

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dušan Z. Ružičić

**POVEZANOST STEPENA RAZVIJENOSTI
KALCIFIKATA ARTERIJA DOJKI I STEPENA
RAZVIJENOSTI KORONARNE ARTERIJSKE
BOLESTI KVANTIFIKOVANE SYNTAX
SKOROM (BASS STUDIJA)**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.godine

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Dušan Z. Ružičić

**CORRELATION BETWEEN BREAST
ARTERIAL CALCIFICATION AND SEVERITY
OF CORONARY ARTERY DISEASE
QUANTIFIED BY SYNTAX SCORE (BASS
STUDY)**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor: Prof. dr Branko Beleslin, kardiolog, vandredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet;

Članovi komisije:

1. Prof. dr Milan Nedeljković, kardiolog, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet;

2. Prof. dr Ana Đorđević-Dikić, kardiolog, vandredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

3. Prof. dr Miloje Tomašević, kardiolog, vandredni profesor, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet;

Datum odbrane: _____

ZAHVALNICA

- Mentoru **Prof. dr Branku Beleslinu** na podršci, savetima i saradnji tokom izrade ove disertacije
- Kolegama i prijateljima **Doc. Dr Draganu Hrnčiću** i **Dr sc med. dr Miri Vuković** na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj stručnoj podršci prilikom izrade teze
- Svojim kolegama i svim zaposlenim na Odeljenju kardiologije sa koronarnom jedinicom, Odseku za invazivnu kardiološku dijagnostiku sa pace maker centrom i Službi Radiologije (mamografija) Opšte bolnice Valjevo, koji su aktivno učestvovali u izradi ove teze
- Upravi Opšte bolnice Valjevo koja je omogućila izvođenje ovog istraživanja
- Svojoj **PORODICI** koja je bila uz mene u svakom trenutku i čija ljubav i podrška su bili osnova istrajnosti i uspeha ove disertacije

Svojim najdražima!

POVEZANOST STEPENA RAZVIJENOSTI KALCIFIKATA ARTERIJA DOJKI I STEPENA RAZVIJENOSTI KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI KVANTIFIKOVANE SYNTAX SKOROM (BASS STUDIJA)

Rezime

Uvod: Kako je koronarna bolest postala jedan od najznačajnijih problema kardiovaskularne patologije čovečanstva (u visoko i srednje razvijenim zemljama u poslednjih 30-40 godina), postoji interes za izučavanje njene etiologije, patogeneze, lečenja, a naročito prevencije i dijagnostike. Koronarna bolest, karcinom dojke, cerebrovaskularni insult su vodeći uzrok smrtnosti kod žena. Iako je napravljen značajan progres na polju prevencije kardiovaskularnih oboljenja, prvi znak koronarne bolesti kod asimptomatskih žena može biti akutni infarkt miokarda ili naprasna srčana smrt. Neke studije ukazuju na lošiju prognozu za osobe ženskog pola kada je ishemijska bolest miokarda potvrđena. Postoji konsenzus da skrining pacijentkinja na karcinom dojke mamografskim poregledima treba raditi na svake dve godine kod žena između 50-74 godine života, mada pojedini autori govore o potrebi skrining mamografije svake godine, dok skrining metod za kardiovaskularne bolesti još uvek nije definisan. Arterijske kalcifikacije dojke (BAC) koreliraju sa prisustvom fatalnih i nefatalnih neželjenih kardiovaskularnih događaja prema rezultatima mnogih studija. Pojedini autori pokazali su kvantitativnu korelaciju BAC i kalcifikacija na koronarnim krvnim sudovima. Još uvek nema podataka koji potvrđuju korelaciju između ozbiljnosti koronarne bolesti kvantifikovane SYNTAX skorom i BAC.

Cilj: Cilj ove studije bio je pokazati korelaciju prisustva i ekstenzivnosti arterijskih kalcifikacija dojki i ozbiljnosti koronarne bolesti izražene SYNTAX skorom, kao i razvoj skora koji bi mogao prepoznati pacijentkinje sa BAC i povišenim rizikom za neželjene kardiovaskularne događaje.

Materijal i metode: Studija predstavlja prospektivnu studiju preseka procene rizika pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja na osnovu različitih nivoa SYNTAX skora (nizak, povišen ili visok nivo rizika) kod pacijentkinja kojima je urađena rutinska mamografija. Studija je obuhvatila populaciju od 102 bolesnice starije od 45 godina kojima je urađena koronarna angiografija. Bolesnice su inicijalno stratifikovane u tri grupe prema vrednosti SYNTAX skora: 1) manji od 22, 2) 23-32, 3) 33 i više. U svaku grupu su uključene po 34 uzastopne bolesnice,

kako bi raspodela SYNTAX skora u populaciji bila ravnomernija. Sve bolesnice su u studiju uključene nakon davanja informisanog pristanka. Kriterijumi za uključenje u studiju: bolesnice starije od 45 godina; dat informisani pristanak za učešće u istraživanju. Kriterijumi za isključenje iz studije: prethodna revaskularizacija miokarda (perkutana ili hirurška; *napomena*: moguće je u studiju uključiti bolesnice kojima je perkutana revaskularizacija urađena u istom aktu kada i dijagnostička koronarografija, ali ne i bolesnice koje su u nekom ranijem aktu revaskularizovane); bolesnice koje već imaju urađenu mamografiju unutar godinu dana od predviđene studijske mamografije; bolