO:** defekt perfuzije procentualno (levo od preseka) zahvata 0% irigacionog područja LAD, 43% LCx, 23% RCA i 16% LK. **DESNO:** 3D prikaz LK (desno od preseka) ukazuju na defekt perfuzije posteroinferolateralnog zida kako u stresu tako i u restu (plava boja). Nalaz govori u prilog ireverzibilne ishemijske posteroinferolateralnog zida sa dominantnim zahvatanjem LCx i RCA, a koja u totalu zahvata 16% LK.



**Slika 3.6. Mešovita ishemija inferolateralnog zida LK. CENTRALNO:** preseči srca po kratkoj i vertikalnoj dužoj osi ukazuju na vizuelni defekt perfuzije inferolateralnog zida LK u stresu i u restu, na presecima po kratkoj osi uočava se samo delimično popunjavanje inferolateralnog zida u restu. Polarna mapa (ispod preseka) pokazuje SSS13, SRS9, SDS5. LEVO: defekt perfuzije procentualno (levo od preseka) zahvata 0% irigacionog područja LAD, 70% LCx (dominantno reverzibilno), 44%RCA (dominantno ireverzibilno) i 26% LK. DESNO: 3D prikaz LK (desno od preseka) ukazuju na defekt perfuzije inferolateralnog zida kako u stresu tako i u restu (plavo-ljubičasta boja), pri čemu se medijalni segmenti ovog zida delimično popunjavaju u restu (stres-plavo; rest-ljubičasto). Nalaz govori u prilog mešovite ishemije inferolateralnog zida sa dominantnim zahvatanjem LCx i RCA, a koja u totalu zahvata 26% LK.

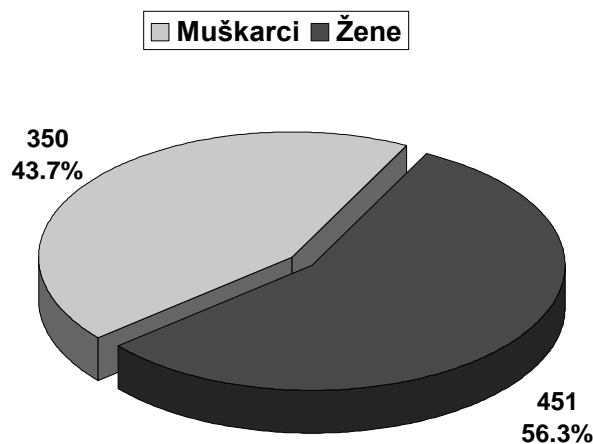
### 3.3. Statističke metode

Pri statističkoj obradi prikupljenih podataka u deskriptivnoj analizi korišćene su standardne statističke metode: izračunavanje procenata kod deskriptivnih varijabli, a kod numeričkih varijabli aritmetička sredina sa standardnom devijacijom i opsegom vrednosti. Numeričke varijable komparirane su parametarskim testovima (Studentovim t-testom i Analizom varijanse (ANOVA) a po potrebi i neparametarskim metodama (Mann-Whitney U testom i Kruskal-Wallis H testom). Kodirane varijable analizirane su  $\chi^2$  testom. Za analizu nezavisnih prediktora postojanja koronarne bolesti korišćena je multivarijantna logistička regresiona analiza. Metodom univarijantne i multivarijantne analize ispitivan je uticaj faktora rizika na postojanje koronarne arterijske bolesti.



## 4. REZULTATI

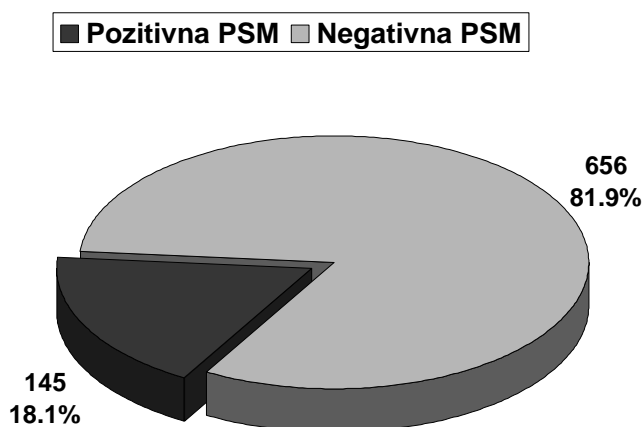
Prikupljeni su podaci za 801 pacijenta koji nije imao prethodno dijagnostikovanu koronarnu bolest (451 osoba ženskog pola – 56,3% i 350 osoba muškog pola – 43,7%) a kod kojeg je od 2008. do 2012. godine urađena perfuziona scintigrafija miokarda (PSM) (grafikon 4.1).



*Grafikon 4.1. Distribucija pacijenata po polu*

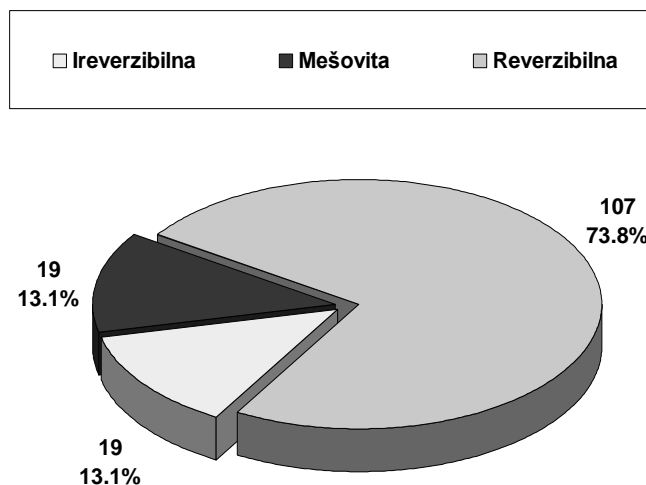
Prosečna starost pacijenata bila je  $61,9 \pm 7,7$  godine (opseg od 28 do 83 godine). Prosečna starost pacijenata muškog pola bila je  $60,5 \pm 8,4$  godine (opseg od 28 do 78 godina), a pacijenata ženskog pola  $63,0 \pm 6,9$  godina (opseg od 43 do 83 godine) i bilo je statistički značajne razlike u odnosu na pol ( $p < 0,001$ ).

Positivan nalaz PSM imalo je 145 pacijenata (18,1%), a negativan nalaz PSM 656 pacijenata (81,9%) (grafikon 4.2).



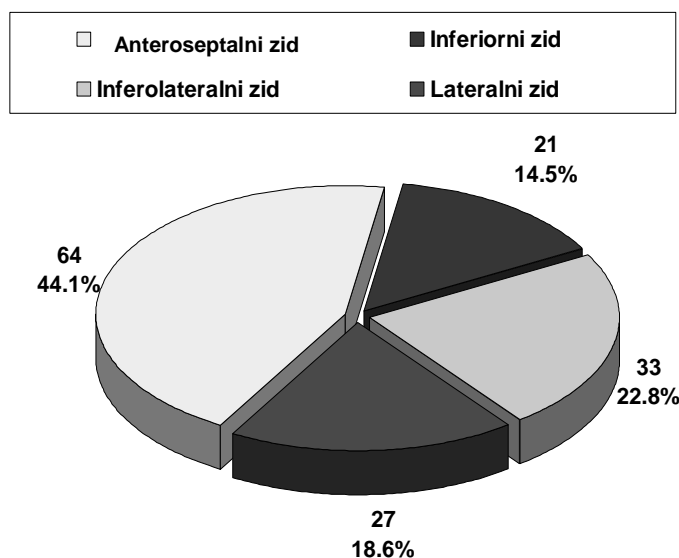
*Grafikon 4.2. Distribucija nalaza PSM-a u odnosu na postojanje ishemije*

Najčešći tip ishemijske bolesti bio je reverzibilna 73,8%, mešoviti tip ishemijske bolesti nađen je kod 19 pacijenata (13,1%), dok je ireverzibilnu ishemijsku bolest imalo takođe 19 pacijenata (13,1%) (grafikon 4.3).



**Grafikon 4.3. Distribucija ishemijske bolesti po tipu**

Prema lokalizaciji ishemijske bolesti najčešće zahvatala anteroseptalni zid leve komore (LK) (44,1%), zatim inferolateralni (22,8%), zatim lateralni zid (18,6%) a najređa lokalizacija ishemijske bolesti bio je inferiorni zid LK (14,5%) (grafikon 4.4).



**Grafikon 4.4. Distribucija ishemijske bolesti po lokalizaciji**

Prosečna zahvaćenost LK ishemijskom bolešću bila je  $17,6 \pm 14,0\%$  (opseg 1% do 66%). Prosečna zahvaćenost irigacionog područja LAD ishemijskom bolešću bila je  $17,6 \pm 22,0\%$  (opseg 0% do 94%), LCx  $20,6 \pm 25,9\%$  (opseg 0% do 100%) i RCA  $14,9 \pm 21,4\%$  (opseg 0% do 94%) (tabela 4.1).

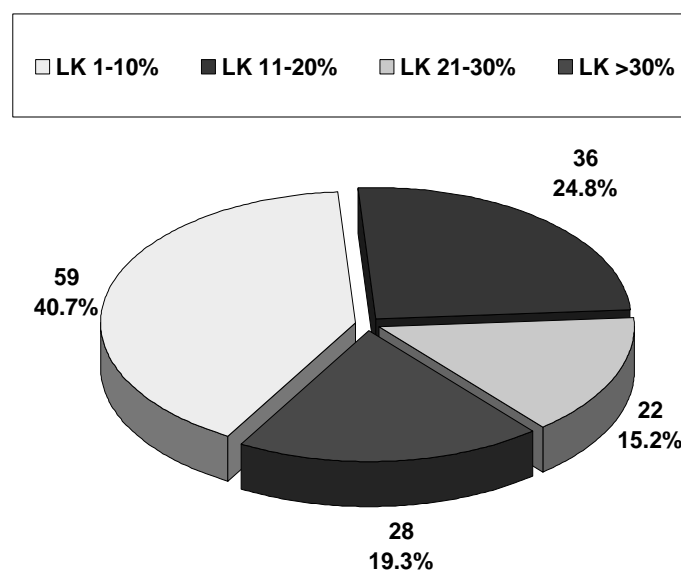
<i>Parametar</i>	<i>N</i>	<i>Prosek(%)</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
LK total	145	17,6	14,0	1	66
irig. podr. LAD	145	17,6	22,0	0	94
irig. podr. LCx	145	20,6	25,9	0	100
irig. podr. RCA	145	14,9	21,4	0	94

**Tabela 4.1. Prosečne vrednosti procenta zahvaćenosti leve komore ishemijom, odnosno procenta zahvaćenosti irigacionih područja LAD, LCx i RCA ishemijom**

Procentat zahvaćenosti LK ishemijom podelili smo u četiri grupe: prva 1–10% LK, druga 11–20% LK, treća 21–30% LK i grupa sa velikim ishemijama koje zahvataju  $\geq 31\%$  LK. Ishemija leve komore od 1% do 10% bila je prisutna kod 59 pacijenata (40,7%), 11%–20% kod 36 pacijenata (24,8%), 21%–30% kod 22 pacijenta (15,2%) i  $\geq 31\%$  kod 28 pacijenata (19,3%) (tabela 4.2. i grafikon 4.5).

<i>Ishemija leve komore</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
1–10% LK	59	40,7
11–20% LK	36	24,8
21–30% LK	22	15,2
$\geq 31\%$ LK	28	19,3
<b>Ukupno</b>	<b>145</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 4.2. Distribucija procenta zahvaćenosti leve komore ishemijom**

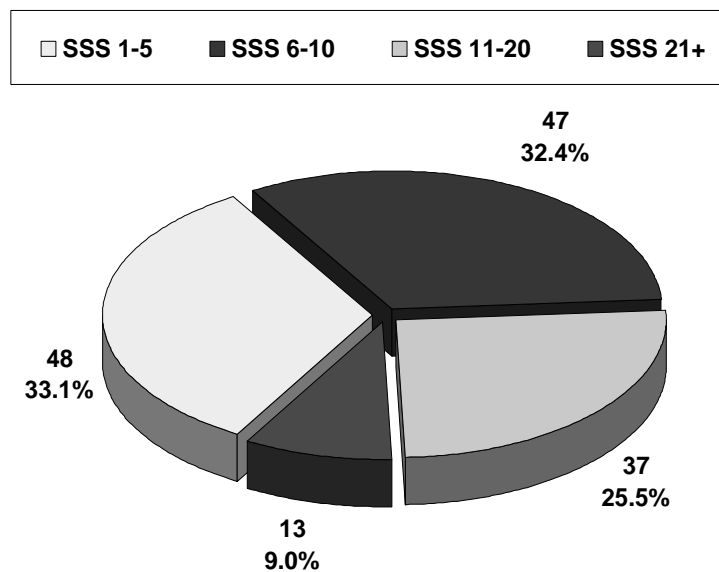


**Grafikon 4.5. Distribucija procenta zahvaćenosti leve komore ishemijom**

Prosečna vrednost sistema za skorovanje SSS (Summed Stress Score ili sumirani stres skor) bila je  $9,76 \pm 7,17$  (opseg 1–32). SSS 1–5 imalo je 48 pacijenata (33,1%), SSS 6–10 bio je prisutan kod 47 pacijenata (32,4%), SSS 11–20 imalo je 37 pacijenata (25,5%) dok je SSS  $\geq 21$  bio zastupljen kod 13 pacijenata (9,0%) (tabela 4.3. i grafikon 4.6).

SSS	N	%
1–5	48	33,1
6–10	47	32,4
11–20	37	25,5
$\geq 21$	13	9,0
<b>Ukupno</b>	<b>145</b>	<b>100,0</b>

Tabela 4.3. Distribucija SSS



Grafikon 4.6. Distribucija SSS

Kod pacijenata sa SSS 1–5 bilo je 41,7% pacijenata sa DM tip 2, kod pacijenata sa SSS 6–10 bilo je 46,8% a kod pacijenata sa SSS  $\geq 11$  bilo je 62,0% pacijenata sa DM tip 2. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,111$ ) (tabela 4.4).

SSS	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–5	28	58,3	20	41,7	48	100
6–10	25	53,2	22	46,8	47	100
≥11	19	38,0	31	62,0	50	100
<b>Ukupno</b>	<b>72</b>	<b>49,7</b>	<b>73</b>	<b>50,3</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.4. Vrednost SSS kod pacijenata sa DM tip 2 ili bez DM tip 2 ( $p=0,111$ )**

Kod pacijenata sa SSS 1–5 bilo je 89,6% pacijenata sa HTA, kod pacijenata sa SSS 6–10 bilo je 91,5%, a kod pacijenata sa SSS ≥11 bilo je 94,0% pacijenata sa HTA. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,728$ ) (tabela 4.5).

SSS	Bez HTA		Sa HTA		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–5	5	10,4	43	89,6	48	100
6–10	4	8,5	43	91,5	47	100
≥11	3	6,0	47	94,0	50	100
<b>Ukupno</b>	<b>12</b>	<b>8,3</b>	<b>133</b>	<b>91,7</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.5. Vrednost SSS kod pacijenata sa hipertenzijom ili bez hipertenzije ( $p=0,728$ )**

Kod pacijenata sa SSS 1–5 bilo je 58,3% pacijenata sa povišenim nivoom holesterola, kod pacijenata sa SSS 6–10 bilo je 72,3%, a kod pacijenata sa SSS ≥11 bilo je 68,0% pacijenata sa povišenim holesterolom. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,334$ ) (tabela 4.6).

SSS	Hol ≤5,2 mmol/l		Hol >5,2 mmol/l		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1 - 5	20	41,7	28	58,3	48	100
6 - 10	13	27,7	34	72,3	47	100
≥11	16	32,0	34	68,0	50	100
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>	<b>33,8</b>	<b>96</b>	<b>66,2</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.6. Vrednost SSS kod pacijenata sa ukupnim holesterolom ≤5,2 ili >5,2 mmol/L ( $p=0,334$ )**

Kod pacijenata sa SSS 1–5 bilo je 41,7% pacijenata sa povišenim BMI, kod pacijenata sa SSS 6–10 bilo je 46,8%, a kod pacijenata sa SSS  $\geq 11$  bilo je 54,0% pacijenata sa povišenim BMI. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,470$ ) (tabela 4.7).

SSS	BMI <30 kg/m <sup>2</sup>		BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–5	28	58,3	20	41,7	48	100
6–10	25	53,2	22	46,8	47	100
$\geq 11$	23	46,0	27	54,0	50	100
<b>Ukupno</b>	<b>76</b>	<b>52,4</b>	<b>69</b>	<b>47,6</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.7. Vrednost SSS kod pacijenata sa BMI <30 ili  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,470$ )**

Kod pacijenata sa SSS 1–5 bilo je 70,8% pušača, kod pacijenata sa SSS 6–10 bilo je 48,9%, a kod pacijenata sa SSS  $\geq 11$  bilo je 62,0% pušača. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,089$ ) (tabela 4.8).

SSS	nepušači		pušači		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–5	14	29,2	34	70,8	48	100
6–10	24	51,1	23	48,9	47	100
$\geq 11$	19	38,0	31	62,0	50	100
<b>Ukupno</b>	<b>57</b>	<b>39,3</b>	<b>88</b>	<b>60,7</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.8. Vrednost SSS kod pušača i nepušača ( $p=0,089$ )**

Prosečna vrednost sistema za skorovanje SDS (Summed Difference Score ili sumirani skor razlike vrednosti SSS-a i SRS-a) bila je  $7,16 \pm 6,01$  (opseg 0–29). SDS od 0 do 5 imalo je 72 pacijenta dok je 73 pacijenta imalo SDS  $\geq 6$ .

Kod pacijenata sa SDS 1–5 bilo je 45,8% pacijenata sa DM tip 2, a kod pacijenata sa SDS  $\geq 6$  bilo je 54,8% pacijenata sa DM tip 2. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,361$ ) (tabela 4.9).

SDS	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0–5	39	54,2	33	45,8	72	100
≥6	33	45,2	40	54,8	73	100
<b>Ukupno</b>	<b>72</b>	<b>49,7</b>	<b>73</b>	<b>50,3</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.9. Vrednost SDS kod pacijenata sa DM tip 2 ili bez DM tip 2 ( $p=0,361$ )**

Kod pacijenata sa SDS skorom 1–5 bilo je 91,7% pacijenata sa HTA, a kod pacijenata sa SDS skorom  $\geq 6$  bilo je 91,8% pacijenata sa HTA. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=1,000$ ) (tabela 4.10).

SDS	Bez HTA		Sa HTA		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0–5	6	8,3	66	91,7	72	100
≥6	6	8,2	67	91,8	73	100
<b>Ukupno</b>	<b>12</b>	<b>8,3</b>	<b>133</b>	<b>91,7</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.10. Vrednost SDS kod pacijenata sa hipertenzijom ili bez hipertenzije ( $p=1,000$ )**

Kod pacijenata sa SDS 1–5 bilo je 63,9% pacijenata sa povišenim nivoom holesterola, a kod pacijenata sa SDS  $\geq 6$  bilo je 68,5% pacijenata sa povišenim holesterolom. Razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,681$ ) (tabela 4.11).

SDS	Hol $\leq 5,2$ mmol/l		Hol $> 5,2$ mmol/l		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0–5	26	36,1	46	63,9	72	100
≥6	23	31,5	50	68,5	73	100
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>	<b>33,8</b>	<b>96</b>	<b>66,2</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.11. Vrednost SDS kod pacijenata sa ukupnim holesterolom  $\leq 5,2$  ili  $> 5,2$  mmol/L ( $p=0,681$ )**

Kod pacijenata sa SDS 1–5 bilo je 36,1% pacijenata sa povišenim BMI, a kod pacijenata sa SDS  $\geq 6$  bilo je 58,9% pacijenata sa povišenim BMI. Razlika je bila statistički značajna ( $p=0,001$ ) (tabela 4.12).

SDS	BMI <30 kg/m <sup>2</sup>		BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0–5	46	63,9	26	36,1	72	100
≥6	30	41,1	43	58,9	73	100
<b>Ukupno</b>	<b>76</b>	<b>52,4</b>	<b>69</b>	<b>47,6</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Tabela 4.12. Vrednost SDS kod pacijenata sa BMI <30 ili ≥30 kg/m<sup>2</sup> (p=0,010)

Kod pacijenata sa SDS 1–5 bilo je 66,7% pušača, a kod pacijenata sa SDS ≥6 bilo je 54,8% pušača. Razlika nije bila statistički značajna (p=0,196) (tabela 4.13).

SDS	nepušači		pušači		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0–5	24	33,3	48	66,7	72	100
≥6	33	45,2	40	54,8	73	100
<b>Ukupno</b>	<b>57</b>	<b>39,3</b>	<b>88</b>	<b>60,7</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Tabela 4.13. Vrednost SDS kod pušača i nepušača (p=0,196)

#### 4.1. Univarijantna analiza faktora rizika ishemije leve komore

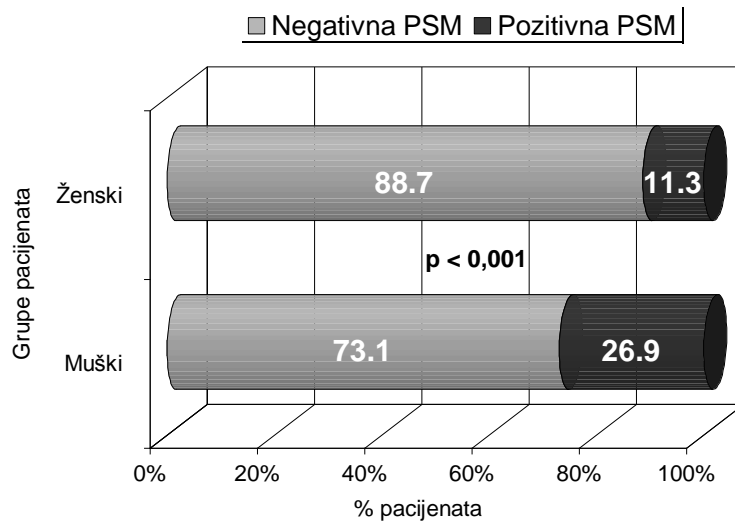
Univarijantnom analizom (t-test i  $\chi^2$  test) analiziran je uticaj pojedinačnih faktora rizika (pol i starost pacijenata, prisustvo DM tip 2, hipertenzije, pušačke navike, vrednosti BMI i vrednosti holesterola) na pojavu pozitivnog nalaza PSM.

Pozitivan PSM nalaz je statistički značajno češće (p<0,001) prisutan kod muškaraca (26,9%) nego kod žena (11,3%) (tabela 4.14. i grafikon 4.7).

Pol	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Muški	256	73,1	94	26,9	350	100
Ženski	400	88,7	51	11,3	451	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

Tabela 4.14. Nalaz PSM u odnosu na pol pacijenata (p<0,001)





**Grafikon 4.7. Nalaz PSM u odnosu na pol pacijenata**

Ishemija koja zahvata od 1% do 10% LK je češća kod žena nego kod muškaraca (49,0% : 36,2%), a ishemija koja zahvata preko 20% LK je češća kod muškaraca nego kod žena (39,4% : 25,5%), ali razlike u distribucijama nisu bile statistički značajne ( $p=0,202$ ) (tabela 4.15).

	Žene		Muškarci		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Ishemija						
1–10% LK	25	49,0	34	36,2	59	40,7
11–20% LK	13	25,5	23	24,5	36	24,8
≥21% LK	13	25,5	37	39,4	50	34,5
<b>Ukupno</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>94</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.15. Nalaz veličine ishemije u odnosu na pol pacijenata ( $p=0,202$ )**

Nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,936$ ) u prosečnoj starosti pacijenata u odnosu na nalaz PSM (pacijenti sa negativnim PSM –  $61,9 \pm 7,69$  godina i pacijenti sa pozitivnim nalazom PSM –  $62,0 \pm 7,66$  godina) (tabela 4.16).

Starost pacijenata	N	Prosek	SD	Min	Max
Negativna PSM	656	61,9	7,69	28	83
Pozitivna PSM	145	62,0	7,66	41	80
<b>Ukupno</b>	<b>801</b>	<b>61,9</b>	<b>7,68</b>	<b>28</b>	<b>83</b>

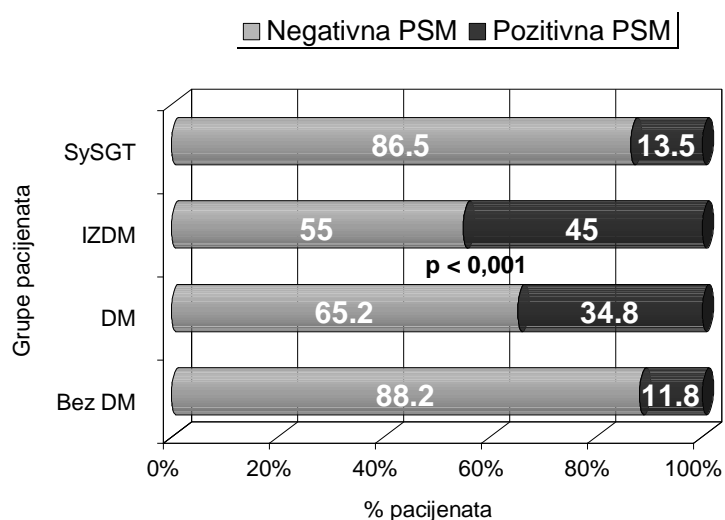
**Tabela 4.16. Prosečna starost pacijenata u odnosu na nalaz PSM ( $p=0,936$ )**

Pozitivan nalaz PSM najčešći je u grupi pacijenata sa DM tip 2 koji su na insulinskoj terapiji (45,0%), zatim kod pacijenata sa DM tip 2 koji su na terapiji oralnim hipoglikemicima (34,8%), kod pacijenata sa sindrom smanjene glukoze tolerancije (IGT – impaired glucose tolerance) pozitivna PSM registrovana je kod 13,5% dok je kod pacijenata bez DM PSM bila pozitivna kod 11,8% pacijenata.

Postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u pojavi pozitivne PSM u odnosu na prisustvo DM i način lečenja (tabela 4.17. i grafikon 4.8).

Nalaz DM	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
bez DM	499	88,2	67	11,8	566	100
DM tip 2 (lekovi)	103	65,2	55	34,8	158	100
DM tip 2 (insulin)	22	55,0	18	45,0	40	100
IGT	32	86,5	5	13,5	37	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.17. Nalaz PSM u odnosu na prisustvo i način lečenja šećerne bolesti ( $p < 0,001$ )**



**Grafikon 4.8. Nalaz PSM u odnosu na prisustvo i način lečenja šećerne bolesti**

Ishemija od 1% do 10% je češća kod pacijenata bez DM ili IGT nego kod pacijenata sa DM (48,6% : 32,9%), a ishemija preko 20% je češća kod pacijenata sa DM nego kod pacijenata bez DM ili IGT-a (41,1% : 27,8%). Međutim, razlike u distribucijama nisu bile statistički značajne ( $p = 0,125$ ) (tabela 4.18).

Ishemija	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	35	48,6	24	32,9	59	40,7
11–20% LK	17	23,6	19	26,0	36	24,8
>20% LK	20	27,8	30	41,1	50	34,5
<b>Ukupno</b>	<b>72</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.18. Nalaz veličine ishemije u odnosu na postojanje šećerne bolesti ( $p=0,125$ )**

Za vrednost klinički i prognostički signifikantne ishemije uzeli smo onu ishemiju koja zahvata  $\geq 11\%$  LK. Ishemija koja zahvata  $\leq 11\%$  LK češća je kod pacijenata sa DM tip2 nego kod pacijenata bez DM ili kod IGT (67,1% : 51,4%) i razlika u distribucijama je na nivou statističke značajnosti od 0,079 (tabela 4.19).

Ishemija	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	35	48,6	24	32,9	59	40,7
$\geq 11\%$ LK	37	51,4	49	67,1	86	59,3
<b>Ukupno</b>	<b>72</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

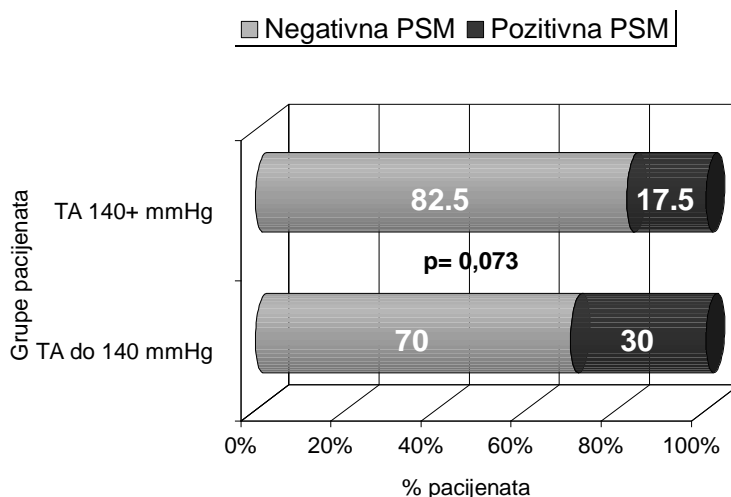
**Tabela 4.19. Nalaz signifikantne ishemije u odnosu na postojanje šećerne bolesti ( $p=0,079$ )**

Za graničnu vrednost hipertenzije korišćena je vrednost sistolnog pritiska od 140 mmHg. Bio je 761 pacijent (95,0%) sa vrednošću sistolnog pritiska  $>140$  mmHg i prosečna vrednost sistolnog pritiska u ovoj grupi pacijenata bila je  $161 \pm 16,7$  mmHg.

Pozitivan nalaz PSM češći je u grupi pacijenata bez povišenih vrednosti sistolnog krvnog pritiska (30,0% : 17,5%), ali razlika nije statistički značajna ( $p=0,073$ ) (tabela 4.20. i grafikon 4.9).

Sistolni pritisak	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
$\leq 140$ mmHg	28	70,0	12	30,0	40	100
$>140$ mmHg	628	82,5	133	17,5	761	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.20. Nalaz PSM u odnosu na vrednost sistolnog pritiska ( $p=0,073$ )**

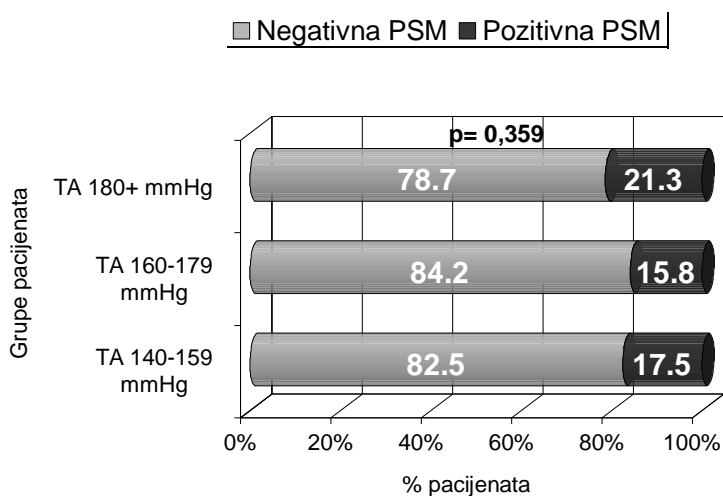


**Grafikon 4.9. Nalaz PSM u odnosu na vrednost sistolnog pritiska**

Pozitivan nalaz PSM je najčešći (21,3%) u grupi pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom >180 mmHg, ali nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na grupe hipertenzije (p=0,359) (tabela 4.21. i grafikon 4.10).

Hipertenzija	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
140–159 mmHg	255	82,5	54	17,5	309	100
160–179 mmHg	262	84,2	49	15,8	311	100
>180 mmHg	111	78,7	30	21,3	141	100
<b>Ukupno</b>	<b>628</b>	<b>82,5</b>	<b>133</b>	<b>17,5</b>	<b>761</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.21. Nalaz PSM u odnosu na grupe hipertenzije (p=0,359)**



**Grafikon 4.10. Nalaz PSM u odnosu na grupe hipertenzije**

Ishemija veća od 10% češća je kod pacijenata sa HTA nego kod pacijenata bez HTA (95,3% : 86,4%), ali razlika u distribucijama nije statistički značajna ( $p=0,108$ ) (tabela 4.22).

	Bez HTA		Sa HTA		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<b>Ishemija</b>						
1–10% LK	8	13,6	51	86,4	59	100
≥11% LK	4	4,7	82	95,3	86	100
<b>Ukupno</b>	<b>12</b>	<b>8,3</b>	<b>133</b>	<b>91,7</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

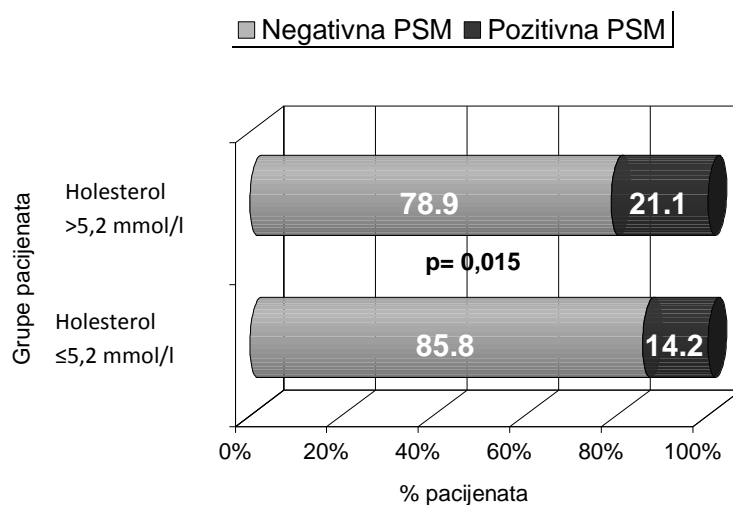
Tabela 4.22. Nalaz veličine ishemije u odnosu na prisustvo HTA ( $p=0,108$ )

Za graničnu vrednost ukupnog holesterola u krvi korišćena je vrednost od 5,2 mmol/l. Bilo je 455 pacijenata (95,0%) koji su imali vrednost ukupnog holesterola preko 5,2 mmol/l i prosečna vrednost ukupnog holesterola u krvi kod ovih pacijenata bila je  $7,57 \pm 0,53$  mmol/l.

Pozitivan nalaz PSM je statistički značajno češće ( $p=0,015$ ) prisutan kod pacijenata sa povišenim vrednostima ukupnog holesterola (21,1%) nego kod pacijenata sa vrednostima ukupnog holesterola ispod 5,2 mmol/l (14,2%) (tabela 4.23. i grafikon 4.11).

	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<b>Holesterol</b>						
≤5,2 mmol/l	297	85,8	49	14,2	346	100
>5,2 mmol/l	359	78,9	96	21,1	455	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

Tabela 4.23. Nalaz PSM u odnosu na vrednost ukupnog holesterola ( $p=0,015$ )



Grafikon 4.11. Nalaz PSM u odnosu na vrednost ukupnog holesterola

Ishemija od 1% do 10% češća je kod pacijenata sa holesterolom  $\leq 5,2$  mmol/l nego kod pacijenata sa holesterolom  $> 5,2$  mmol/l (51,0% : 35,4%), a ishemija preko 20% češća je kod pacijenata sa holesterolom  $> 5,2$  mmol/l nego kod pacijenata sa holesterolom  $\leq 5,2$  mmol/l (37,6% : 28,6%). Međutim, razlike u distribucijama nisu bile statistički značajne ( $p=0,195$ ) (tabela 4.24).

Ishemija	Hol $\leq 5,2$ mmol/l		Hol $> 5,2$ mmol/l		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	25	51,0	34	35,4	59	40,7
11–20% LK	10	20,4	26	27,1	36	24,8
>20% LK	14	28,6	36	37,6	50	34,5
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>96</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.24. Nalaz veličine ishemije u odnosu na vrednost ukupnog holesterola ( $p=0,195$ )**

Prognostički signifikantna ishemija koja zahvata  $\geq 11\%$  LK češća je kod pacijenata sa holesterolom  $> 5,2$  mmol/l nego kod pacijenata sa holesterolom  $\leq 5,2$  mmol/l (64,6% : 49,0%) i razlika u distribucijama je na nivou statističke značajnosti od 0,103 (tabela 4.25).

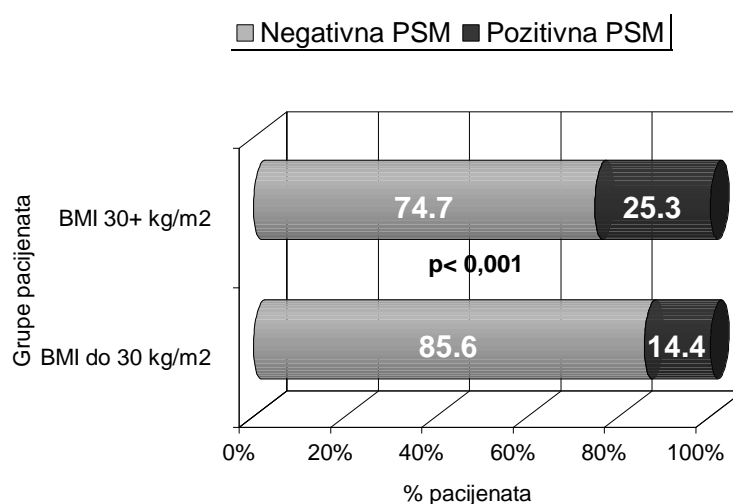
Ishemija	Hol $\leq 5,2$ mmol/l		Hol $> 5,2$ mmol/l		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	25	51,0	34	35,4	59	40,7
$\geq 11\%$ LK	24	49,0	62	64,6	86	59,3
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>96</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.25. Nalaz signifikantne ishemije u odnosu na vrednost ukupnog holesterola ( $p=0,103$ )**

Za graničnu vrednost BMI korišćena je vrednost od  $30 \text{ kg/m}^2$ . Bilo je 273 pacijenta (34,1%) koji su imali vrednost BMI preko  $30 \text{ kg/m}^2$  i prosečna vrednost BMI kod ovih pacijenata je bila  $33,0 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ .

Positivni nalaz PSM je statistički značajno češće ( $p < 0,001$ ) prisutan kod pacijenata sa povišenim vrednostima BMI (25,3%) nego kod pacijenata sa vrednostima BMI ispod  $30 \text{ kg/m}^2$  (14,4%) (tabela 4.26. i grafikon 4.12).

BMI	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<30 kg/m <sup>2</sup>	452	85,6	76	14,4	528	100
≥30 kg/m <sup>2</sup>	204	74,7	69	25,3	273	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

Tabela 4.26. Nalaz PSM u odnosu na vrednost BMI ( $p < 0,001$ )

Grafikon 4.12. Nalaz PSM u odnosu na vrednost BMI

Ishemija od 1% do 10% češća je kod pacijenata sa BMI <30 kg/m<sup>2</sup> nego kod pacijenata sa BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> (43,4% : 37,7%), a ishemija preko 20% češća je kod pacijenata sa BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> nego kod pacijenata sa BMI <30 kg/m<sup>2</sup> (42,0% : 27,6%). Međutim, razlike u distribucijama nisu bile statistički značajne ( $p=0,169$ ) (tabela 4.27).

Ishemija	BMI <30 kg/m <sup>2</sup>		BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	33	43,4	26	37,7	59	40,7
11–20% LK	22	28,9	14	20,3	36	24,8
>20% LK	21	27,6	29	42,0	50	34,5
<b>Ukupno</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>69</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Tabela 4.27. Nalaz veličine ishemije u odnosu na vrednost BMI ( $p=0,169$ )

Prognostički signifikantna ishemija koja zahvata ≥11% LK češća je kod pacijenata sa BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> nego kod pacijenata sa BMI <30 kg/m<sup>2</sup> (62,3% : 56,6%), ali razlika u distribucijama nije statistički značajna ( $p=0,594$ ) (tabela 4.28).

	<b>BMI &lt;30 kg/m<sup>2</sup></b>		<b>BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup></b>		<b>Ukupno</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ishemija</b>						
1–10% LK	33	43,4	26	37,7	59	40,7
≥11% LK	43	56,6	43	62,3	86	59,3
<b>Ukupno</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>69</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

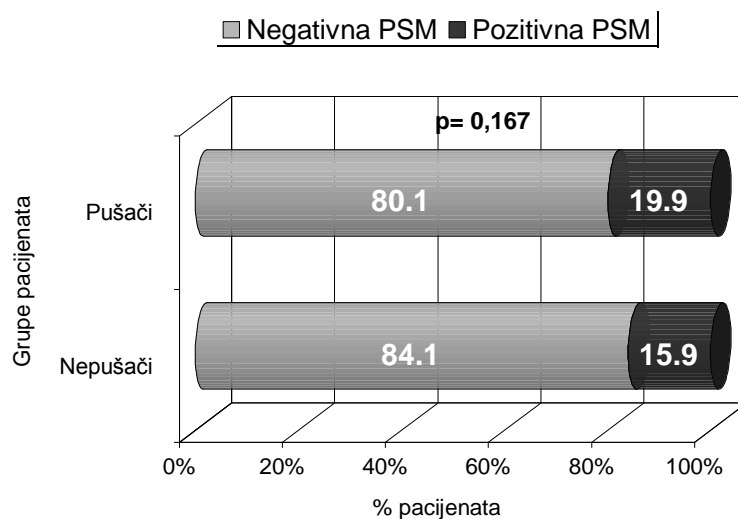
**Tabela 4.28. Nalaz signifikantne ishemije u odnosu na vrednost BMI ( $p=0,594$ )**

Pozitivan nalaz PSM je češći u grupi pacijenata koji su pušači (19,9%), nego kod pacijenata koji su nepušači (15,9%).

Ne postoji statistički značajna razlika ( $p=0,167$ ) u pojavi pozitivne PSM u odnosu na pušačku naviku (tabela 4.29. i grafikon 4.13).

<b>Pušačka navika</b>	<b>Negativna PSM</b>		<b>Pozitivna PSM</b>		<b>Ukupno</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nepušači	302	84,1	57	15,9	359	100
Pušači	354	80,1	88	19,9	442	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.29. Nalaz PSM u odnosu na pušačku naviku ( $p=0,167$ )**



**Grafikon 4.13. Nalaz PSM u odnosu na pušačku naviku pacijenata**



Ishemija od 1% do 10% češća je kod pušača nego kod nepušača (44,3% : 35,1%), ali razlike u distribucijama nisu statistički značajne ( $p=0,432$ ) (tabela 4.30).

Ishemija	Nepušači		Pušači		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	20	35,1	39	44,3	59	40,7
11–20% LK	17	29,8	19	21,6	36	24,8
>20% LK	20	35,1	30	34,1	50	34,5
<b>Ukupno</b>	<b>57</b>	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Tabela 4.30. Nalaz veličine ishemije u odnosu na pušačku naviku ( $p=0,432$ )

Signifikantna ishemija koja zahvata  $\geq 11\%$  LK češća je kod nepušača nego kod pušača (64,9% : 55,7%), ali razlika u distribucijama nije statistički značajna ( $p=0,351$ ) (tabela 4.31).

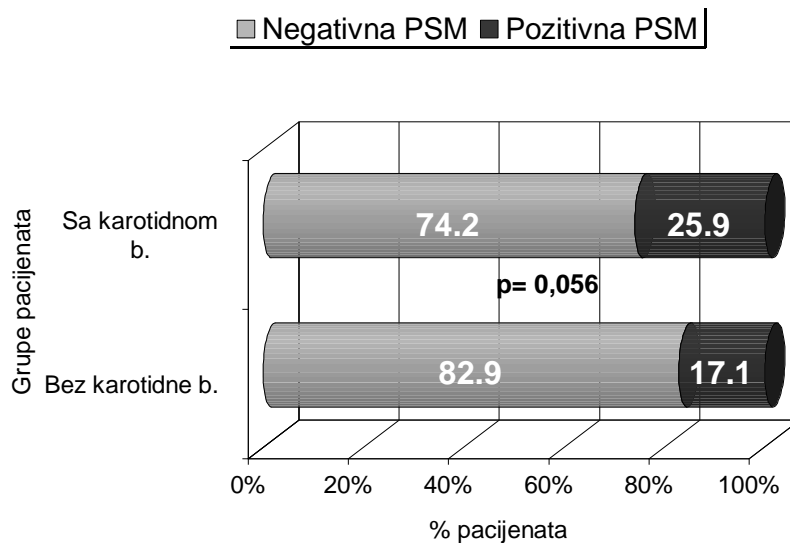
Ishemija	Nepušači		Pušači		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
1–10% LK	20	35,1	39	44,3	59	40,7
$\geq 11\%$ LK	37	64,9	49	55,7	86	59,3
<b>Ukupno</b>	<b>57</b>	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>145</b>	<b>100</b>

Tabela 4.31. Nalaz signifikantne ishemije u odnosu na pušačku naviku ( $p=0,351$ )

Positivan nalaz PSM je češći u grupi pacijenata sa oboljenjem karotidnih krvnih sudova (25,9%), nego kod pacijenata bez oboljenja karotida (17,1%). Razlika u pojavi pozitivnog nalaza PSM u odnosu na postojanje karotidnog oboljenja je na granici statističke značajnosti ( $p=0,056$ ) (tabela 4.32. i grafikon 4.14).

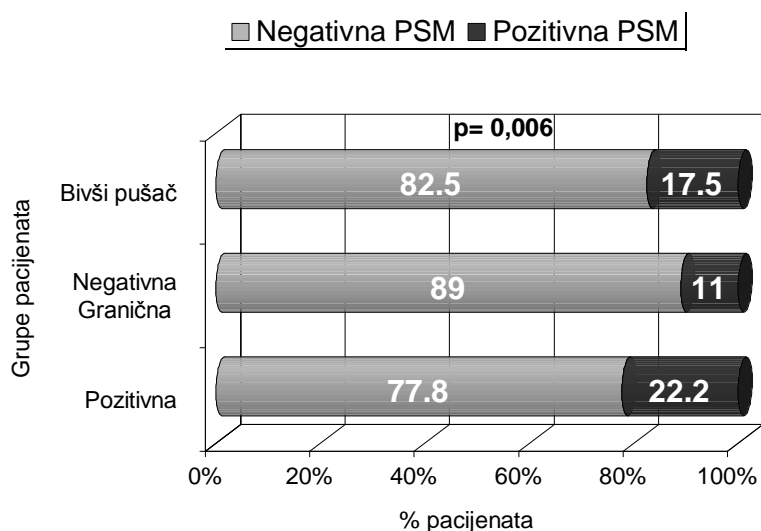
Karotidna bol.	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Bez	587	82,9	121	17,1	708	100
Sa	69	74,2	24	25,9	93	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

Tabela 4.32. Nalaz PSM u odnosu na prisustvo karotidne bolesti ( $p=0,056$ )



**Grafikon 4.14. Nalaz PSM u odnosu na prisustvo karotidne bolesti**

Pozitivan nalaz PSM je najčešći u grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom ergometrije (22,2%), zatim kod pacijenata sa graničnim nalazom (17,5%), dok je kod pacijenata sa negativnim nalazom ergometrije pozitivna PSM registrovana kod 11,0%. Postoji statistički značajna razlika ( $p=0,006$ ) u pojavi pozitivne PSM u odnosu na ergometrijski nalaz (tabela 4.33. i grafikon 4.15).



**Grafikon 4.15. Nalaz PSM u odnosu na nalaz ergometrije**

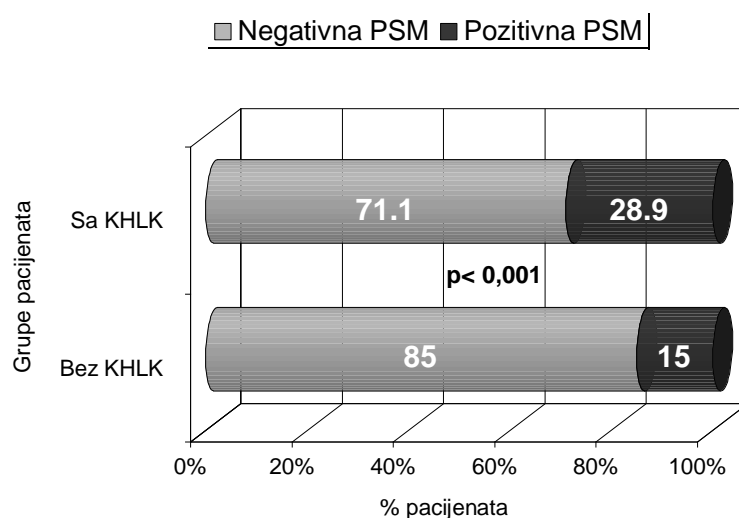
	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<b>Ergometrija</b>						
Pozitivna	105	77,8	30	22,2	135	100
Negativna	284	89,0	35	11,0	319	100
Granična	104	82,5	22	17,5	126	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.33. Nalaz PSM u odnosu na nalaz ergometrije ( $p=0,006$ )**

Pozitivan nalaz PSM je statistički značajno češće ( $p<0,001$ ) prisutan kod pacijenata sa ehosonografskim nalazom koncentrične hipertrofije miokarda leve komore (KHLK) (28,9%) nego kod pacijenata bez KHLK (15,0%) (tabela 4.34. i grafikon 4.16).

	Negativna PSM		Pozitivna PSM		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<b>KHLK</b>						
Bez	528	85,0	93	15,0	621	100
Sa	128	71,1	52	28,9	180	100
<b>Ukupno</b>	<b>656</b>	<b>81,9</b>	<b>145</b>	<b>18,1</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.34. Nalaz PSM u odnosu na prisustvo KHLK ( $p<0,001$ )**

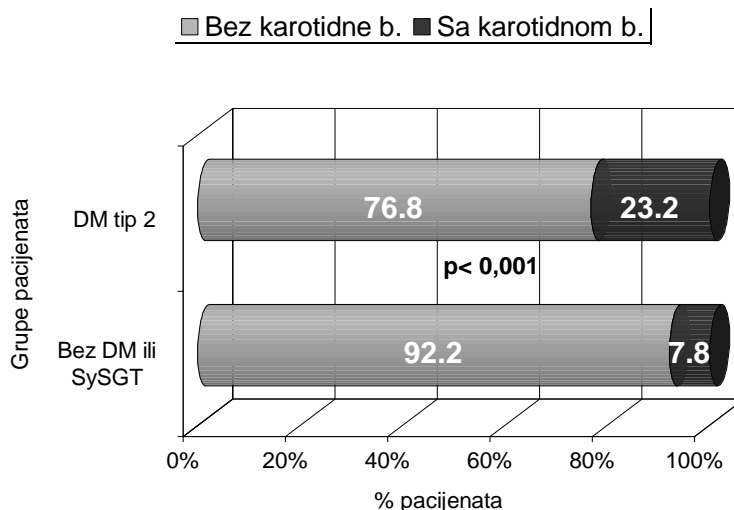


**Grafikon 4.16. Nalaz PSM u odnosu na prisustvo KHLK**

Karotidna bolest je prisutna kod 7,8% pacijenata bez DM tip 2 ili IGT, odnosno kod 23,2% pacijenata sa DM tip 2 i razlika je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) (tabela 4.35. i grafikon 4.17).

Karotidna bol.	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Bez	556	92,2	162	76,8	708	88,4
Sa	47	7,8	46	23,2	93	11,5
<b>Ukupno</b>	<b>603</b>	<b>100</b>	<b>198</b>	<b>100</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

Tabela 4.35. Prisustvo karotidne bolesti u odnosu na prisustvo šećerne bolesti ( $p < 0,001$ )

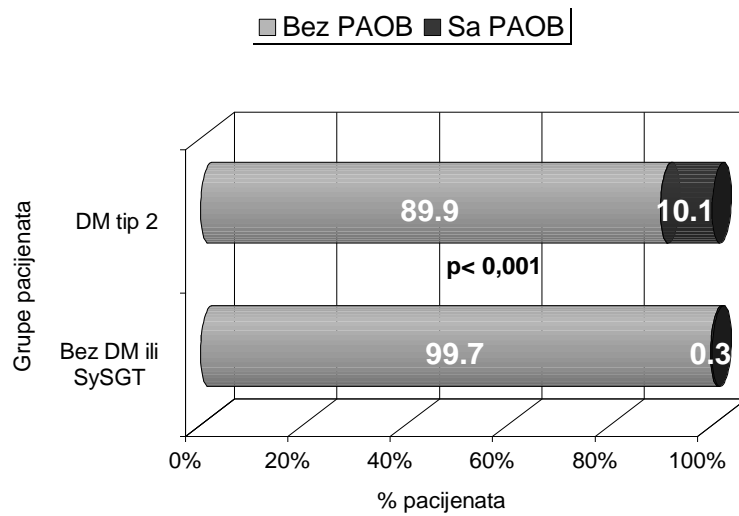


Grafikon 4.17. Karotidna bolest u odnosu na prisustvo šećerne bolesti

PAOB (periferna arterijska okluzivna bolest) je prisutna kod 0,3% pacijenata bez DM tip 2 ili IGT, odnosno kod 10,1% pacijenata sa DM tip 2 i razlika je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) (tabela 4.36. i grafikon 4.18).

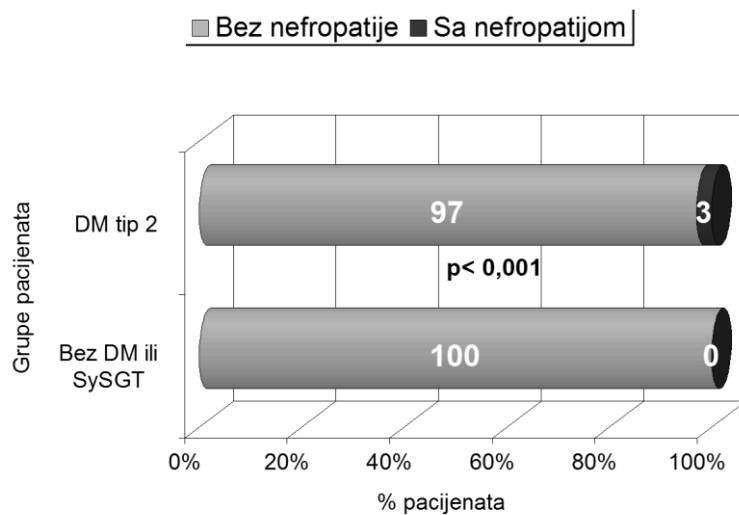
PAOB	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Bez	601	99,7	178	89,9	779	97,3
Sa	2	0,3	20	10,1	22	2,7
<b>Ukupno</b>	<b>603</b>	<b>100</b>	<b>198</b>	<b>100</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

Tabela 4.36. Prisustvo PAOB u odnosu na prisustvo šećerne bolesti ( $p < 0,001$ )



**Grafikon 4.18. Prisustvo PAOB u odnosu na prisustvo šećerne bolesti**

Nefropatija nije prisutna kod pacijenata bez DM tip 2 ili IGT, a kod pacijenata sa DM tip 2 javlja se u 3,0% i razlika je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) (tabela 4.37. i grafikon 4.19).



**Grafikon 4.19. Prisustvo nefropatije u odnosu na prisustvo šećerne bolesti**

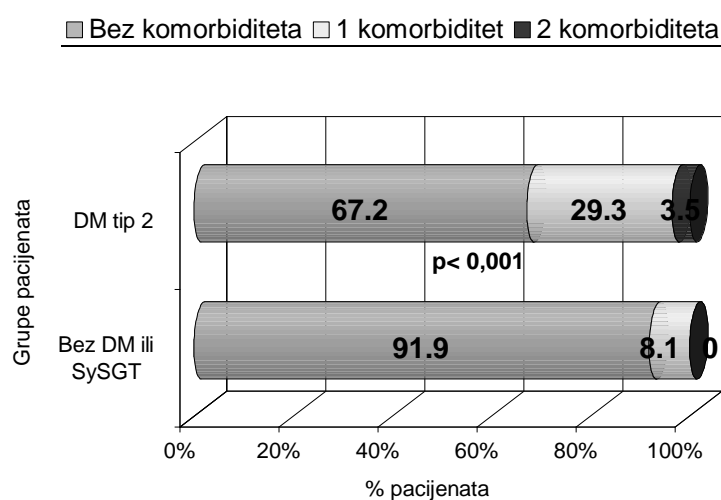
Nefropatija	Bez DM tip2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Bez	603	100	192	97,0	775	99,3
Sa	0	0,0	6	3,0	6	0,7
<b>Ukupno</b>	<b>603</b>	<b>100</b>	<b>198</b>	<b>100</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.37. Prisustvo nefropatije u odnosu na prisustvo šećerne bolesti ( $p < 0,001$ )**

U grupi pacijenata bez dijagnostikovanog DM tip 2 ili IGT, procenat pacijenata bez komorbiditeta bio je 91,9%, a kod pacijenata sa DM tip 2 bez komorbiditeta je bilo 67,2% i razlika je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) (tabela 4.38. i grafikon 4.20).

Broj komorbiditeta	Bez DM tip 2/IGT		DM tip 2		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
0	554	91,9	133	67,2	687	85,8
1	49	8,1	58	29,3	107	13,4
2	0	0,0	7	3,5	7	0,9
<b>Ukupno</b>	<b>603</b>	<b>100</b>	<b>198</b>	<b>100</b>	<b>801</b>	<b>100</b>

**Tabela 4.38. Broj komorbiditeta u odnosu na prisustvo šećerne bolesti ( $p < 0,001$ )**



**Grafikon 4.20. Broj komorbiditeta u odnosu na prisustvo šećerne bolesti**

## 4.2. Multivarijantna analiza faktora rizika

Nakon univarijantne analize pristupilo se multivarijantnoj analizi. Kao nezavisne varijable korišćeni su faktori rizika koji su univarijantnom analizom pokazali statističku značajnost za predikciju pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda (PSM):

- pol pacijenta (muški pol)
- prisustvo DM tip 2 (dijagnostikovani dijabetes melitus tip 2)
- pušačka navika (aktuelni i bivši pušači)
- povišen ukupni holesterol (>5,2 mmol/l)
- povećan BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Kao zavisna varijabla korišćen je nalaz PSM. Zavisna varijabla je definisana kao dihotomno-binarna (0 – negativan nalaz PSM i 1 – pozitivan nalaz PSM).

Multivarijantnom logističkom regresijom svakom faktoru rizika pridružena je težinska vrednost i izračunata je statistička signifikantnost uticaja svakog pojedinačnog faktora ukupnom modelu predikcije (verovatnoća). Za svakog pacijenta je na osnovu dobijenih težinskih faktora izračunata predikcija pozitivnog nalaza PSM, koji se definiše kao broj bodova – procenat, a predstavlja verovatnoću pozitivnog nalaza PSM, a na osnovu prisustva faktora rizika kod pacijenata.

### **Matematička formula verovatnoće uspešne rehabilitacije**

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_n X_n)}}$$

p – verovatnoća pozitivne PSM

$b_0$  – konstanta modela

$b_i$  – koeficijent faktora rizika  $X_i$

n – ukupan broj faktora rizika

e – matematička konstanta 2,72

Na osnovu distribucije dobijenih vrednosti predikcije pozitivnog nalaza PSM (broja bodova) formirane su grupe – kategorije rizika. U okviru ovih grupa izračunat je prosečan očekivani procenat pacijenata koji će imati pozitivan nalaz PSM i procenat pacijenata kod kojih je nalaz PSM bio zaista pozitivan. Komparacijom vrednosti dobijenog i očekivanog procenta pozitivnog nalaza PSM svake grupe dobija se vrednost koja služi za procenu kvaliteta modela za predikciju nalaza PSM (Hosmer-Lemeshow test).

Multivarijantna logistička regresiona analiza obavljena je metodama ENTER (svi parametri / faktori rizika uneti u model) i FORWARD (statistički minimalan set faktora rizika – nazvan PSM\_MIN). Metodima ENTER kao nezavisni prediktori pozitivnog nalaza PSM dobijeni su: muški pol ( $p < 0,001$ ), dijagnostikovani DM tip 2 ( $p < 0,001$ ), holesterol  $> 5,2 \text{ mmol/l}$  ( $p = 0,006$ ), BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ) i pušačka navika ( $p = 0,038$ ) (tabela 4.39).

Parametar	p
muški pol	<0,001
dijagnostikovan DM tip 2	<0,001
hipertenzija	0,362
ukupni holesterol >5,2 mmol/l	0,006
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0,001
pušačka navika	0,038

**Tabela 4.39. Logistička analiza – metod ENTER**

Za logističku regresiju PSM\_MIN korišćen je metod Forward Logistic Regression koji na osnovu unetih faktora rizika kreira model logističke regresije sa maksimalno potrebnim brojem faktora rizika za statistički signifikantnu predikciju uspeha rehabilitacije. Model PSM\_MIN se sastoji od 5 parametara: pol pacijenta, dijagnostikovan DM tip 2, povišen holesterol (>5,2 mmol/l), povećan indeks telesne mase ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) i pušačka navika (aktuelni i bivši pušači cigareta). U tabeli 4.40. za navedene faktore rizika modela PSM\_MIN prikazani su: Beta koeficijenti, SD beta koeficijenata, statistička značajnost i *odds ratio* (EXP (B)). Svi faktori predstavljaju nezavisne prediktore pozitivnog PSM nalaza.

Faktor rizika	B koeficijent	SD (B)	p	EXP (B)
muški pol	1,074	0,206	< 0,001	2.93
dijagnostikovan DM tip 2	1,473	0,205	< 0,001	4.36
ukupni holesterol >5,2 mmol/l	0,564	0,208	0,007	1.76
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0,692	0,206	0,001	2.00
pušačka navika	0,463	0,212	0,028	1.59
konstanta modela	-3,442	0,290	< 0,001	

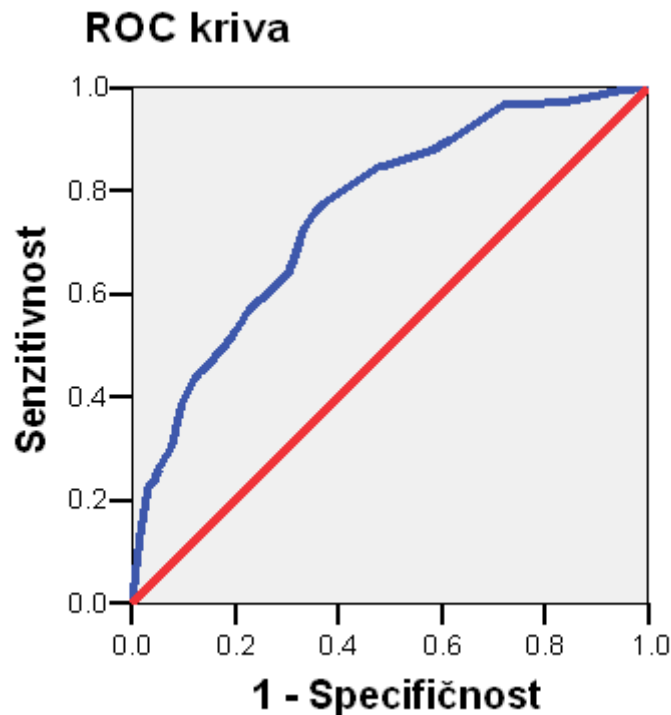
**Tabela 4.40. Faktori rizika i koeficijenti multivarijantne logističke regresije modela PSM\_MIN**

Verovatnoća pozitivnog PSM nalaza je veća 4,36 puta kod pacijenata sa dijagnostikovanim DM tip 2 ( $p < 0,001$ ); 2,93 puta je veća kod muškaraca nego kod žena ( $p < 0,001$ ); 2,00 puta je veća kod pacijenata sa povećanim BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p = 0,001$ ); 1,76 puta je veća kod pacijenata sa povećanim vrednostima ukupnog holesterola (>5,2 mmol/l) ( $p = 0,007$ ); i 1,59 puta je veća kod pacijenata sa pušačkom navikom (aktuelni i bivši pušači) ( $p = 0,028$ ).

Vrednost Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit testa je na nivou  $p = 0,061$  što ukazuje da se očekivani i observirani (dobijeni) procenat pozitivnog nalaza u grupama statistički značajno ne razlikuju, ali su na granici značajnosti. Za procenu kvaliteta predikcije modela PSM\_MIN izračunate su vrednosti senzitivnosti i specifičnosti za razne nivoe odlučivanja



(ROC analiza). Površina ispod ROC krive iznosi 0,757 što ukazuje na dobre diskriminatorne osobine kreiranog modela za predikciju pozitivnog nalaza PSM (grafikon 4.21).



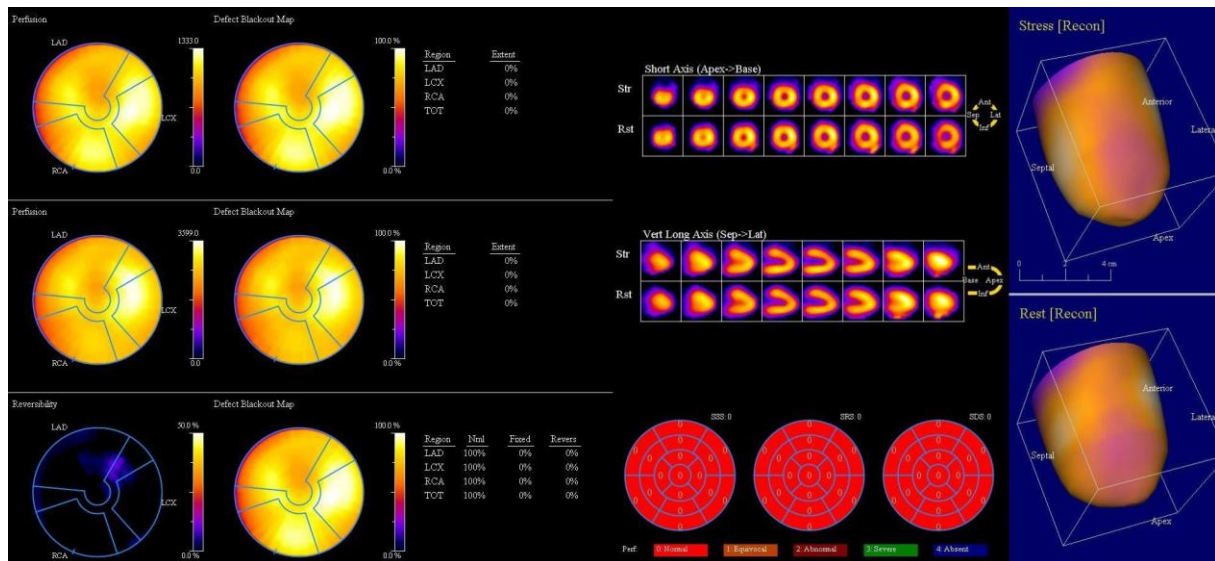
**Grafikon 4.21. ROC kriva predikcije pozitivnog nalaza PSM modelom PSM\_MIN**

ROC analiza vrednosti verovatnoće pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda pokazala je da je optimalna granična vrednost  $p=0,15$ , za koju se dobija vrednost senzitivnosti od 77,9%, specifičnosti 62,2% i ukupne vrednosti predikcije od 65,0% (tabela 4.41).

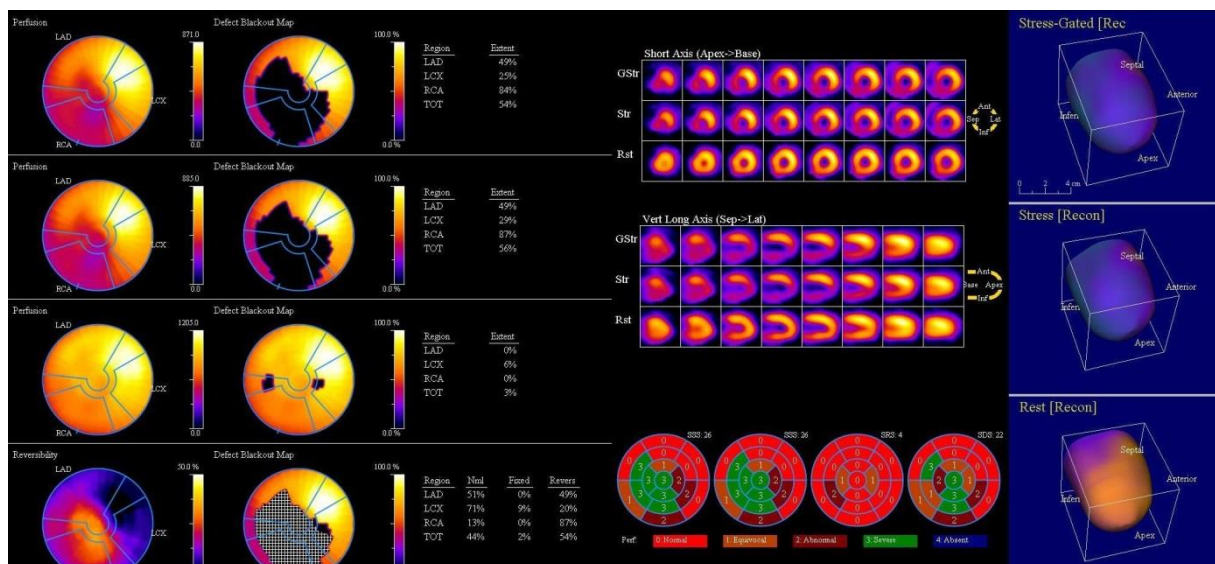
Observiran	Predikcija (0,15)		
	Negativan PSM	Pozitivan PSM	%
Negativan PSM	408	248	62,2
Pozitivan PSM	32	113	77,9
			65,0

**Tabela 4.41. Senzitivnost i specifičnost modela za predikciju pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda**

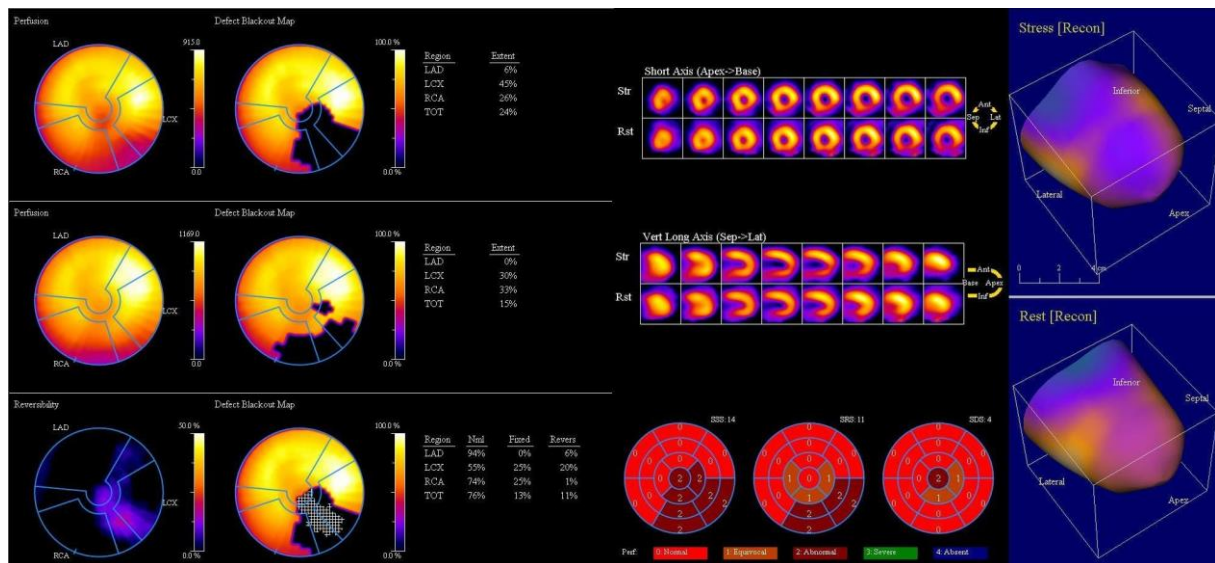
### 4.3. Prikazi slučajeva



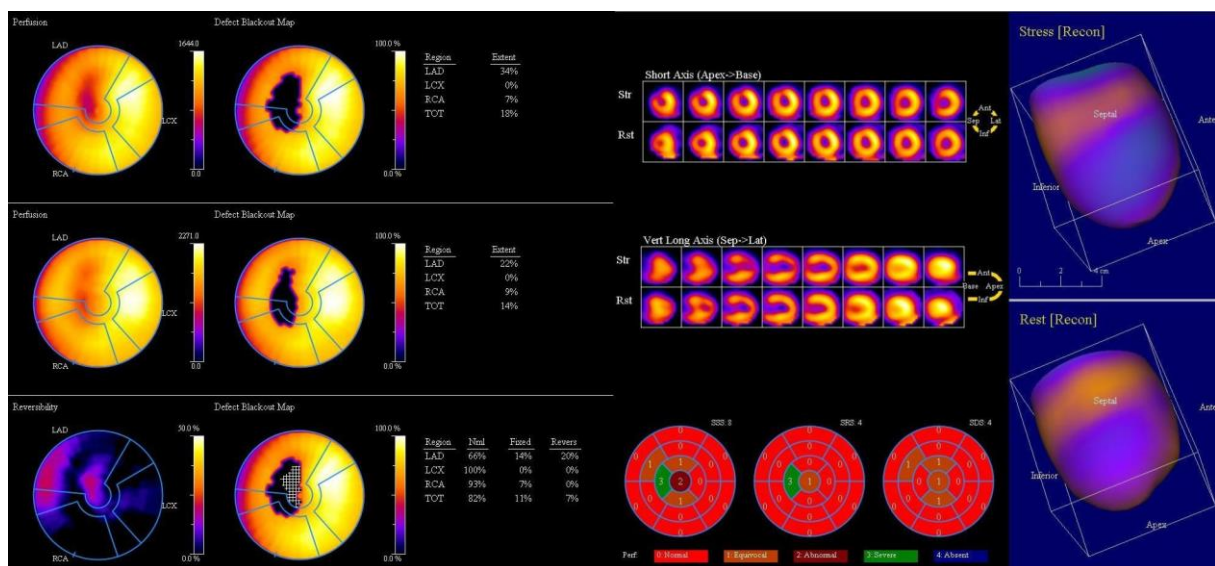
**Slika 4.1.** BI, žena, 61 godina. FR: HTA, Hol 8,0 mmol/l, BMI 23,6 kg/m<sup>2</sup>, pušač; HS5%. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda. SSS0, SRS0, SDS0. Procenat zahvaćenosti irigacionih područja svih koronarnih arterija kao i LK u celini je 0 %.



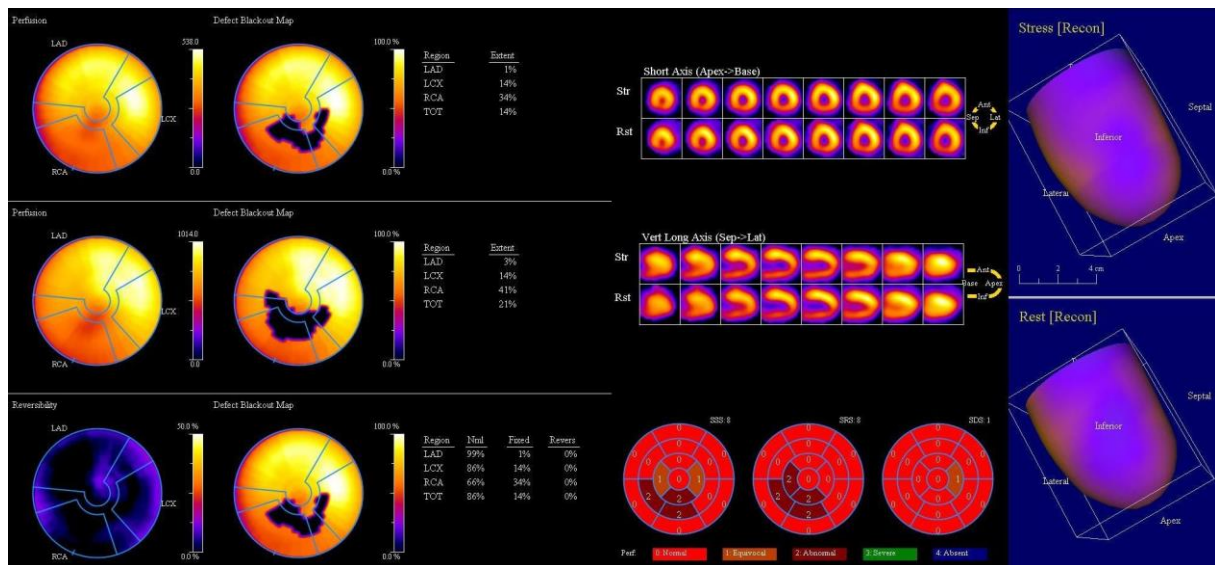
**Slika 4.2.** DM, muškarac, 61 godina. FR: HTA, Hol 8,0 mmol/L, BMI 31,5 kg/m<sup>2</sup>; HS5%. Velika i intenzivna reverzibilna ishemija apeksa i inferoseptalnog zida LK. SSS26, SRS4, SDS22. Ishemija u opterećenju zahvata 49% irigacionog područja LAD, 29% LCx, 87% RCA i 56% LK.



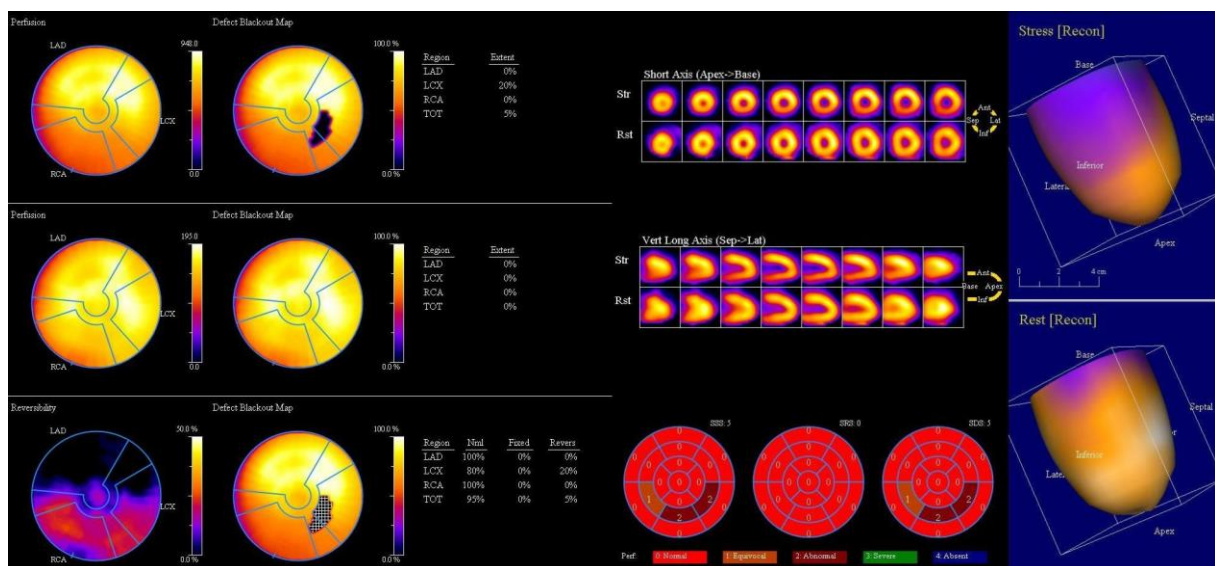
**Slika 4.3. EM, muškarac, 52 godine. FR: HTA, Hol 6,6 mmol/L, BMI 31,3 kg/m<sup>2</sup>, pušač; HS4%. Mešovita ishemija apiko-inferolateralnog zida LK. SSS14, SRS11, SDS4. Ishemija u opterećenju zahvata 6% irigacionog područja LAD, 45% LCx, 26% RCA i 24% LK.**



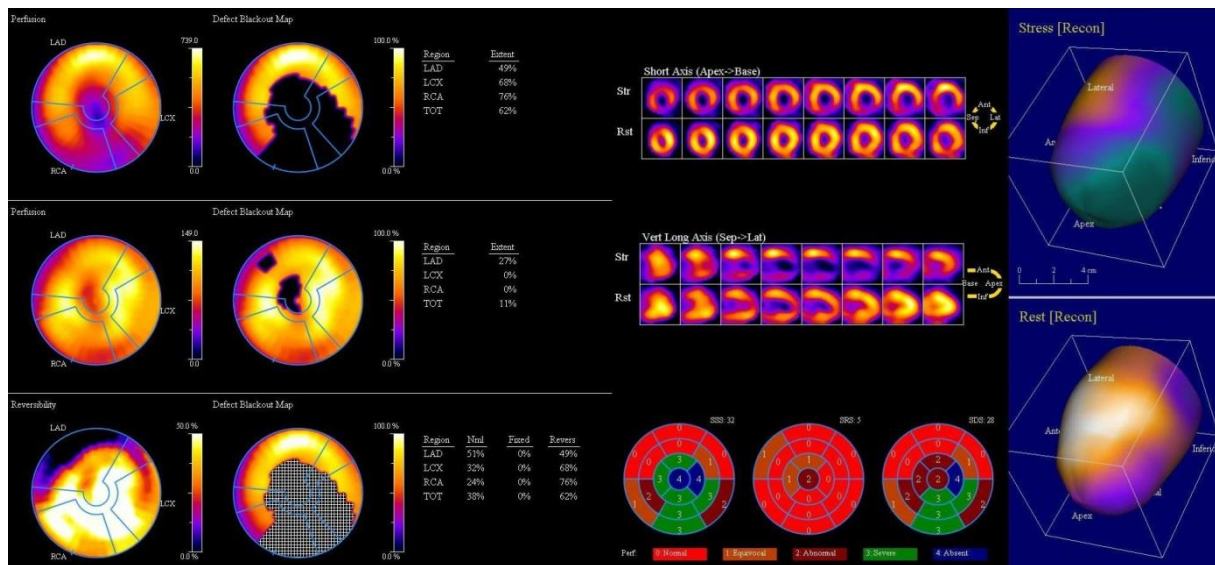
**Slika 4.4. JG, žena, 62 godine. FR: HTA, Hol 7,7 mmol/L, BMI 20,7 kg/m<sup>2</sup>, pušač; HS8%. Dg: LBBB. Mešovita ishemija apeksa. SSS8, SRS4, SDS4. Ishemija u opterećenju zahvata 34% irigacionog područja LAD, 0% LCx, 7% RCA i 18% LK. Granično visok SDS ukazuje na značajnu reverzibilnost ishemije koja se ne može u potpunosti pripisati posledicama bloka leve grane.**



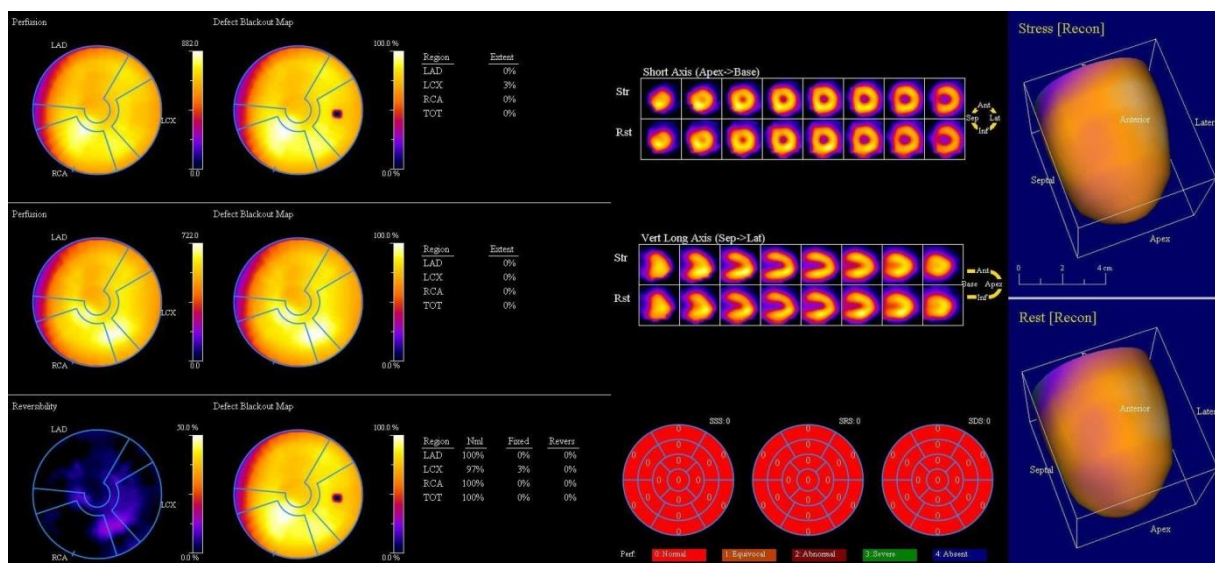
Slika 4.5. RJ, muškarac, 62 godine. FR: IGT, HTA, BMI 34,3 kg/m<sup>2</sup>. Ireverzibilna ishemija apiko-inferoseptalnog zida LK. SSS8, SRS8, SDS1. Ishemija u opterećenju zahvata 1% irigacionog područja LAD, 14% LCx, 34% RCA i 14% LK.



Slika 4.6. RM, muškarac, 61 godina. FR: DM tip 2, BMI 32,2 kg/m<sup>2</sup>, pušač. Reverzibilna ishemija medijalnih segmenata inferiornog, inferoseptalnog i inferolateralnog zida LK. SSS5, SRS0, SDS5. Ishemija u opterećenju zahvata 0% irigacionog područja LAD, 20% LCx, 0% RCA i 5% LK.



Slika 4.7. ŠM, muškarac, 56 godina. FR: DM tip 2, HTA, Hol 7,6 mmol/L, BMI 35,5 kg/m<sup>2</sup>, bivši pušač. Velika intenzivna reverzibilna ishemijska apleksa i inferiornog zida LK. SSS32, SRS5, SDS28. Ishemija u opterećenju zahvata 49% irigacionog područja LAD, 68% LCx, 76% RCA i 62% LK.



Slika 4.8. ZLj, žena, 72 godine. FR: DM tip 2, HTA, Hol 7,0 mmol/L, BMI 26,2 kg/m<sup>2</sup>. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda. SSS0, SRS0, SDS0. Procenat zahvaćenosti irigacionih područja svih koronarnih arterija kao i LK u celini je 0%.

## 5. DISKUSIJA

Signifikantna koronarna arterijska bolest definisana je prema angiografskom nalazu kao stenozna koronarne arterije koja je jednaka ili veća od 70%, a lokalizovana je na najmanje jednoj većoj koronarnoj arteriji, ili kao stenozna koja je jednaka ili veća od 50% ako je lokalizovana na glavnom kratkom stablu leve koronarne arterije (left main). Poznato je da i manje stenozne od navedenih mogu uzrokovati anginozne tegobe, ali su one bez većeg prognostičkog značaja.<sup>227</sup> Kod pacijenata sa hroničnim anginoznim tegobama, sva ispitivanja usmerena su ka utvrđivanju da li postoji ili ne postoji koronarna arterijska bolest, kako bi se mogla pravovremeno odrediti i usmeriti odgovarajuća terapija i odrediti prognoza.

Od posebnog je značaja, kod pacijenata sa anginoznim tegobama, da se utvrdi tzv. pre-test verovatnoća postojanja koronarne arterijske bolesti, a na osnovu istorije bolesti, pregleda i procene faktora rizika.<sup>228</sup> Pacijenti koji imaju veliku ili intermedijarnu pre-test verovatnoću postojanja koronarne arterijske bolesti najbolji su kandidati za izvođenje SPECT perfuzione scintigrafije miokarda (SPECT PSM). Istovremeno, pacijenti sa niskom pre-test verovatnoćom postojanja koronarne arterijske bolesti nisu zadovoljavajući kandidati za izvođenje SPECT PSM.<sup>229</sup> Od odluke koji će pacijenti biti upućeni na SPECT PSM, zavisice senzitivnost i specifičnost ove metode. Kako većina pacijenata sa patološkim SPECT PSM nalazom dalje biva upućena na koronarografiju, tako veoma mali broj pacijenata sa urednim nalazom SPECT PSM uradi koronarografiju. Promena kriterijuma za upućivanje pacijenata na SPECT PSM, može rezultirati precenjivanjem senzitivnosti odnosno potcenjivanjem specifičnosti ove metode.

Studije pokazuju da senzitivnost (procenat patoloških nalaza PSM kod pacijenata sa signifikantnom bolešću koronarnih arterija) SPECT PSM iznosi 87% ukoliko se opterećenje vrši ergobiciklom odnosno 89% ukoliko se vrši farmakološko opterećenje; dok je specifičnost (procenat normalnih nalaza PSM kod pacijenata bez signifikantne bolesti koronarnih arterija) 73% – za ergobicikl i 75% – za farmakološko opterećenje.<sup>230</sup> Kod pacijenata sa stabilnom anginom, normalan nalaz <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT PSM povezan je sa niskim rizikom od smrtnog ili nefatalnog infarkta miokarda (0,6% godišnje) u poređenju sa 12 puta većim rizikom (7,4% godišnje) kod pacijenata sa patološkim nalazom (reverzibilni ili fiksni defekt).<sup>231</sup> Slični rezultati prijavljuju i studije PSM izvedene sa <sup>201</sup>Tl.<sup>232</sup> Istovremeno, uredan nalaz PSM kod pacijenata sa signifikantnim oboljenjem koronarnih arterija i stabilnom anginom, takođe ukazuje na nizak rizik od budućeg srčanog događaja, pa je tako na godišnjem nivou stopa srčane smrti ili nefatalnog infarkta miokarda kod ovih pacijenata manja od 1%.<sup>233</sup>

Izvođenje PSM kod pacijenata jasno visokog ili jasno niskog rizika možda nije prava metoda, imajući u vidu da je ta grupa pacijenata na osnovu procene rizika već klasifikovana ili kao visokorizična ili kao niskorizična grupa, što može biti dovoljno za odluku kliničara o daljem postupku.<sup>230</sup> Međutim, paradoksalna je činjenica da je najveći broj akutnih koronarnih sindroma uzrokovan stenozama koronarnih arterija ispod 50%, kao posledica rupture visokorizičnog vulnerabilnog plaka.<sup>234</sup> Moguće objašnjenje jeste da disfunkcija endotela koronarnih arterija dovodi do toga da i mala stenozna koronarne arterije u stresu može

uzrokovati privremeni perfuzioni defekt detektovan PSM.<sup>235</sup> Podatak da se nalaz PSM poboljšava nakon terapije statinima govori u prilog ove teorije. Schwartz i saradnici su pokazali da je serija urađenih PSM pokazala poboljšanje perfuzije kod 48% pacijenata posle šestomesečne terapije statinima, čak i kada nije došlo do proporcionalnog smanjenja lipida.<sup>236</sup> Drugo moguće objašnjenje jeste da pacijenti sa poznatom koronarnom bolešću i patološkim nalazom SPECT PSM, mogu istovremeno imati i druge manje stenozе podložne rupturi.<sup>234</sup> Ovakvo objašnjenje govori u prilog činjenici da perfuziona scintigrafija miokarda identifikuje pacijente koji su pod rizikom za razvoj akutnog koronarnog događaja nezavisno od veličine anatomske evidentne stenozе. Imajući u vidu progresiju koronarne bolesti tokom vremena, predikcija male verovatnoće budućeg srčanog događaja nakon urednog nalaza SPECT PSM ograničena je na 1–2 godine nakon urednog nalaza.<sup>237</sup> Zellweger i saradnici su objavili da nalazi PSM okarakterisani kao lako abnormalni, umereno i veoma abnormalni bazirani na vrednostima SSS-a predikuju godišnju stopu srčanog događaja sa vrednostima 2,4%, 3,7% i 5,9% retrospektivno.<sup>238</sup>

U asimptomatskoj populaciji, gde je niska pre-test verovatnoća postojanja koronarne arterijske bolesti, pozitivna prediktivna vrednost SPECT PSM je niska.<sup>230</sup> Američko udruženje nuklearne kardiologije (ASNC – American Society of Nuclear Cardiology) i Fondacija Američkog koledža kardiologije (ACCF – American College of Cardiology Foundation) ne preporučuju rutinsko izvođenje SPECT PSM u asimptomatskoj populaciji, osim kod pacijenata sa visokim faktorima rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti, kod novootkrivenih atrijalnih fibrilacija, ventrikularnih tahikardija i kod visokorizičnih profesija (npr. piloti).<sup>229</sup> SPECT PSM se preporučuje i u evaluaciji pacijenata sa dijagnozom DM tip 2, pre veće vaskularne operacije i kod pacijenata na hroničnoj dijalizi.<sup>239,240,241</sup>

Faktori rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti na koje se ne može uticati su pol i starost. Imajući u vidu da je proces razvoja plaka kontinuirani proces, koji se razvija tokom vremena, logičan je zaključak da će koronarna arterijska bolest biti češća u starijoj populaciji. Određeni stepen koronarne arterijske bolesti neizbežan je u starijoj populaciji, pa se ona beleži kod čak 80% starijih od 80 godina. Starenjem nastaju promene u telu koje stvaraju povoljne uslove za razvoj koronarne bolesti, kao na primer promena površine intime krvnih sudova koja starenjem postaje neravna i time podložnija stvaranju plakova. Istovremeno, na razvoj koronarne arterijske bolesti utiče i pol: poznato je da je u ženskoj populaciji prosečan uzrast u kome se registruje koronarna bolest 55 godina dok muškarci ovo oboljenje razvijaju skoro deceniju ranije. Iako je koronarna bolest najučestalije srčano oboljenje kako u ženskoj tako i u muškoj populaciji, muškarci su za oko 50% podložniji umiranju od koronarne arterijske bolesti.<sup>242</sup>

U našoj studiji, u uzorku pacijenata kod kojih ne postoji ranije poznata koronarna arterijska bolest, a koji su upućeni na PSM, bilo je više žena (56,3%) nego muškaraca (43,7%). Međutim, većina studija koja se bavi strukturom pacijenata upućenih na PSM koji nemaju ranije dijagnostikovanu koronarnu arterijsku bolest, prijavljuje veći broj muške populacije upućenih na PSM.<sup>243,244,245</sup> Golden i saradnici pratili su 206 pacijenata sa faktorima rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti i došli do zaključka da lekari češće upućuju muškarce na stres-testiranje (19,3% prema 8,5% za žene), češće upućuju muškarce na kateterizaciju (20,0% prema 9,8% za žene) i češće muškarcima predlažu dodatna testiranja (70,5% prema 50,0% za žene).<sup>246</sup> Naši podaci pokazuju da se u našoj populaciji pacijenata sa faktorima

rizika za koronarnu bolest, ali bez ranije poznate koronarne bolesti, lekari češće odlučuju da upute ženskog pacijenta na PSM. Moguće objašnjenje za ovo je da se, s obzirom na poznatu učestalost koronarne bolesti u muškoj populaciji, lekari lakše odlučuju na izvođenje koronarografije kod pacijenata muškog pola, čime se ne ostavlja prostor za upućivanje ove grupe pacijenata na PSM, dok se kod žena iz istog razloga češće traži prethodna potvrda sa nalazom PSM. U skladu sa našim nalazima, Ciaroni S. naglašava da je, s obzirom na nisku specifičnost ergometrijskog testa u ženskoj populaciji, za očekivati da će veći broj žena biti upućen na neinvazivni imidžing (stres-ehokardiografija, PSM ili MRI).<sup>247</sup>

Prosečna starost naših ispitanika bila je  $61,92 \pm 7,68$  godina (opseg 28–83 godine). Prosečna starost pacijenata sa urednim nalazom PSM bila je  $61,91 \pm 7,69$  a sa patološkim nalazom PSM  $62,0 \pm 7,66$  godina i nije zabeležena statistički značajna razlika u prosečnoj starosti pacijenata u odnosu na nalaz PSM ( $p=0,936$ ). Međutim, postoji statistički značajna razlika u starosti pacijenata u odnosu na pol ( $p<0,001$ ), pa je tako zabeležena manja prosečna starost muške populacije upućenih na PSM ( $60,5 \pm 8,4$ , opseg 28–78 godina) u odnosu na žene koje se upućuju na PSM u nešto starijoj životnoj dobi ( $63,0 \pm 6,9$ , opseg 43–83 godina). Ovakvi podaci se podudaraju sa drugim studijama koje prijavljuju da se muškarci upućuju na PSM u mlađem životnom dobu u odnosu na žene.<sup>242,243,246</sup>

U našoj grupi od 801 ispitanika bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti, rezultati su pokazali da je najveći broj pacijenata imao negativan nalaz PSM (81,9%) odnosno urednu perfuziju miokarda LK, dok je kod 18,1% pacijenata zabeležen pozitivan nalaz odnosno postojanje ishemijske miokarda LK. Još je manji broj nalaza klinički signifikantne ishemijske odnosno ishemijske koja zahvata  $\geq 11\%$  LK (10,7%). Nalaz najvećeg broja urednih PSM studija nije iznenađujući s obzirom na to da se radi o strukturi pacijenata kod kojih osim faktora rizika ne postoje drugi pokazatelji postojanja koronarne arterijske bolesti. Duvall sa saradnicima na uzorku od 5352 pacijenta prijavljuje sličan procenat pozitivnih nalaza PSM (20,3%) u ovakvoj strukturi pacijenata.<sup>248</sup> Hashimoto i saradnici u grupi od 550 pacijenata upućenih na procenu operativnog rizika kod kojih nije bilo podataka o ranijoj koronarnoj bolesti, prijavljuju 22,5% patoloških nalaza PSM.<sup>249</sup> Međutim, jedna od novijih studija koja se bavi nalazima PSM u grupi pacijenata bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti prijavljuje svega 7,2% patoloških PSM nalaza, ali sa jasnom tendencijom povećanja broja pozitivnih nalaza proporcionalno povećanju broja faktor rizika.<sup>250</sup>

Većina epidemioloških studija ukazuje da je incidenca koronarne arterijske bolesti veća kod muškaraca nego kod žena.<sup>251,252,253</sup> Zasluge za ovakve epidemioške podatke pripisuju se estrogenu i njegovim pozitivnim svojstvima na razvoj aterosklerotskog plaka, vazodilatacije, arterijske hipertenzije, kao i antioksidativnim i antiinflamatornim svojstvima estrogena.<sup>254</sup> Međutim, Miller sa saradnicima izveštava da ne postoje razlike u oboljevanju od koronarne arterijske bolesti u odnos na pol.<sup>255</sup> U našoj studiji, pozitivan nalaz PSM je statistički značajno češći kod muškaraca nego kod žena ( $p<0,001$ ). Od ispitivanog 801 pacijenta, pozitivan nalaz PSM zabeležen je kod 145 (18,1%) ispitanika. U grupi pozitivnih nalaza PSM, bilo je 94 (64,8%) muškaraca dok je kod žena nalaz PSM bio pozitivan kod 35,2% (51 žena).

Reverzibilan tip ishemijske zabeležen je kod najvećeg broja naših ispitanika sa pozitivnim nalazom PSM (107 pacijenata ili 73,8%), dok su ireverzibilna i mešovita ishemijska bila podjednako zastupljena sa po 13,1% (svaka po 19 pacijenata). Prema lokalizaciji ishemijske



odnosno prema zidu leve komore koji je zahvaćen ishemijom, kod naših ispitanika na prvom mestu po učestalosti bio je anteroseptalni zid (44,1%), zatim inferolateralni (22,8%), potom lateralni zid (18,6%) a najređe inferiorni zid leve komore (14,5%). Ovakva distribucija prema lokalizaciji nađene ishemije (najčešće anteriorni zid) upućuje na najčešću zahvaćenost stenotičnom lezijom leve descendente koronarne arterije (LAD). Leva descendenta koronarna arterija često je zahvaćena stenotičnom lezijom a imajući u vidu da ona vaskularizuje 45–55% miokarda LK, njena stenoza udružena je sa lošom prognozom i služi kao nezavisni prediktor srčane smrti.<sup>256,257</sup> Baškot sa saradnicima na uzorku od 139 urađenih elektivnih koronarografija identifikuje LAD kao *kulprit* leziju kod 40 pacijenata.<sup>258</sup>

Koronarna arterijska bolest je vodeći uzrok smrtnosti kod obolelih od dijabetes melitusa. Oboleli od dijabetes melitusa (DM) izloženi su dva do četiri puta većem riziku da obole od koronarne arterijske bolesti.<sup>259</sup> Rizik od nastanka teškog srčanog događaja (smrt ili infarkt miokarda) kod pacijenata sa DM bez ranijeg infarkta miokarda jednak je riziku kod nedijabetičara sa ranijim infarktom miokarda.<sup>260</sup> Zbog navedenog, Američko udruženje za srce (AHA) okarakterisao je dijabetes kao oboljenje ekvivalentno „kardiovaskularnom oboljenju”.<sup>261</sup> Veoma često je koronarna bolest kod pacijenata sa DM okultna, asimptomatska a prvi znak ove bolesti je infarkt miokarda ili smrt.<sup>262</sup> Kada se otkrije, koronarna bolest u ovoj grupi pacijenata ima lošiju prognozu nego kod nedijabetičara.<sup>262,263</sup> Prisustvo DM ili IGT čest je nalaz kod pacijenata koji su preboleli infarkt miokarda, pa tako manje od 35% ovakvih pacijenata ima urednu toleranciju na glukozu u periodu od tri meseca posle infarkta.<sup>264</sup> Uzimajući u obzir učestalost asimptomatske, okultne koronarne bolesti kod pacijenata sa DM i IGT koja ima lošiju prognozu, pravovremena detekcija koronarne bolesti kod asimptomatskih pacijenata sa DM ili IGT povezana je sa smanjenjem mortaliteta i morbiditeta od koronarne bolesti u ovoj grupi pacijenata.

U našem istraživanju od ukupno 801 ispitanika, 198 (24,7%) ima dijagnostikovani DM tip 2, a 37 (4,6%) ima IGT, dok ostatak pacijenata (566 ili 70,7%) nema dijagnostikovani DM tip 2 ili IGT. U grupi pacijenata sa dijagnostikovanim DM tip 2 (198 pacijenata), pozitivan nalaz PSM bio je registrovan kod 73 pacijenta (36,9%). Kod pacijenata sa IGT, pozitivna PSM nađena je kod 5 pacijenata (13,5%) a kod pacijenata bez DM tip 2 ili bez IGT, PSM je bila pozitivna kod 67 (11,8%) pacijenata. Postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u pojavi pozitivnog nalaza PSM u odnosu na prisustvo DM tip 2 ili IGT. Brojne su studije koje pokazuju veću učestalost pozitivnog nalaza PSM u grupi asimptomatskih dijabetičara u poređenju sa populacijom nedijabetičara.<sup>265,266,267,268,269</sup> Međutim, kada se kompariraju pozitivni nalazi PSM sa koronarografskim nalazom, više studija naglašava da je čak 40–70% ovakvih PSM studija koronarografski uredno.<sup>265,267,269,270,271</sup> Kang i saradnici su pratili 138 pacijenata sa dijabetesom i 188 pacijenata bez dijabetesa kod kojih je nakon 6 meseci urađena koronarna angiografija i rezultati su pokazali da u ove dve grupe nije bilo signifikantne razlike u senzitivnosti i specifičnosti gated SPECT PSM.<sup>265</sup> Ovakvi podaci pre se mogu objasniti realnim poremećajem perfuzije usled promena mikrocirkulacije i difuzne ateroskleroze koje su udružene sa DM, nego visokim procentom lažno pozitivnih nalaza.<sup>272</sup> U velikoj retrospektivnoj studiji koja je uključila 27.165 pacijenata, Miller sa saradnicima navodi da je pozitivan nalaz PSM jednako čest kako u grupi asimptomatskih dijabetičara tako i u grupi simptomatskih (58,6% : 59,5%).<sup>273</sup> Ovako visoka učestalost pozitivnog nalaza PSM u grupi asimptomatskih dijabetičara (58,6%), koja je značajno viša u poređenju sa našim rezultatima

(36,9%) može se delimično objasniti definicijom „asimptomatski” od strane autora, a znači da pacijent nije imao tegobe samo u momentu izvođenja studije PSM.

U našoj studiji, grupa pacijenata sa dijagnozom DM tip 2 imala je statistički češće prisustvo komorbiditeta, pa je tako PAOB (periferna arterijska okluzivna bolest) zabeležena kod 10,1% pacijenata sa DM tip 2 u odnosu na 0,3% pacijenata bez DM tip 2 ( $p < 0,001$ ) dok je nefropatija nađena samo kod pacijenata sa dijagnozom DM tip 2 (3,0%). U odnosu na ukupan broj ispitanika, najveći broj komorbiditeta zabeležen je u grupi sa dijagnozom DM tip 2, pa tako 91,9% pacijenata nema komorbiditete niti DM tip 2, dok je u grupi pacijenata sa dijagnozom DM tip 2 67,2% pacijenata bez komorbiditeta, a razlika je statistički značajna ( $p < 0,001$ ). Posmatrali smo i pojavu pozitivnog nalaza PSM u odnosu na prisutne komorbiditete: karotidna bolest, nefropatija, retinopatija i PAOB. Od ukupno 801 ispitanika, kod 93 je bila registrovana karotidna bolest (11,6%). Od svih pacijenata koji su imali karotidnu bolest, njih 24 je imalo pozitivan nalaz PSM (25,9%). U grupi pacijenata koji nisu imali dijagnozu karotidne bolesti (708), njih 121 imao je pozitivan nalaz PSM (17,1%). Pozitivan nalaz PSM u odnosu na postojanje karotidne bolesti je na granici statističke značajnosti ( $p = 0,056$ ). U grupi pacijenata sa prisutnom karotidnom bolešću (ukupno 93 pacijenata ili 11,5%), bilo je 46 pacijenata sa DM tip 2 (23,2%) što je u poređenju sa brojem pacijenata koji imaju karotidnu bolest a nemaju DM tip 2 (7,8%) statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ).

Rezultate prve studija koja se bavila evaluacijom uticaja sistemske arterijske hipertenzije na tačnost  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT PSM objavili su Elhendy i saradnici.<sup>274</sup> Ova studija uključila je 332 pacijenta bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti, od čega je 137 imalo dijagnozu arterijske hipertenzije. Rezultati su pokazali da je u grupi pacijenata sa hipertenzijom bilo 25,7% pozitivnih nalaza PSM, dok je u grupi pacijenata sa urednom arterijskom tenzijom zabeleženo 28,1% pozitivnih PSM nalaza; razlika nije bila statistički signifikantna, a zaključak ove studije je da je dijagnostička tačnost  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT PSM kod hipertenzivnih pacijenata jednaka tačnosti metode kod pacijenata bez hipertenzije. Međutim, postoje studije koje pokazuju da kod hipertenzivnih pacijenata  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT PSM nije dovoljno specifična, pa tako Fragasso sa saradnicima u grupi od 101 pacijenta sa hipertenzijom nalazi da  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT scintigrafija srca ima manju specifičnost u dijagnostici koronarne arterijske bolesti u poređenju sa dipiridamol ili dobutamin stres-ehokardiografijom.<sup>275</sup>

Naši rezultati su pokazali da u uzorku od ukupno 801 ispitanika, 761 (95,0%) ima dijagnostikovanu arterijsku hipertenziju, dok je ukupno 40 pacijenata (5,0%) uvrštenih u istraživanje imalo uredne vrednosti arterijskog pritiska. U grupi pacijenata sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom, pozitivan nalaz PSM bio je registrovan kod 133 pacijenta (17,5%). Kod pacijenata sa urednim arterijskim pritiskom, pozitivna PSM nađena je kod 12 pacijenata (30%). Ne postoji statistički značajna razlika ( $p = 0,073$ ) u pojavi pozitivnog nalaza PSM u odnosu na prisustvo arterijske hipertenzije.

Prema klasifikaciji iz 2003. i 2007. godine i preporukama ESH/ESC, hipertenzija je prema vrednostima sistolnog pritiska podeljena u tri grupe: 1. grupa 140–159 mmHg; 2. grupa 160–179 mmHg i 3. grupa sa vrednostima sistolnog pritiska preko 180 mmHg. Pozitivan nalaz PSM bio je najčešći (21,3%) u grupi pacijenata sa sistolnim pritiskom preko 180 mmHg ali nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na druge grupe hipertenzije ( $p = 0,359$ ). Slično

rezultatima Elhendy-a i saradnika, i prema našim rezultatima prisustvo arterijske hipertenzije nije značajnije uticalo na rezultat PSM.<sup>274</sup> Ovakav nalaz se može na više načina objasniti. Iako su prijavljeni pozitivni nalazi PSM kod hipertenzivnih pacijenata kod kojih nije postojala stenoza na koronarnom angiogramu, nepoznata je tačna prevalenca ovakvih nalaza u grupi hipertenzivnih pacijenata a bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti, pošto većina studija objavljuje rezultate u visoko selektovanoj populaciji. Moguće je da prevalenca patoloških nalaza PSM nije dovoljno visoka da doprinese razlici u specifičnosti PSM kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom ili bez nje.

U našoj grupi ispitanika hipertenzija nije se izdvojila kao nezavisni faktor rizika za pozitivan nalaz PSM. Moguće objašnjenje za ovo je to što u našoj studiji nije uziman u obzir podatak o dužini trajanja hipertenzije odnosno o proteklom periodu od dijagnostikovanja hipertenzije do izvođenja PSM. Imajući u vidu činjenicu da je koronarna bolest kontinuirani proces koji se vremenom pogoršava, podatak o dužini trajanja hipertenzije može uticati na broj pozitivnih PSM nalaza u ispitivanom uzorku.

Istovremeno, postoje studije koje prijavljuju poremećaj perfuzije uzrokovan mikrovaskularnom ishemijom i kod pacijenata bez hipertenzije.<sup>276</sup> S obzirom na to da su lekari visoko svesni povezanosti kardiovaskularnih komplikacija i hipertenzije, a uz napredak medikamentne terapije, koji podrazumeva pravovremeno uvođenje pacijentima bezbedne i efektivne antihipertenzivne terapije, može se očekivati da su patofiziološki efekti hipertenzije na miokard u takvim uslovima minimalizovani.<sup>277</sup> Moguće objašnjenje je i da kod većine pacijenata sa arterijskom hipertenzijom smanjenje rezerve koronarnog protoka nije dovoljno veliko da dovede do značajnog smanjenja nakupljanja izotopa tokom stresa, s obzirom na to da se maksimalno nakupljanje izotopa očekuje na submaksimalnom nivou koronarne dilatacije.

Terapija koronarne arterijske bolesti klinički se može meriti vrednostima lipida i drugih inflamatornih markera. Lekovi koji smanjuju nivo lipida u krvi poboljšavaju prognozu koronarne arterijske bolesti. Schwartz sa saradnicima ispitivao je efekte smanjenja nivoa ukupnog holesterola na PSM nalaz, tako što je kod 25 pacijenata sa dokazanom arterijskom bolešću i hiperholesterolemijom komparirao nalaze PSM pre i posle 6-mesečne terapije statinima i došao do zaključka da je kod 48% pacijenata došlo do poboljšanja PSM nalaza i signifikantnog smanjenja prosečnog SSS sa 13,3 na 10,3.<sup>278</sup> Fleming navodi da na kvantifikativne promene perfuzije miokarda utiče nekoliko nezavisnih faktora, između ostalih, i vrednost ukupnog holesterola.<sup>279</sup> Feola sa saradnicima takođe objavljuje slične rezultate – dugotrajna terapija statinima poboljšava preuzimanje i akumulaciju <sup>99m</sup>Tc-tertrofosmina od strane miocita kod pacijenata sa jednosudovnom koronarnom bolešću tako što dovodi do normalizacije nivoa LDL-holesterola u krvi.<sup>280</sup>

Sve navedene studije slažu se sa rezultatima našeg istraživanja koji pokazuju da je kod pacijenata sa vrednostima ukupnog holesterola preko 5,2 mmol/l statistički značajno češće prisutan pozitivan nalaz PSM. U našoj studiji, u uzorku od ukupno 801 ispitanika, 455 (56,8%) ima vrednost ukupnog holesterola preko 5,2 mmol/l, dok ukupno 346 pacijenata (43,2%) uvrštenih u istraživanje ima vrednosti ukupnog holesterola ispod 5,2 mmol/l. U grupi pacijenata sa holesterolom preko 5,2 mmol/l (455 pacijenata), pozitivan nalaz PSM bio je registrovan kod 96 pacijenta (21,1%). Kod pacijenata sa urednim holesterolom, pozitivna

PSM nađena je kod 49 pacijenata (14,2%). Pozitivan nalaz PSM je statistički značajno češće ( $p=0,015$ ) prisutan kod pacijenata sa vrednostima holesterola preko 5,2 mmol/l nego kod pacijenata sa vrednostima holesterola ispod 5,2 mmol/l. Palumbo je sa saradnicima ispitivao 120 pacijenata sa ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću ili bez nje. Njima su izmerene vrednosti ukupnog holesterola a potom su upućeni na  $^{201}\text{TI}$ -SPECT PSM. Palumbo sa saradnicima došao je do zaključka da nivo lipida u serumu predstavlja nezavisan faktor rizika u predikciji oštećene perfuzije miokarda srca.<sup>281</sup>

Korbee i saradnici objavili su rezultate studije koja se bavi procenom pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT PSM dugotrajnog preživljavanja gojaznih pacijenata.<sup>282</sup> Ispitivan je ukupno 261 pacijent sa BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup> kojima je urađena  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT PSM, a potom su bili praćeni narednih 12 godina. Pozitivan nalaz PSM bio je zabeležen kod čak 58% pacijenata, od čega je tokom 12-godišnjeg praćenja 35% pacijenata umrlo a 10% prebolelo nefatalni infarkt miokarda. Druga studija ima veoma slične rezultate: uključila je 265 pacijenata sa BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup>, pozitivan nalaz PSM bio je prisutan kod 57% pacijenata, od čega je tokom perioda praćenja od 5,5 godina od srčanog događaja umrlo 8,8% a 7% prebolelo nefatalni infarkt miokarda.<sup>283</sup> Zaključak obe studije je da gojazni pacijenti sa urednim  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT PSM imaju statistički značajno bolju prognozu u poređenju sa gojaznim pacijentima koji istovremeno imaju i pozitivan nalaz PSM.<sup>282,283</sup>

U našoj studiji od ukupno 801 ispitanika, gojaznih sa indeksom telesne mase (BMI – body mass index) preko 30 kg/m<sup>2</sup> bilo je 273 (34,1%), dok je preostalih 528 (65,9%) imalo BMI ispod 30 kg/m<sup>2</sup>. Prosečna vrednost BMI u grupi gojaznih iznosila je 33,0±2,6 kg/m<sup>2</sup>. U grupi pacijenata sa BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup> (273 pacijenta), pozitivan nalaz PSM bio je registrovan kod 69 pacijenata (25,3%). Kod pacijenata sa BMI ispod 30 kg/m<sup>2</sup>, pozitivna PSM nađena je kod 76 pacijenata (14,4%). Pozitivan nalaz PSM je statistički značajno češće ( $p<0,001$ ) prisutan kod pacijenata sa vrednostima BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup> nego kod pacijenata sa vrednostima BMI ispod 30 kg/m<sup>2</sup>. U našoj ispitivanoj grupi gojaznih pacijenata, a u poređenju sa studijama Korbee-a i Elehedy-a, imali smo značajno manje pozitivnih PSM nalaza (25,3% : 58,0% : 57,% retrospektivno).<sup>282,283</sup> Ovakva razlika donekle se može objasniti činjenicom da je u studijama Korbee-a i Elhendy-a u većoj meri preovladavao broj ekstremno gojaznih pacijenata nego u našoj grupi ispitanika, pa je tako kod nas izmerena manja prosečna vrednost BMI nego kod Korbee-a odnosno Elhendy-a (33,0±2,6 : 37,0±7,0 : 37,0±7,0 retrospektivno).<sup>282,283</sup> Više studija koje se bave ispitivanjem nalaza PSM u odnosu na vrednosti BMI kod pacijenata sa ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću ili bez nje, zaključuju da BMI nije nezavisan faktor rizika za pozitivan nalaz PSM i koronarno oboljenje u grupi pacijenata bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti.<sup>284,285</sup>

Studiju koja objašnjava da nikotin utiče na perfuziju miokarda tako što dovodi do poremećaja tromboksan – prostaciklin ravnoteže objavili su 2003. godine Nemr i saradnici.<sup>286</sup> Istraživanje je rađeno na pacovima, a rezultati su pokazali da perfuzija nikotina u zdravom srcu nije uzrokovala poremećaj tromboksan – prostaciklin ravnoteže, dok je kod ishemičnog srca dovela do sniženja prostaciklina i time povećanja odnosa tromboksan – prostaciklin.<sup>286</sup> Ovakav nalaz dovodi do zaključka da konzumiranje nikotina češće dovodi do poremećene perfuzije miokarda samo u grupi pacijenata sa poznatom koronarnom bolešću. Mahmarian i saradnici pokazali su da prestanak pušenja poboljšava nalaz perfuzije miokarda kod pacijenata sa poznatom koronarnom bolešću.<sup>287</sup> Njihovi rezultati su pokazali da je perfuzioni

defekt miokarda u fazi pušenja preko jedne kutije cigareta na dan bio  $17,5 \pm 10,6\%$ , dok je nakon korišćenja nikotinskih flastera i prestanka pušenja ili značajnog smanjenja broja popušanih cigareta došlo do signifikantnog poboljšanja perfuzije miokarda sa vrednošću defekta perfuzije od  $11,8 \pm 9,9\%$ .<sup>287</sup> U našoj studiji od ukupno 801 ispitanika, pušača (aktuelnih i bivših) bilo je 442 (55,2%), dok su 359 ispitanika bili nepušači (44,8%). U grupi pušača, pozitivan nalaz PSM bio je registrovan kod 88 pacijenata (19,9%), dok je kod nepušača PSM bila pozitivna kod 57 pacijenata (15,9%), ali nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,167$ ) u odnosu na pušačku naviku.

Semikvantitativnom analizom dobijenih stres i rest scintigrama određivane su vrednosti SSS (summed stress score ili sumirani stres skor), koji služi kao indikator veličine i ozbiljnosti ishemije, SRS (summed rest score ili sumirani rest skor) koji indikuje veličinu i ozbiljnost infarkta miokarda i SDS (summed difference score ili sumirani skor razlike vrednosti SSS i SDS) koji ukazuje na veličinu reverzibilne ili mešovite ishemije. U našoj grupi ispitanika sa pozitivnim nalazom PSM, SSS se kretao od 1 do 32, a prosečne vrednosti iznosile su  $9,76 \pm 7,17$ . Radi procene razlike u vrednostima SSS u grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM, SSS smo podelili u 4 grupe: 1. mali SSS 1–5; 2. umereni SSS 6–10; 3. umereno veliki SSS 11–20 i 4. veliki SSS kod pacijenata sa SSS vrednostima  $\geq 21$ . Najveći broj pacijenata imao je SSS vrednost iz grupe 1 i grupe 2 (48 pacijenata ili 33,1% za grupu 1 i 47 pacijenata ili 32,4% za grupu 2), odnosno vrednost SSS koja ukazuje na malu ili umerenu reverzibilnu ili mešovitu ishemiju leve komore. Najmanji broj pacijenata imao je značajnu reverzibilnu ili mešovitu ishemiju odnosno vrednosti SSS u grupi 4 (13 pacijenata ili 9,0%). S obzirom na to da se radi o pacijentima kod kojih koronarna arterijska bolest nije ranije dokazana, a na PSM studiju su upućivani zbog postojanja određenog broja faktora rizika, ne iznenađuje podatak da je najveći broj pacijenata imao veoma malu ishemiju – na granicama signifikantnosti. Pa ipak, određeni broj pacijenata (9,0%) je i pored postojanja niske pre-test verovatnoće prisustva značajne koronarne bolesti, prema nalazu PSM spadao u grupu registrovane veoma velike ili prognostički veoma značajne reverzibilne ili mešovite ishemije (SSS preko 21).

Radi lakše procene povezanosti SSS i pojedinih faktora rizika, dalje je napravljena podela SSS u tri grupe: 1. mali SSS 1–5; 2. umereni SSS 6–10 i 3. veliki SSS kod pacijenata sa SSS vrednostima  $\geq 11$ . U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM (145), analizirane su vrednosti SSS i pojedinih faktora rizika:

- a. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 73 pacijenata (50,3%) sa DM tip 2, najveći broj (31 pacijent; 42,5%) imao je vrednost SSS iz grupe 3 (velika ishemija), dok su preostali pacijenti podjednako pripadali grupi 1 (20 pacijenata; 27,4%) i grupi 2 (22 pacijenta; 30,1%), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,111$ );
- b. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 133 pacijenta (91,7%) sa arterijskom hipertenzijom, i zabeležen je približno jednak broj vrednosti SSS u sve tri grupe: grupa 1 – 43 pacijenta (32,2%); grupa 2 – 43 pacijenta (32,3%) i grupa 3 – 47 pacijenata (35,3%); razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,728$ );
- c. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 96 pacijenata (66,2%) sa vrednostima ukupnog holesterola preko 5,2 mmol/l, najveći broj (po 34 pacijenta u obe grupe ili po 35,4%) imao je vrednost SSS iz grupe 2 i 3

- (umerena i velika ishemija), dok je u grupi 1 bilo nešto manje pacijenata (28 ili 29,1%), a razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,334$ );
- d. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 69 gojaznih pacijenata sa  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (47,6%), najveći broj (27 pacijenata; 39,1%) imao je vrednost SSS iz grupe 3 (velika ishemija), dok su preostali pacijenti približno jednako pripadali grupi 1 (20 pacijenata; 29,0%) i grupi 2 (22 pacijenta; 31,9%), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,470$ );
  - e. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 88 pušača (60,7%), najveći broj (34 pacijenta; 38,6%) imao je vrednost SSS iz grupe 1 (mala ishemija), zatim iz grupe 3 (31 pacijent; 35,2%) a najmanji broj imao je SSS iz grupe 2 (23 pacijenta; 26,1%); razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,089$ ).

SDS je indikator veličine reverzibilne ishemije. U našoj grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom ishemije, prosečna vrednost SDS bila je  $7,16 \pm 6,01$  (raspon od 0 do 29). Malhotra i saradnici navode nešto više vrednosti SDS u asimptomatskoj populaciji  $7,4 \pm 1,9$ , ali je među pacijentima koji su nakon nalaza PSM bili upućeni na koronarografiju zabeležen signifikantno veći prosečan SDS ( $9 \pm 1,8$ ) u poređenju sa pacijentima kojima nije rađena koronarografija ( $5,5 \pm 1,7$ ;  $p < 0,0001$ ). Naročito visok SDS zabeležen je kod pacijenata kojima je tokom koronarografije nađena signifikantna koronarna stenoza ( $12,2 \pm 1,8$ ) u poređenju sa pacijentima sa urednom ili nesignifikantnom koronarnom angiografijom ( $6,7 \pm 1,7$ ,  $p < 0,0001$ ).<sup>250</sup>

Radi lakše procene povezanosti SDS i pojedinih faktora rizika, dalje je napravljena podela SDS u dve grupe: 1. nesignifikantan SDS 0–5 i 2. signifikantna reverzibilna ishemija gde je SDS bio  $\geq 6$ . U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM (145), analizirane su vrednosti SDS i pojedinih faktora rizika:

- a. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 73 pacijenta (50,3%) sa DM tip 2, a među njima je procenat pacijenata sa SDS do 5 bio 45,8% dok je lako veći procenat imao SDS  $\geq 6$  (54,8%), ali razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,361$ );
- b. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 133 pacijenta (91,7%) sa arterijskom hipertenzijom, a među njima bilo je podjednako pacijenata sa SDS do 5 (91,7%) i SDS  $\geq 6$  (91,8%); razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,100$ );
- c. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 96 pacijenata (66,2%) sa vrednostima ukupnog holesterola preko 5,2 mmol/l, a među njima je bilo 63,9% sa SDS do 5, odnosno 68,5% sa SDS-om  $\geq 6$ , a razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,681$ );
- d. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 69 gojaznih pacijenata sa  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (47,6%) i posmatrano u odnosu na vrednost SDS, u grupi gojaznih preovladavao je broj pacijenata sa SDS  $\geq 6$  (58,9%) odnosno broj pacijenata sa signifikantnom reverzibilnom ishemijom u odnosu na broj pacijenata sa SDS do 5 (36,1%) a razlika je bila statistički značajna ( $p=0,010$ );
- e. U grupi pacijenata sa pozitivnim nalazom PSM bilo je ukupno 88 pušača (60,7%). Najveći broj (48 pacijenata; 66,7%) imao je vrednost SDS do 5 a nešto

manji broj imao je SDS  $\geq 6$  (40 pacijenata; 54,8%); razlika nije bila statistički značajna ( $p=0,196$ ).

Procentualnu zahvaćenost leve komore ishemijom vrednovano prema polarnoj mapi, podelili smo u nekoliko grupa: nesignifikantna ishemija 1–10% LK; manja ishemija 11–20% LK; umerena ishemija 21–30% LK i velika ishemija ukoliko je zahvaćenost LK ishemijom bila preko 30%. Najveći broj pacijenata (40,7%) sa pozitivnim nalazom PSM bila je u grupi nesignifikantne ishemije (1–10% LK). Ovakav nalaz je bio očekivan s obzirom da se, zbog strukture naših ispitanika, u najvećem broju očekuje ili uredan nalaz PSM ili granično pozitivan nalaz PSM.

U proceni prognostički signifikantnog nalaza PSM, uzeti su u obzir samo nalazi PSM sa ishemijom leve komore  $\geq 11\%$  LK. Takvih pacijenata bilo je ukupno 86 (10,7%) od ispitivanih 801. Relativno niska prevalenca klinički signifikantnih nalaza PSM u grupi asimptomatskih pacijenata je očekivana i ide u prilog sa većinom važećih vodiča koji rutinski ne preporučuju stres testiranje asimptomatičnih pacijenata, mada su preporuke nacionalnih udruženja za testiranje asimptomatičnih pacijenata PSM neusaglašene.<sup>229</sup> Na primer, vodič Američkog koledža za kardiologiju (ACC – American College of Cardiology) asimptomatične odrasle osobe svrstava kao klasu IIb indikacija za rutinsku procenu ishemije miokarda PSM samo u slučajevima kada postoji ili jaka porodična anamneza ili prisustvo nekog od značajnih faktora rizika kao što je dijabetes.<sup>288</sup> Međutim, vodič iz 2009. godine koji se bavi pravilnikom o indikacijama za radionuklidni kardiološki imidžing, širi indikacije i na pacijente koji imaju visok skor za razvoj kardiovaskularne bolesti.<sup>289</sup> Slično tome, Američko udruženje za dijabetes (ADA – American Diabetic Association) preporučuje PSM kod asimptomatičnih dijabetičara koji imaju dva ili više faktora rizika za razvoj kardiovaskularnog oboljenja.<sup>290</sup>

U našoj grupi ispitanika, kada je reč o polu, kod žena je češće registrovana nesignifikantna ishemija odnosno ishemija koja je zahvatala 1–10% miokarda leve komore (49,0% : 36,2%). Međutim, u muškoj populaciji bila je češća signifikantna ishemija, naročito ona koja je zahvatala preko 20% miokarda LK (39,4% : 25,5%). Iako razlika među polovima u procentualnoj zahvaćenosti miokarda leve komore nije bila statistički signifikantna ( $p=0,202$ ), u poslednje vreme sve više studija prijavljuju da se ishemija odnosno koronarna arterijska bolest u ženskoj populaciji otkriva kasnije i da je u momentu otkrivanja udružena sa lošijom prognozom nego u muškoj populaciji.<sup>291</sup> Malhotra sa saradnicima objavljuje rezultate slične našim rezultatima – na uzorku od 1354 pacijenta bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti, signifikantna ishemija koja zahvata preko 10% miokarda LK bila je češća kod muškaraca nego kod žena (62% : 50%) ali razlika nije bila statistički signifikantna.<sup>250</sup>

U našem istraživanju bilo je 198 pacijenata da dijagnozom DM tip 2. Pozitivan nalaz PSM imalo je 73 pacijenta (36,9%), dok je signifikantna ishemija ( $\geq 11\%$  LK) bila prisutna kod 49 pacijenata (24,7%). Ishemiju preko 20% imalo je 15,5% (30 pacijenata). Osim toga, u grupi registrovanih signifikantnih ishemija LK (49), preovladavao je broj pacijenata koji su imali signifikantno veću ishemiju (preko 20% LK) u odnosu na broj pacijenata čija se ishemija kretala 11–20% LK (30 : 19 ili 41,1% : 26,0%). Komparacijom sa pacijentima bez DM tip 2, signifikantna ishemija  $\geq 11\%$  LK je češća kod pacijenata sa DM tip 2 nego kod onih koji nemaju DM tip 2 (67,1% : 51,4%), a razlika je na nivou statističke značajnosti ( $p=0,079$ ). Jacqueminet sa saradnicima daje podatak da je u grupi asimptomatskih dijabetičara

signifikantna ishemija registrovana kod 13% pacijenata.<sup>292</sup> Signifikantno veći procenat signifikantnih ishemija leve komore kod pacijenata sa DM u poređenju sa pacijentima bez DM prijavljuje i Malhotra sa saradnicima (12,5% : 5,6%).<sup>250</sup> Obe ove studije prijavljuju kod dijabetičara manji procenat registrovanih signifikantnih ishemija u poređenju sa našim rezultatima. Moguće objašnjenje za ovo je što u studijama Jacqueminet-e i Malhotra-e nedostaje podatak o dužini trajanja DM odnosno o proteklom periodu od dijagnostikovanja DM do izvođenja PSM, a imajući u vidu činjenicu da je koronarna bolest kontinuirani proces koji se vremenom pogoršava, podatak o dužini trajanja DM može uticati na broj pozitivnih PSM. Drugo moguće objašnjenje za veći broj pozitivnih nalaza PSM kod dijabetičara u našoj studiji u odnosu na druge studije jeste da se u našoj populaciji dijabetičari ne šalju dovoljno često na stres-imidžing dijagnostičke metode dok su u asimptomatičnoj fazi, nego kasnije kada se zbog dugogodišnjeg DM razviju i drugi komorbiditeti što rezultira velikim brojem pozitivnih PSM nalaza. Monteiro sa saradnicima objavljuje da je u grupi asimptomatskih dijabetičara sa periodom postavljanja dijagnoze od  $9,1 \pm 7,7$  godina, bilo 15% pozitivnih nalaza PMS na ishemiju, ali on u svojoj studiji ne definiše jasno koji procenat zahvaćenosti LK smatra signifikantnim.<sup>293</sup>

U našem istraživanju bilo je 455 pacijenata sa vrednostima ukupnog holesterola preko 5,2 mmol/l. Prosečna vrednost holesterola u krvi kod ovih pacijenata bila je  $7,57 \pm 0,53$  mmol/l. Pozitivan nalaz PSM imalo je 96 pacijenata a negativan 359 (21,1% : 78,9%). U grupi pacijenata sa holesterolom preko 5,2 mmol/l i pozitivnom PSM (96 pacijenata), signifikantna ishemija ( $\geq 11\%$  LK) bila je prisutna kod 62 pacijenta (64,7%) a u ovoj grupi signifikantnih ishemija, ishemiju preko 20% imalo je 37,6% (36) pacijenata. Razlika u distribucijama nije bila statistički značajna ( $p=0,195$ ). Posmatrano u odnosu na celokupnu grupu ispitanika (801 pacijent), ishemija  $\geq 11\%$  LK je češća kod pacijenata sa holesterolom preko 5,2 mmol/l nego kod pacijenata sa holesterolom ispod 5,2 mmol/l (64,6% : 49,0%) i razlika u distribucijama je na nivou statističke značajnosti ( $p=0,103$ ). Monteiro nalazi da nije postojala statistički signifikantna razlika u zastupljenosti signifikantne ishemije kod pacijenata sa hiperlipidemijom u poređenju sa pacijentima bez hiperlipidemije (48% : 42%;  $p=0,22$ ).<sup>293</sup>

U grupi gojaznih pacijenata, PSM nalaz bio je pozitivan kod 69 pacijenata a negativan kod 204 (25,3% : 74,7%). U grupi gojaznih pacijenata i pozitivnom PSM (69 pacijenata), signifikantna ishemija ( $\geq 11\%$  LK) bila je prisutna kod 43 pacijenta (62,3%) a u ovoj grupi signifikantnih ishemija, ishemiju preko 20% imalo je 42,0% (29) pacijenata. Razlika u distribucijama nije bila statistički značajna ( $p=0,169$ ). Posmatrano u odnosu na celokupnu grupu ispitanika (801 pacijent), ishemija  $\geq 11\%$  LK je češća kod pacijenata sa BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nego kod pacijenata sa BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (62,3% : 56,6%) ali razlika u distribucijama nije statistički značajna ( $p=0,594$ ).

U našem istraživanju, od ukupno 801 pacijenta, pušača je bilo 442 (55,2%). U grupi pušača (442), PSM nalaz bio je pozitivan kod 88 pacijenata a negativan kod 354 (19,9% : 80,1%). U grupi pušača sa pozitivnom PSM (88 pacijenata), signifikantna ishemija ( $\geq 11\%$  LK) bila je prisutna kod 49 pacijenata (55,7%) a u ovoj grupi signifikantnih ishemija, ishemiju preko 20% imalo je 34,1% (30) pacijenata. Razlika u distribucijama nije bila statistički značajna ( $p=0,432$ ). Posmatrano u odnosu na celokupnu grupu ispitanika (801 pacijent), signifikantna ishemija  $\geq 11\%$  LK je češća kod pušača nego kod nepušača (64,9% : 55,7%) ali razlika u distribucijama nije statistički značajna ( $p=0,351$ ). Za razliku od naših rezultata, Monteiro



navodi da je kod pacijenata sa signifikantnom ishemijskom preko 10% bilo značajno više pušača nego nepušača (53% : 40%;  $p=0,02$ ).<sup>293</sup>

Brojne studije rezultatima pokazuju superiornost PSM u komparaciji sa ergometrijskim stres testom, uz podatak da PSM obezbeđuje daleko više prognostičkih informacija.<sup>294,295,296</sup> PSM sa farmakološkim opterećenjem ima naročito veliki značaj u grupi pacijenata koji iz određenog razloga nisu pogodni kandidati za ergometrijsko testiranje ili koji klasičnim ergotestom ne mogu postići zadovoljavajući nivo opterećenja.<sup>297</sup> Naši rezultati potvrđuju napred navedene (već od ranije poznate) činjenice: u našoj grupi ispitanika, pozitivan nalaz PSM je najčešće bio pozitivan u grupi pacijenata sa pozitivnim ergometrijskim testom (22,2%), zatim kod onih sa graničnim nalazom (17,5%) dok je kod pacijenata sa negativnim ergometrijskim testom pozitivna PSM registrovana kod svega 11,0% pacijenata. Razlika u pojavi pozitivne PSM u odnosu na ergometrijski nalaz je statistički značajna ( $p=0,006$ ).

Multivarijantna logistička regresiona analiza u našem istraživanju otkriva povezanost pozitivnog nalaza PSM sa dijagnozom DM tip 2 (4,36 puta veća verovatnoća pozitivnog PSM;  $p<0,001$ ), muškim polom (2,93 puta veća verovatnoća pozitivnog PSM;  $p<0,001$ ), gojaznošću (2,0 puta veća verovatnoća pozitivnog PSM;  $p=0,001$ ), holesterolom  $>5,2$  mmol/l (1,76 puta veća verovatnoća pozitivnog PSM;  $p=0,007$ ) i pušačkom navikom (1,59 puta veća verovatnoća pozitivnog PSM;  $p=0,028$ ). Rezultati multivarijantne analize koje je objavio Monteiro sa saradnicima na sličnom uzorku, pokazuju statistički značajnu povezanost dijabetesa, pušačke navike i uzrasta pacijenata preko 74 godine u odnosu na pojavu signifikantne ishemijske miokarda (preko 10%).<sup>293</sup>

Naša studija pokazuje da je u grupi pacijenata koji nemaju ranije registrovanu koronarnu arterijsku bolest, ali imaju određene faktore rizika za razvoj ove bolesti, a koji su upućeni na PSM, bilo ukupno 18,1% pozitivnih nalaza PSM, odnosno 10,7% nalaza signifikantne ishemijske miokarda definisane kao ishemija koja zahvata  $\geq 11\%$  LK. Navedene vrednosti pokazuju veću učestalost pozitivnog nalaza PSM u našoj grupi ispitanika u poređenju sa drugim studijama koje se bave prevalencijom ishemijske miokarda u grupi pacijenata kod kojih nije ranije registrovana koronarna bolest.<sup>250,298</sup> Objašnjenje za ovakav nalaz svakako je konstrukcija našeg uzorka – u našem istraživanju nije bilo pacijenata bez faktora rizika niti pacijenata čiji su faktori rizika bili toliko niski da nisu zadovoljili ulazak u istraživanje ( $\geq 3\%$  SCORE sistem). Istovremeno, u našem istraživanju nije bilo neophodno da su pacijenti asimptomatični, ali je uslov bio da koronarna bolest nije ranije dijagnostikovana. Eliminisanjem ovakve grupe ispitanika svakako je značajno smanjen broj urednih nalaza PSM što je uz istovremeno prisutan određeni broj simptomatičnih pacijenata u našem istraživanju rezultovalo većim procentom pozitivnih nalaza PSM u poređenju sa drugim studijama.

Rezultati multivarijantne analize faktora rizika na našem uzorku identifikovali su dijabetes melitus tip 2 kao najveći nezavisni prediktor pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda. Prevalenca signifikantne ishemijske miokarda u populaciji dijabetičara česta je tema različitih studija. Ranije retrospektivne studije objavile su visoku prevalenciju ishemijske miokarda kod ovakvih pacijenata, što je navelo da ADA preporuči skrining asimptomatičnih pacijenata obolelih od DM tip 2 sa dva ili više faktora rizika za koronarnu arterijsku bolest.<sup>268,290</sup> U skorije vreme, prospektivna DIAD evaluacija asimptomatskih dijabetičara u detekciji ishemijske (DIAD: detection of ischemia in asymptomatic diabetics – detekcija

ishemije kod asimptomatskih dijabetičara) pokazala je nižu prevalencu ishemije miokarda.<sup>298</sup> Rezultati su slični nalazima Malhotre i saradnika koja u grupi pacijenata sa dijabetesom prijavljuje 13% signifikantnih ishemija u poređenju sa grupom nedijabetičara.<sup>250</sup> Naša studija pokazuje da je u našem uzorku pacijenata obolelih od DM tip 2 kod kojih postoje još najmanje dva faktora rizika za koronarnu bolest, kod 36,9% obolelih nalaz PSM bio pozitivan na ishemiju, dok je 24,7% pacijenata imalo signifikantnu ishemiju  $\geq 11\%$  LK. Ovako visoka prevalenca pozitivnog nalaza PSM u ovoj grupi svrstava pacijente sa DM tip 2 u visokorizičnu grupu kod kojih se, bez obzira na asimptomatsku bolest, može očekivati pozitivan nalaz PSM čime se opravdava njihovo upućivanje na PSM.

Imajući u vidu nisku prevalencu signifikantne miokardne ishemije kod pacijenata bez ranije koronarne bolesti, utvrđivanje faktora rizika koji bi mogli da predikuju nalaz ishemije miokarda bilo bi od izuzetne koristi za buduća stres-testiranja kao što je perfuziona scintigrafija miokarda. Malo je objavljenih studija koje se bave utvrđivanjem odnosa između prisustva pojedinih faktora rizika odnosno broja pojedinih faktora rizika i prevalence signifikantne ishemije miokarda, naročito u grupi asimptomatičnih pacijenata kod kojih ne postoji ranije dijagnostikovana koronarna arterijska bolest. Još je manje studija kod kojih uzorak ovakve grupe nije selektovan prema uzrastu, polu i pojedinačnom faktoru rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti. Malhotra sa saradnicima je analizom asimptomatičnih pacijenata koji nemaju raniju koronarnu bolest, identifikovala starosnu dob  $>74$  godine kao najbitniji nezavisni faktor rizika za razvoj signifikantne koronarne bolesti, dok kod asimptomatičnih pacijenata bez faktora rizika signifikantna ishemija nije registrovana.<sup>250</sup> Filí sa saradnicima pokazuje sličan odnos između faktora rizika i signifikantne ishemije miokarda u grupi pacijenata sa insuficijencijom jetre. Međutim, on ne istražuje linearan odnos između intenziteta pojedinih faktora rizika i prevalence signifikantne ishemije miokarda.<sup>299</sup> Slično navedenom, povećana prevalenca signifikantne ishemije miokarda u odnosu na starost ispitanika među zdravim dobrovoljcima koji su radili stres-testiranje istražio je Katzel sa saradnicima a kod starijih žena Lee sa saradnicima.<sup>300,301</sup> Nedostatak ovih studija je što nije navedena interakcija uzrasta ispitanika i prisustva faktora rizika.

Rezultati našeg istraživanja omogućili su predstavljanje modela predikcije pozitivnog nalaza PSM u grupi pacijenata kod kojih nije ranije dijagnostikovana koronarna arterijska bolest. Limitacija naše studije je uzorak od svega 801 pacijenta, međutim naš uzorak je signifikantno veći od studija Herman-a i saradnika (220 pacijenata), Purim-Shem-Tov-a i saradnika (210 pacijenata) i Madsen-a i saradnika (531 pacijent).<sup>302,303,304</sup>

Kao nezavisne varijable korišćeni su faktori rizika koji su univarijantnom analizom pokazali statističku značajnost za predikciju pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda (muški pol, DM tip 2, pušačka navika, vrednost ukupnog holesterola  $>5,2$  mmol/L, vrednost BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), dok je kao zavisna varijabla korišćen nalaz PSM (0 – negativan nalaz PSM i 1 – pozitivan nalaz PSM).

Multivarijantnom logističkom regresijom svakom faktoru rizika pridružena je težinska vrednost i izračunata je statistička signifikantnost uticaja svakog pojedinačnog faktora ukupnom modelu predikcije. Za svakog pacijenta je na osnovu dobijenih težinskih faktora izračunata predikcija (verovatnoća) pozitivne PSM, koja se definiše kao broj bodova –

procenat, i koja predstavlja verovatnoću pozitivnog nalaza PSM, a na osnovu prisustva faktora rizika kod pacijenata.

Na osnovu distribucije dobijenih vrednosti predikcije pozitivnog nalaza PSM (broja bodova) formirane su grupe – kategorije rizika. U okviru ovih grupa izračunat je prosečan očekivani procenat pacijenata koji će imati pozitivan nalaz PSM i procenat pacijenata kod kojih je nalaz PSM bio zaista pozitivan. Komparacijom vrednosti dobijenog i očekivanog procenta pozitivnog nalaza PSM svake grupe dobija se vrednost koja služi za procenu kvaliteta modela za predikciju nalaza PSM (Hosmer-Lemeshow test). Vrednost Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit testa je na nivou  $p=0,061$  što ukazuje da su očekivani i observirani (dobijeni) procenat pozitivnog nalaza u grupama na granici statističke značajnosti.

Za procenu kvaliteta našeg modela predikcije izračunate su vrednosti senzitivnosti i specifičnosti za razne nivoe odlučivanja (ROC analiza). Površina ispod ROC krive iznosi 0,757 što ukazuje na dobre diskriminatorne osobine kreiranog modela za predikciju pozitivnog nalaza PSM. ROC analiza vrednosti verovatnoće pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda pokazala je da je optimalna granična vrednost  $p=0,15$ , za koju se dobija visoka vrednost senzitivnosti od 77,9%, specifičnosti 62,2% i zadovoljavajuća ukupna vrednost predikcije od 65,0%.

Naš model predikcije omogućuje da se iz grupe pacijenata niske pre-test verovatnoće postojanja koronarne bolesti izdvoje oni pacijenti koji su idealni za upućivanje na PSM sa vrednošću predikcije od 65,0%. Treba naglasiti da je naš model predikcije napravljen samo za grupu pacijenata bez ranije dokazane koronarne arterijske bolesti a koji su opterećeni određenim faktorima rizika, i koji su svrstani u grupu pacijenata niske pre-test verovatnoće postojanja koronarne arterijske bolesti. Ovakav model u velikoj meri potcenjuje mogućnost dobijanja pozitivnog PSM nalaza kod pacijenata sa bolom u grudima ali istovremeno postoji opasnost i od precenjivanja rizika pozitivnog PSM nalaza kod asimptomatičnog pacijenta bez faktora rizika za razvoj koronarne bolesti, zbog čega treba voditi računa o ciljnoj grupi kojima je model predikcije namenjen a to su pacijenti sa prisutnim faktorima rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti ali bez ranije dijagnostikovane koronarne bolesti.

U zaključku, model predikcije baziran na polu i prisutnim faktorima rizika (DM tip 2, vrednost ukupnog holesterola, vrednost BMI, pušačka navika) može da predikuje pozitivan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda kod pacijenata koji imaju faktore rizika ali kod kojih koronarna bolest nije ranije dijagnostikovana sa senzitivnošću od 77,9%, specifičnošću 62,2% i vrednošću predikcije 65,0%. Potrebne su dodatne prospektivne studije u cilju utvrđivanja u kolikoj meri predloženi model može da pomogne lekarima u selekciji pacijenata niske pre-test verovatnoće koji će biti upućeni na perfuzionu scintigrafiju miokarda.

## 6. ZAKLJUČCI

1. U grupi pacijenata bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti opterećenih faktorima rizika bilo je 10,7% nalaza signifikantne ishemije miokarda utvrđene perfuzionom scintigrafijom miokarda.
2. Nalaz perfuzione scintigrafije miokarda je statistički značajno češće pozitivan u muškoj populaciji u odnosu na žensku populaciju pacijenata bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti.
3. Muška populacija pacijenata bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti upućenih na perfuzionu scintigrafiju miokarda je statistički signifikantno mlađa u poređenju sa ženskom populacijom.
4. Nezavisni prediktori pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda su: muški pol, dijabetes melitus tip 2, pušačka navika, povišena vrednost ukupnog holesterola i povišeni indeks telesne mase.
5. Dijabetes melitus tip 2 identifikovan je kao najvažniji nezavisni faktor rizika za pozitivan nalaz PSM (36,9%) kao i nalaz signifikantne ishemije miokarda  $\geq 11\%$  (24,7) u grupi ispitanika bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti.
6. Hipertenzija nije nezavisan faktor rizika za pozitivan nalaz PSM u populaciji pacijenata bez ranije poznate koronarne arterijske bolesti.
7. Kod pacijenata sa DM tip 2 SSS je češće bio visokih vrednosti indikujući češći PSM nalaz velike ishemije miokarda (SSS  $\geq 11$  kod 42,5%)
8. Kod pacijenata sa BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> SDS je statistički signifikantno češće bio visokih vrednosti indikujući češći PSM nalaz velike reverzibilne ishemije miokarda (SDS  $\geq 6$  kod 58,9%).
9. Na osnovu prikupljenih podataka (faktora rizika) moguće je kreirati model za predikciju pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda kod pacijenata bez prethodno potvrđene koronarne bolesti koji je relativno jednostavan za upotrebu (mali broj potrebnih parametara).
10. Senzitivnost kreiranog modela za predikciju pozitivnog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda je 77,9%, a specifičnost 62,2% .

## 7. LITERATURA

1. Malouf JF, Edwards WD, Tajil AJ, Seward JB. Functional anatomy of the heart. In Fuster F, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), *Hurst's: The Heart*, 10<sup>th</sup> edn. McGraw-Hill Inc. 2001:19-26.
2. Tortora GJ, Grabowski SR. *Principles of Anatomy and Physiology*. HarperCollins College Publishers, 8<sup>th</sup> edn, New York. 1996:598-600.
3. Grays PG. In *Gray's Anatomy*. Churchill Livingstone, 38<sup>th</sup> edn, New York. 1995:1498.
4. Bullock J, Boyle J III, Wang MB. *Physiology*. The National Medical Series for Independent Study, 2<sup>nd</sup> edn, Williams and Wilkins. 1991:93-148.
5. Huff J. *ECG Workout Exercise in Arrhythmia Interpretation*, 4<sup>th</sup> edn. Lippincot, 2002.
6. Fulton WFW. *The Coronary Arteries*. Charles C. Thomson, Springfield IL. 1965.
7. Schwarz F, Flameng W, Ensslen R, Sesto M, Thormann J. Effects of coronary collaterals on left ventricular function at rest and during stress. *Am Heart J* 1978,95(5):570-577.
8. Klocke FJ, Ellis AK, *Physiology of the coronary circulation*. In Parmly WW, Chatterjee K (eds), *Cardiology*. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1990:1-16.
9. Maseri A. Coronary blood flow and myocardial ischaemia. In Fuster F, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), *Hurst's: The Heart*, 10<sup>th</sup> edn. McGraw-Hill Inc. 2001:1109-1131.
10. Mackay J, Mensah G. *Athlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva: WHO; 2004.
11. Burke GL, Bell RA. Trends in Cardiovascular Disease: Incidence and Risk Factors. In Wong ND ed. *Preventive Cardiology*. New York: McGraw-Hill, 2000:21-46.
12. WHO. *Global Report 2005: Preventing Chronic Diseases: a Vital Investment*, Geneva: WHO, 2005.
13. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23(15):1190-201.
14. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u 2006, 2007, 2008, 2009, Srbija. Institut za javno zdravlje republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, <http://www.batut.org.rs>.
15. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, O'Donnell CJ, Lipinska I, Sutherland PA et al. Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen and platelet aggregability: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;104(2):140-4.
16. Braunwald E. 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 2000 35/5 Suppl B: 45B-48B.
17. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;95(2):522-8.
18. Embrey RP, Brooks LA, Dellsperger KC. Mechanism of coronary microvascular responses to metabolic stimulation. *Cardiovasc Res* 1997;35(1):148-57.

19. Maxwell AJ, Cooke JL. The role of nitric oxide in atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10(5):277-86.
20. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96(10):3390-5.
21. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S, Panza JA et al. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(2):308-17.
22. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(1):61-74.
23. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80(9A):111-161.
24. Ridker P, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11.
25. Fye WB. A historical perspective on atherosclerosis and coronary artery disease. In Fuster V, Topol EJ, Nabel EG (eds). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, 2nd edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005:1-44.
26. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):937-54.
27. Sangiorgi G, Taylor AJ, Farb A, Carter AJ, Edwards WD, Holmes DR et al. Histopathology of postpercutaneous transluminal coronary angioplasty remodeling in human coronary arteries. *Am Heart J* 1999;138 (4 Pt 1):681-7.
28. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99(1):44-52.
29. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97(9): 916-31.
30. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988;78(1):186-201.
31. Brown TA. Hibernating myocardium. *Am J Crit Care* 2001;10(2):84-91.
32. Reimer KA, Vender Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol* 1993;72(19):13G-21G.
33. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;Suppl2:S1-S113.
34. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
35. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-46.
36. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23(2):105-11.

37. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23.000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46(6):760-5.
38. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
39. Coutinho M, Garstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,738 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-40.
40. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;359(15):1577-89.
41. Pérez A, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2756-62.
42. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94(6):2349-56.
43. Pi-Sunyer FX. Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;Suppl:174S-80S.
44. Haffner SM. Risc constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *Am J Med* 2006;119(5 Suppl 1):S3-9.
45. Cohen RA. Role of nitric oxide in diabetic complications. *Am J Ther* 2005;12(6):499-502.
46. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(2):143-59.
47. Oskarsson HJ, Hofmeyer TG. Diabetic human platelets release a substance that inhibits platelet-mediated vasodilation. *Am J Physiol* 1997;273(1 Pt 2):H371-9.
48. Tschoepe D, Driesch E, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Gries FA. Exposure of adhesion molecules on activated platelets in patients with newly diagnosed IDDM is not normalized by near-normoglycemia. *Diabetes* 1995;44(8):890-4.
49. Fleischhacker E, Esenabhalu VE, Spitaler M, Holzmann S, Skrabal F, Koidl B et al. Human diabetes is associated with hyperreactivity of vascular smooth muscle cells due to altered subcellular Ca<sup>2+</sup> distribution. *Diabetes* 1999;48(6):1323-30.
50. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22(12):1971-7.
51. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T et al. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):935-41.
52. Ragosta M, Samady H, Isaacs RB, Gimple LW, Sarembock IJ, Powers ER. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *Am Heart J* 2004;147(6):1017-23.
53. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998;37(3):586-600.

54. Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, Molavi B. Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(5-6):794-803.
55. Feron O, Kelly RA. The caveolar paradox: suppressing, inducing, and terminating eNOS signaling. *Circ Res* 2001;88(2):129-31.
56. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49(11):1939-45.
57. Inoguchi T, Xia P, Kunisaki M, Higashi S, Feener EP, King GL. Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induces by diabetes and glucose in vascular tissues. *Am J Physiol* 1994;267(3 Pt 1):E36-79.
58. Swidan SZ, Montgomery PA. Effect of blood glucose concentrations on the development of chronic complications of diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1998;18(5):961-72.
59. Setter SM, Campbell RK, Cahoon CJ. Biochemical pathways for microvascular complications of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003;37(12):1858-66.
60. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Rocella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41(6):1178-9.
61. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
62. Franklin SS, Gustin W 4<sup>th</sup>, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *Circulation* 1997;96(1):308-15.
63. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139(9):761-76.
64. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl* 2005;23(1):S9-17.
65. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86(5):494-501.
66. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):803-12.
67. Dzau V. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37(4):1047-52.
68. Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension* 2006;47(3):312-18.
69. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95(3):995-1001.
70. Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 1997;51(1):164-72.



71. Fleckenstein-Grün G, Thimm F, Czirfuzs A, Matyas S, Frey M. Experimental vasoprotection by calcium antagonists against calcium-mediated arteriosclerotic alterations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(Suppl 2):S75–84.
72. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341(19):1447–57.
73. Kumar V, Butcher SJ, Öörni K, Engelhardt P, Heikkinen J, Kaski K et al. Three-dimensional cryoEM reconstruction of native LDL particles to 16Å resolution at physiological body temperature. *PloS One* 2011;6(5):e18841.
74. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 1971;75(3):471-2.
75. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
76. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
77. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assesment of cardiovascular risk. A reiew for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.
78. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300-10.
79. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1-113.
80. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
81. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body Mass Index, Waist circumference and Health Risk. Evidence in support of current National Institutes of health guidelines. *Arch Intern Med*, 2002;162: 2074-2079.
82. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. Clinical review. *BMJ*, 2001;322 24:716-720.
83. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.*,2003; 139(11):933-49.
84. Wolf AM. Economic outcomes of the obese patient. *Obes Res.* 2002 Nov;10 Suppl 1:58S-62S.
85. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Staerns SC et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement *Health Technol Assess.* 2004 May;8(21):iii-iv, 1-182.
86. Harvey EL, Glenny AM, Kirk SF, Summerbell CD. A systematic review of interventions to improve health professionals' management of obesity. *Int J Obes* 1999; 23: 1213-1222.

87. Kuchner RF. Roadmaps for Clinical Practice: Case Studies in Disease Prevention and Health Promotion - Assessment and Management of Adult Obesity: A Primer for Physicians. Chicago, Ill: American Medical association, 2003.
88. Ostman J, Britton M and Jonsson E (Eds): Treating and Preventing Obesity. An Evidence Based Review. 1st ed. Wiley-VCH Verlag, Wienheim, 2004.
89. McGill HC Jr. Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. *Lab Invest.* 1968; 18: 560–564.
90. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002; 417: 750–754.
91. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997; 28: 2442–2447.
92. Spence JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 10B–15B.
93. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 250–256.
94. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14–22.
95. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, Srinivasan S, Berenson GS. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 159–166.
96. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation.* 2001; 103: 3062–3068.
97. Bogaty P, Robitaille NM, Solymoss S, Boyer L, Auger D, Labbe L, Simard S, Rail J, Genest J Jr, Turgeon J. Atherogenic, hemostatic, and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated stable angina. *Am Heart J.* 1998; 136: 884–893.
98. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 1307S–1315S.
99. Berenson GS. Bogalusa Heart Study: a long-term community study of a rural biracial (black/white) population. *Am J Med Sci.* 2001; 322: 267–274.
100. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA.* 1953; 152: 1090–1093.
101. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 431–440.
102. Wilson PW, D’Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1867–1872.

103. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968–977.
104. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322: 882–889.
105. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol*. 1977; 39: 452–458.
106. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Kober L; TRACE study group. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 123–131.
107. Gal RA, Gunasekera J, Massardo T, Shalev Y, Port SC. Long-term prognostic value of a normal dipyridamole thallium-201 perfusion scan. *Clin Cardiol*. 1991; 14: 971–974.
108. Ferraro S, Perrone-Filardi P, Desiderio A, Betocchi S, D’Alto M, Liguori L, Trimigliozzi P, Turco S, Chiariello M. Left ventricular systolic and diastolic function in severe obesity: a radionuclide study. *Cardiology*. 1996; 87: 347–353.
109. Freedman N, Schechter D, Klein M, Marciano R, Rozenman Y, Chisin R. SPECT attenuation artifacts in normal and overweight persons: insights from a retrospective comparison of Rb-82 positron emission tomography and Tl-201 SPECT myocardial perfusion imaging. *Clin Nucl Med*. 2000; 25: 1019–23.
110. Barnden LR, Ong PL, Rowe CC. Simultaneous emission transmission tomography using technetium-99m for both emission and transmission. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24: 1390–7.
111. McNulty PH, Ettinger SM, Field JM, Gilchrist IC, Kozak M, Chambers CE, Gascho JA. Cardiac catheterization in morbidly obese patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 56: 174–7.
112. Fiechter M, Gebhard C, Fuchs TA, Ghadri JR, Stehli J, Kazakauskaite E et al. Cadmium-zinc-telluride myocardial perfusion imaging in obese patients *J Nucl Med*. 2012;53(9):1401-6.
113. Schwartz RG, Wexler O, Peterson B, Schwartz AM, Mis JF, Mackin M. Cadmium-Zinc-Telluride SPECT in Very Morbidly Obese Patients Routinely Provides High-Diagnostic-Quality Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* 2013;54(4):661.
114. Gimelli A, Bottai M, Giorgetti A, Genovesi D, Filidei E, Marzullo P. Evaluation of ischaemia in obese patients: feasibility and accuracy of a low-dose protocol with a cadmium-zinc telluride camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(8):1254-61
115. Madu EC. Transesophageal dobutamine stress echocardiography in the evaluation of myocardial ischemia in morbidly obese subjects. *Chest*. 2000; 117: 657–61.
116. Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Treating tobacco dependence in light of the 2008 US Department of Health and Human Services clinical practice guideline. *Mayo Clin Proc*. 2009 Aug;84(8):730-5
117. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298:789-794.
118. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WD. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-362.

119. Gordon T, Kannel WB, McGee D, Dawber TR. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: a report from the Framingham Study. *Lancet*. 1974;2:1345-1348.
120. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health*. 1990;80:954-958.
121. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA*. 1988;259:1025-1029.
122. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Mason JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269:232-236.
123. Sparrow D, Dawber TR. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction: a report from the Framingham Study. *J Chronic Dis*. 1978;31:425-432.
124. Salonen JT. Stopping smoking and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1980;43:463-469.
125. Ockene J, Kristeller JL, Goldberg R, Ockene I, Merriam P, Barrett S, Pekow P, Hosmer D, Gianelly R. Smoking cessation and severity of disease: the Coronary Artery Smoking Intervention Study. *Health Psychol*. 1992;11:119-126.
126. Debusk RF, Miller NH, Superko HR, Dennis CA, Thomas RJ, Lew HT, Berger WE III, Heller RS, Rompf J, Gee D. A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1994;120:721-729.
127. Borland R, Winstanley M, Reading D. Legislation to institutionalize for tobacco control: the 1987 Victorian Tobacco Act. *Addiction* 2009;104(10):1623-9.
128. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of Serum Lipoproteins and Smoking on Atherosclerosis in Young Men and Women. The PDAY Research Group. *Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1997, 17(1): 95-106.
129. Gibbons RJ, Ballady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1531-40.
130. Ellestad MH. Stress testing: Problems and appropriate use in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;94(12):1534-6.
131. Hill J, Timmis A. Exercise tolerance testing. *BMJ* 2002;324(7345):1084-7.
132. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Dilaveris PE, Richter DJ, Andrikopoulos GK, Aggeli KD et al. Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. *N Engl J Med* 1999;340(5):340-5.
133. Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980; 77(1):94-7.
134. Rochmis P, Blackburn H. Exercise tests. A survey of procedures, safety and litigation experience in approximately 170,000 tests. *JAMA* 1971;217(8):1061-6.
135. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease un acute myocardial

- infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986;58(13):1167-72.
136. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
  137. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):595-606.
  138. Braunwald E. The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(12):2031-41.
  139. Conti RC. Coronary arteriography. *Circulation* 1997;55(2):227.
  140. Abrams HL. History of cardiac radiology. *Am J Radiol* 1996;167(2):431-8.
  141. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(7):1366-74.
  142. Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, Kisslo KB, Hlatky MA, Gabriel DA et al. Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8,517 patients. *Am J Cardiol*. 1990 Jun 15;65(22):1481-4.
  143. Laskey W, Boyle J, Johnson LW. Multivariable model for prediction of risk of significant complication during diagnostic cardiac catheterization. The Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;30(3):185-90.
  144. Clark VL, Khaja F. Risk of cardiac catheterization in patients aged  $\geq 80$  years without previous cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 1994;74(10):1076-7.
  145. Prasad SK, Assomull RG, Pennell DJ. Recent developments in non-invasive cardiology. *BMJ*. 2004;329(7479):1386-9.
  146. Kohl G. The evolution and state-of-the-art principles of multislice computed tomography. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(6):470-6.
  147. Schoenhagen P, Halliburton SS, Stillman AE, Kuzmiak SA, Nissen SE, Tuzcu EM et al. Noninvasive imaging of coronary arteries: current and future role of multi-detector row CT. *Radiology*. 2004;232(1):7-17.
  148. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46(552):1016-22.
  149. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*. 1990;176(1):181-3.
  150. Kalender W. *Computed tomography: fundamentals, system technology, image quality, applications*, MCD Verlag. Munich, Germany 2000;pp 35-81.
  151. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Huber E, Zankl M, Martinoff S et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily

- practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation*. 2006;113(10):1305-10.
152. Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Adda O, Treyer V, Wyss CA et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J*. 2008;29(2):191-7.
  153. Rich S, McLaughlin VV. Detection of subclinical cardiovascular disease: the emerging role of electron beam computed tomography. *Prev Med*. 2002;34(1):1-10.
  154. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz R. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92(8):2157-62.
  155. Boxt LM. MR imaging of congenital heart disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1996;4(2):327-59.
  156. Ho VB, Kinney JB, Sahn DJ. Contributions of newer MR imaging strategies for congenital heart disease. *Radiographics*. 1996;16(1):43-60.
  157. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;342(4):256-63.
  158. Fogel MA, Hubbard A, Weinberg PM. A simplified approach for assessment of intracardiac baffles and extracardiac conduits in congenital heart surgery with two- and three-dimensional magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2001;142(6):1028-36.
  159. Dulce MC, Mostbeck GH, Friese KK, Caputo GR, Higgins CB. Quantification of the left ventricular volumes and function with cine MR imaging: comparison of geometric models with three-dimensional data. *Radiology*. 1993;188(2):371-6.
  160. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):477-84.
  161. Matheijssen NA, Baur LH, Reiber JH, van der Velde EA, van Dijkman PR, van der Geest RJ et al. Assessment of left ventricular volume and mass by cine magnetic resonance imaging in patients with anterior myocardial infarction intra-observer and inter-observer variability on contour detection. *Int J Card Imaging*. 1996 Mar;12(1):11-9.
  162. Niwa K, Uchishiba M, Aotsuka H, Tobita K, Matsuo K, Fujiwara T et al. Measurement of ventricular volumes by cine magnetic resonance imaging in complex congenital heart disease with morphologically abnormal ventricles. *Am Heart J*. 1996 Mar;131(3):567-75.
  163. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*. 1988;169(1):59-63.
  164. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(2):162-7.

165. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
166. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-23.
167. Earls JP, Ho VB, Foo TK, Castillo E, Flamm SD. Cardiac MRI: recent progress and continued challenges. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(2):111-27.
168. Lee VS, Resnick D, Tiu SS, Sanger JJ, Nazzaro CA, Israel GM et al. MR imaging evaluation of myocardial viability in the setting of equivocal SPECT results with (99m)Tc sestamibi. *Radiology*. 2004;230(1):191-7. Epub 2003 Nov 14.
169. Van Hoe L, Vanderheyden M. Ischemic cardiomyopathy: value of different MRI techniques for prediction of functional recovery after revascularization. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(1):95-100.
170. Devlin AM, Moore NR, Ostman-Smith I. A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol*. 1999;72(855):258-64.
171. Pons-Lladó G, Carreras F, Borrás X, Palmer J, Llauger J, Bayés de Luna A. Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance versus echocardiographic imaging. *Am J Cardiol*. 1997;79(12):1651-6.
172. Schulz-Menger J, Strohm O, Waigand J, Uhlich F, Dietz R, Friedrich MG. The value of magnetic resonance imaging of the left ventricular outflow tract in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal artery embolization. *Circulation*. 2000;101(15):1764-6.
173. van Dockum WG, ten Cate FJ, ten Berg JM, Beek AM, Twisk JW, Vos J et al. Myocardial infarction after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: evaluation by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):27-34.
174. Masui T, Finck S, Higgins CB. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1992;182(2):369-73.
175. Sechtem U, Higgins CB, Sommerhoff BA, Lipton MJ, Huycke EC. Magnetic resonance imaging of restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;59(5):480-2.
176. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33.
177. Fontaine G, Fontaliran F, Hébert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpentier Y et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med*. 1999;50:17-35.
178. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8
179. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998;97(18):1802-9.
180. Martin TN, Groenning BA, Dargie HJ. Clinical vignette. Diagnosing acute myocarditis using cardiac MRI. *Eur Heart J*. 2006;27(4):468.

181. Pannel DJ, Prvulovich E. Clinicians guide to nuclear medicine: nuclear cardiology, 1st edn. London, 1995, BNMS.
182. Peace RA, Lloyd JJ. The effect of imaging time, radiopharmaceutical, full fat milk and water on interfering extra-cardiac activity in myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun.* 2005;26(1):17-24.
183. Shih WJ, McFarland KA, Kiefer V, Wierzbinski B. Illustrations of abdominal abnormalities on 99mTc tetrofosmin gated cardiac SPECT. *Nucl Med Commun.* 2005;26(2):119-27.
184. Schelbert HR. 18F-deoxyglucose and the assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med.* 2002;32(1):60-9.
185. Stillman AE, Wilke N, Jerosch-Herold M. Myocardial viability. *Radiol Clin North Am.* 1999;37(2):361-78.
186. Lauerma K, Niemi P, Hänninen H, Janatuinen T, Voipio-Pulkki LM, Knuuti J et al. Multimodality MR imaging assessment of myocardial viability: combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-initial experience. *Radiology.* 2000;217(3):729-36.
187. Lahiri A, Crawley JC, Sonecha TN, Raftery EB. Acute and chronic effects of sustained action buccal nitroglycerin in severe congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1984;5(1):39-48.
188. Fujita M, Yamanishi K, Inoko M, Miwa K. Preferential dilation of recipient coronary arteries of the collateral circulation by intracoronary administration of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):631-5.
189. Kostkiewicz M, Olszowska M, Przewłocki T, Podolec P, Tracz W. Prognostic value of nitrate enhanced Tc99m MIBI SPECT study in detecting viable myocardium in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2003;19(2):129-35.
190. Hung GU, Lee KW, Chen CP, Lin WY, Yang KT. Relationship of transient ischemic dilation in dipyridamole myocardial perfusion imaging and stress-induced changes of functional parameters evaluated by TI-201 gated SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(3):268-75.
191. Kumar SP, Brewington SD, O'Brien KF, Movahed A. Clinical correlation between increased lung to heart ratio of technetium-99m sestamibi and multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2005;101(2):219-22.
192. Nichols K, Yao SS, Kamran M, Faber TL, Cooke CD, DePuey EG. Clinical impact of arrhythmias on gated SPECT cardiac myocardial perfusion and function assessment. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(1):19-30.
193. Rozanski A, Nichols K, Yao SS, Malholtra S, Cohen R, DePuey EG. Development and application of normal limits for left ventricular ejection fraction and volume measurements from 99mTc-sestamibi myocardial perfusion gated SPECT. *J Nucl Med.* 2000;41(9):1445-50.
194. Kasai T, Depuey EG, Shah AA, Merla VC. Impact of gating errors with electrocardiography gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(6):709-11.
195. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1687-92.
196. Schelbert HR. Metabolic imaging to assess myocardial viability. *J Nucl Med* 1994;35:8S.



197. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1693-700.
198. Gerber BL, Ordoubadi FF, Wijns W, Vanoverschelde JL, Knuuti MJ, Janier M et al. Positron emission tomography using(18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of(18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability. *Eur Heart J.* 2001;22(18):1691-701.
199. Siebelink HM, Blanksma PK, Crijns HJ, Bax JJ, van Boven AJ, Kingma T et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):81-8.
200. Marin-Neto JA, Dilsizian V, Arrighi JA, Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Bonow RO. Thallium scintigraphy compared with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessing myocardial viability in patients with moderate versus severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1998;82(9):1001-7.
201. Rohatgi R, Epstein S, Henriquez J, Ababneh AA, Hickey KT, Pinsky D et al. Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2001;87(9):1096-9, A6.
202. Samady H, Wackers FJ, Joska TM, Zaret BL, Jain D. Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol.* 2002;9(2):188-96.
203. Thomas GS, Prill NV, Majmundar H, Fabrizi RR, Thomas JJ, Hayashida C et al. Treadmill exercise during adenosine infusion is safe, results in fewer adverse reactions, and improves myocardial perfusion image quality. *J Nucl Cardiol.* 2000;7(5):439-46.
204. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI et al. Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(6):652-9.
205. Beller GA, Holzgrefe HH, Watson DD. Effects of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation.* 1983;68(6):1328-38.
206. Knabb RM, Gidday JM, Ely SW, Rubio R, Berne RM. Effects of dipyridamole on myocardial adenosine and active hyperemia. *Am J Physiol.* 1984;247(5 Pt 2):H804-10.
207. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1994;1(1):94-111.
208. Bokhari S, Ficaro EP, McCallister BD Jr. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(3):415-6.

209. Botvinik EH, Ed. Nuclear Medicine: Cardiology – Topic 2. Pharmacological stress, Self Study program III. A publication of the Society of Nuclear Medicine, Reston, VA 1998. pp. 1-59.
210. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med.* 1999;29(4):298-318.
211. Ali Raza J, Reeves WC, Movahed A. Pharmacological stress agents for evaluation of ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2001;81(2-3):157-67.
212. Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress testing. *Cardiol Clin.* 1994;12(2):223-45.
213. Beller GA, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(1):71-86.
214. Mandalapu BP, Amato M, Stratmann HG. Technetium Tc 99m sestamibi myocardial perfusion imaging: current role for evaluation of prognosis. *Chest.* 1999;115(6):1684-94.
215. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1989;30(3):301-11.
216. Rubow S, Klopper J, Wasserman H, Baard B, van Niekerk M. The excretion of radiopharmaceuticals in human breast milk: additional data and dosimetry. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(2):144-53.
217. Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardiés M, Bax J et al; EANM/ESC Group. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(7):855-97.
218. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Loong CY, Notghi A et al. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart.* 2004;90 Suppl 1:i1-10.
219. Hansen CL, Goldstein RA, Akinboboye OO, Berman DS, Botvinick EH, Churchwell KB et al; American Society of Nuclear Cardiology. Myocardial perfusion and function: single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(6):e39-60.
220. Husain SS. Myocardial perfusion imaging protocols: is there an ideal protocol? *J Nucl Med Technol.* 2007;35(1):3-9.
221. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Mahmarian JJ, Yao SS; Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology. Stress protocols and tracers. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(6):e80-90.
222. Edenbrandt L, Ohlsson M, Trägårdh E. Prognosis of patients without perfusion defects with and without rest study in myocardial perfusion scintigraphy. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):58.
223. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
224. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol* 2004;11:414-23.

225. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
226. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24.
227. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):159-68.
228. Koller D. Assessing diagnostic performance in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2002;9(1):114-23.
229. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1587-605.
230. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation.* 2003;108(11):1404-18.
231. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jul;32(1):57-62.
232. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation.* 1991;83(2):363-81.
233. Brown KA. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: state of the art and new developments. *J Nucl Cardiol.* 1996 Nov-Dec;3(6 Pt 1):516-37.
234. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation.* 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
235. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation.* 1997;96(10):3390-5.
236. Schwartz RG, Pearson TA, Kalaria VG, Mackin ML, Williford DJ, Awasthi A et al. Prospective serial evaluation of myocardial perfusion and lipids during the first six months of pravastatin therapy: coronary artery disease regression single photon

- emission computed tomography monitoring trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):600-10.
237. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G et al. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;41(8):1329-40. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;41(8):1329-40.
238. Zellweger MJ, Dubois EA, Lai S, Shaw LJ, Amanullah AM, Lewin HC et al. Risk stratification in patients with remote prior myocardial infarction using rest-stress myocardial perfusion SPECT: prognostic value and impact on referral to early catheterization. *J Nucl Cardiol.* 2002 Jan-Feb;9(1):23-32.
239. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, Brewster DC, Darling RC, Strauss HW et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Intern Med.* 1989;110(11):859-66.
240. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):1954-61.
241. Derfler K, Kletter K, Balcke P, Heinz G, Dudczak R. Predictive value of thallium-201-dipyridamole myocardial stress scintigraphy in chronic hemodialysis patients and transplant recipients. *Clin Nephrol.* 1991;36(4):192-202.
242. Jamee A, Abed Y, Jalambo MO. Gender difference and characteristics attributed to coronary artery disease in Gaza-Palestine. *Glob J Health Sci.* 2013;5(5):51-6.
243. Duarte PS, Mastrocolla LE, Alonso G, Lima EV, Smanio PE, Oliveira MA et al. Association between risk factors for coronary artery disease and coronary disease in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):304-13.
244. Duarte PS, Mastrocolla LE, Farsky PS, Sampaio CR, Tonelli PA, Barros LC et al. Selection of patients for myocardial perfusion scintigraphy based on fuzzy sets theory applied to clinical-epidemiological data and treadmill test results. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(1):9-18
245. Elhendy A, van Domburg RT, Sozzi FB, Poldermans D, Bax JJ, Roelandt JR. Impact of hypertension on the accuracy of exercise stress myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart.* 2001;85(6):655-61.
246. Golden KE, Chang AM, Hollander JE. Sex preferences in cardiovascular testing: the contribution of the patient-physician discussion. *Acad Emerg Med.* 2013;20(7):680-8.
247. Ciaroni S. *Rev Med Suisse.* 2013 Mar 6;9(376):494-7. [Is the coronary artery disease in woman so different from the man?]. *Rev Med Suisse.* 2013;9(376):494-7.
248. Duvall WL, Levine EJ, Moonthungal S, Fardanesh M, Croft LB, Henzlova MJ. A hypothetical protocol for the provisional use of perfusion imaging with exercise stress testing. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(5):739-47.
249. Hashimoto J, Suzuki T, Nakahara T, Kosuda S, Kubo A. Preoperative risk stratification using stress myocardial perfusion scintigraphy with electrocardiographic gating. *J Nucl Med.* 2003;44(3):385-90.
250. Malhotra S, Sharma R, Kliner DE, Follansbee WP, Soman P. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(5):731-8.

251. Greenland P, Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):330-2.
252. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3064-6.
253. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):538-49.
254. Lawton JS. Sex and gender differences in coronary artery disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(2):126-30.
255. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Bailey KR, Gibbons RJ. Gender differences and temporal trends in clinical characteristics, stress test results and use of invasive procedures in patients undergoing evaluation for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):690-7.
256. Roberts KB, Califf RM, Harrell FEJ, Lee KL, Pryor DB, Rosati RA. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970-8.
257. Klein LW, Weintraub WS, Agarwal JB, Schneider RM, Seelaus PA, Katz RI et al. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1986;58:42-6.
258. Baskot B, Janković Z, Obradović S, Sinisa R, Orozović V, Gligić B, Jung R et al. Diagnostic significance of myocardial perfusion scintigraphy in identification and localisation of culprit lesions in patients undergoing elective PTCA. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(2):158-62.
259. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
260. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
261. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*. 1998;97(18):1876-87.
262. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care*. 1998;21(1):69-75.
263. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT et al. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am J Cardiol*. 1991;68(8):729-34.
264. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendić S, Rydén L et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-4.
265. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137(5):949-57.

266. Prior JO, Monbaron D, Koehli M, Calcagni ML, Ruiz J, Bischof Delaloye A et al. Prevalence of symptomatic and silent stress-induced perfusion defects in diabetic patients with suspected coronary artery disease referred for myocardial perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jan;32(1):60-9.
267. Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab*. 2003 Nov;29(5):470-6.
268. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 4;45(1):43-9.
269. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1396-400.
270. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ*. 1990 Jul 14;301(6743):92-5.
271. Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A et al. Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 1997 Nov;23(5):409-16.
272. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46(1):75-88.
273. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J*. 2004;147(5):890-6.
274. Elhendy A, van Domburg RT, Sozzi FB, Poldermans D, Bax JJ, Roelandt JR et al. Heart. 2001;85(6):655-61. Impact of hypertension on the accuracy of exercise stress myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart*. 2001;85(6):655-61.
275. Fragasso G, Lu C, Dabrowski P, Pagnotta P, Sheiban I, Chierchia SL. Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, dipyridamole and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2):441-7.
276. Kao CH, Wang SJ, Ting CT, Chen YT. Tc-99m sestamibi myocardial SPECT in syndrome X. *Clin Nucl Med*. 1996;21(4):280-3.
277. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Rizzoni D. Cardiovascular structural alterations in hypertension: effect of treatment. *Clin Exp Hypertens*. 1996;18(3-4):513-22.
278. Schwartz RG, Pearson TA, Kalaria VG, Mackin ML, Williford DJ, Awasthi A et al. Prospective serial evaluation of myocardial perfusion and lipids during the first six months of pravastatin therapy: coronary artery disease regression single photon emission computed tomography monitoring trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):600-10.
279. Fleming RM, Harrington GM. What is the relationship between myocardial perfusion imaging and coronary artery disease risk factors and markers of inflammation? *Angiology*. 2008;59(1):16-25.

280. Feola M, Biggi A, Rolfo F, Papaleo A, Chauvie S, La Scala E et al. Atorvastatin improves myocardial perfusion in a patient with hypercholesterolemia and single-vessel coronary disease. *Clin Nucl Med.* 2006;31(3):166-7.
281. Palumbo B, Lupattelli G, Siepi D, Bianchi A, Anniboletti PF, Blandini V et al. Correlation of lipoprotein(a) levels and myocardial stress thallium scintigraphy pattern in different entities of CHD severity. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(23-24):987-91.
282. Korbee RS, Boiten HJ, Ottenhof M, Valkema R, van Domburg RT, Schinkel AF. What is the value of stress (99m)Tc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the assessment of very long-term outcome in obese patients? *J Nucl Cardiol.* 2013;20(2):227-33.
283. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Biagini E et al. Prognostic stratification of obese patients by stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2006;47(8):1302-6.
284. Kang X, Shaw LJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Abidov A, Cohen I et al. Impact of body mass index on cardiac mortality in patients with known or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1418-26.
285. Berman DS, Kang X, Nishina H, Slomka PJ, Shaw LJ, Hayes SW et al. Diagnostic accuracy of gated Tc-99m sestamibi stress myocardial perfusion SPECT with combined supine and prone acquisitions to detect coronary artery disease in obese and nonobese patients. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(2):191-201.
286. Nemr R, Lasserre B, Chahine R. Effects of nicotine on thromboxane/prostacyclin balance in myocardial ischemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003 Mar;68(3):191-5.
287. Mahmarian JJ, Moyé LA, Nasser GA, Nagueh SF, Bloom MF, Benowitz NL et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):125-30.
288. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010;122(25):e584-636.
289. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):2201-29
290. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998;21(9):1551-9.
291. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, Goudevenos J, Apostolakis E. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. 2013;62(1):4-11.
292. Jacqueminet S, Barthelemy O, Rouzet F, Isnard R, Halbron M, Bouzamondo A et al. A randomized study comparing isotope and echocardiography stress testing in

- the screening of silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010;36:463-9.
293. Monteiro Fd Jr, Cunha Fda S, Salgado Filho N, Barbosa JB, Furtado JR, Ferreira PA et al. Prevalence of coronary risk factors and myocardial perfusion scintigraphy abnormalities in asymptomatic diabetic outpatients. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(5):277-82,306-11.
294. Kaul S, Kiess M, Liu P, Guiney TE, Pohost GM, Okada RD et al. Comparison of exercise electrocardiography and quantitative thallium imaging for one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1985;56(4):257-61.
295. Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(1):8-16.
296. Bodenheimer MB, Banka VS, Fooshee CM, Helfant RH. Extent and severity of coronary heart disease. Determinations by thallous chloride Tl 201 myocardial perfusion scanning and comparison with stress electrocardiography. *Arch Intern Med.* 1979;139(6):630-4.
297. Neuzner J, Kornecki P, Kremer P, Grebe S, Schlepper M. Z Kardiol. Dipyridamole thallium-201 myocardial scintigraphy in coronary diagnosis; a comparison of methods with thallium-201 myocardial scintigraphy after ergometer stress. *Z Kardiol.* 1987;76(12):737-43.
298. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2892-8.
299. Fili D, Vizzini G, Biondo D, Pietrosi G, Volpes R, Palazzo U et al. Clinical burden of screening asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1151-7.
300. Katzel LI, Sorkin KD, Colman E, Goldberg AP, Busby-Whitehead MJ, Lakatta LE et al. Risk factors for exercise-induced silent myocardial ischemia in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 1994;74(9):869-74.
301. Lee SJ, Lee KH, Park SM, Lee EJ, Chung HW, Cho YS et al. Myocardial perfusion defects and coronary risk factors in symptomatic and asymptomatic elderly women. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(3):277-81.
302. Hermann LK, Weingart SD, Duvall WL, Henzlova MJ. The limited utility of routine cardiac stress testing in emergency department chest pain patients younger than 40 years. *Ann Emerg Med.* 2009 Jul;54(1):12-6.
303. Purim-Shem-Tov YA, Silva JC, Rumoro DP. Who should be admitted to the chest pain observation unit?: one urban hospital experience. *Crit Pathw Cardiol.* 2007 Sep;6(3):117-20.
304. Madsen T, Bossart P, Bledsoe J, Bernhisel K, Cheng M, Mataoa T et al. Patients with coronary disease fail observation status at higher rates than patients without coronary disease. *Am J Emerg Med.* 2010 Jan;28(1):19-22.



**Lista skraćenica**

ACC (American College of Cardiology) – Američki koledž za kardiologiju  
ACCF (American College of Cardiology Foundation – Fondacija Američkog koledža kardiologije  
ACE – angiotenzin konvertujući enzim  
ADA (American Diabetes Association) – Američko udruženje za dijabetes  
AGE (advanced glycation end product) – krajnji proizvod uznapredovale glikolizacije  
AHA (American Heart Association) – Američko udruženje za srce  
ANG-II – angiotenzin II  
ApoB – apolipoprotein B  
ApoC2 – apolipoprotein C2  
ApoE2 – apolipoprotein E2  
ARVD (arrhythmogenic right ventricular dysplasia) – aritmogena displazija desne komore  
ASNC (American Society of Nuclear Cardiology) – Američko udruženje za nuklearnu kardiologiju  
ASE (American Society of Echocardiography) – Američko udruženje za ehokardiografiju  
AT1 – angiotenzin II tip 1 receptora  
ATP – adenzin trifosfat  
BMI (body mass index) – indeks telesne mase  
Ca<sup>2+</sup> - joni kalcijuma  
CAT – kompjuterizovana aksijalna tomografija  
CFR (coronary flow reserve) – koronarna protočna rezerva  
CRP – C-reaktivni protein  
CT – kompjuterizovana tomografija  
CZT (cadmium zinc telluride) – kadmijum-cink-telurid  
DAG – diacil-glicerol  
DM – dijabetes melitus  
DNK – dezoksiribonukleinska kiselina  
DSE – dobutamin stres-ehokardiografija  
EAC (European Atherosclerosis Society) – Evropsko udruženje za aterosklerozu  
EF – ejecciona frakcija  
EKG – elektrokardiogram  
ESC (European Society of Cardiology) – Evropsko udruženje za kardiologiju  
ESH (European Society of hypertension) - Evropsko udruženje za hipertenziju  
ESV – endsistolni volumen  
FDG – fluorodeoksi glukoza 2-deoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose  
FPG (fasting plasma glucose) – nivo šećera u krvi našte  
HDL (high density lipoprotein) – lipoprotein velike gustine  
IDL (intermediate density lipoprotein) – lipoprotein intermedijarne gustine  
IGT (impaired glucose tolerance) – sindrom smanjene glukozne tolerancije  
IM – infarkt miokarda  
IMT (intimal medial thickness) – zadebljanje intime krvog suda  
IZZS – Inženjerstvo zaštite životne sredine  
KHLK – koncentrična hipertrofija miokarda leve komore  
KS – kalcijumski skor  
LAD (left anterior descending artery) – leva prednja descendentna arterija

LBBB (left bundle branch block) – blok leve grane  
LCA (left coronary artery) – leva koronarna arterija  
LCx (left circumflex artery) – leva cirkumfleksna arterija  
LDL (low density lipoprotein) – lipoprotein male gustine  
lb-LDL – large buoyant LDL čestice  
ox-LDL – oksidisani lipoprotein male gustine  
sd-LDL – small dense LDL čestice  
LK – leva komora  
LIMA – leva interna mamarna arterija  
LM (left main) – leva glavna arterija  
LPL – lipoprotein lipaza  
MDCT - multidetektorna kompjuterizovana tomografija  
MIBI – metoksi- izobutilizonitril  
MR - magnetna rezonanca  
MRI – magnetni rezonantni imidžing  
MSCT - multislajsna kompjuterizovana tomografija  
NADPH oksidaza – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza  
OGTT – oralni glukoza tolerans test  
PAI-1- inhibitor plazminogen aktivatora  
PAOB – periferna arterijska okluzivna bolest  
PDA – posteriorna descendenta arterija  
PDGF (platelet derived growth factor)– trombocitni faktor rasta  
PET – pozitronska emisiona tomografija  
PIP-3 – fosfatidil inozitol trifosfat  
PKC – protein kinaza C  
PSM – perfuziona scintigrafija miokarda  
PTCA – perkutana transluminalna koronarna angioplastika  
RAGE – receptori za AGE (krajnji proizvod uznapredovale glikolizacije)  
RAAS – renin angiotenzin aldosteron sistem  
RCA (right coronary artery) – desna koronarna arterija  
ROS – reaktivni kiseonik  
SCAI (Society for Cardiac Angiography and Interventions) - Udruženje za angiografiju i intervencije na srcu  
SDS (summed difference score) – sumirani skor razlike vrednosti SSS i SRS  
SCORE (systemic coronary risc estimation) tablice – taclice za sistemsku procenu rizika  
SPECT (single photon emission computerized tomography) – jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija  
SRS (summed rest score) – sumirani skor u mirovanju  
SSS (summes stress score) – sumirani skor u opterećenju  
SVBG – venski bajpas graft vene safene  
<sup>99m</sup>Tc-MIBI – metoksiizobutil-izonitril obeležen radioaktivnim tehnecijumom  
Tgl – trigliceridi  
TID – tranzitorna ishemijska dilatacija  
VLDL (very low density lipoprotein) – lipoprotein veoma male gustine  
VSMC (vascular smooth muscle cell) – vaskularna glatkomišićna ćelija  
WMA (wall motion abnormalities) – poremećaj kretanja srčanog zida  
WPW Sy – Wolff-Parkinson-White sindrom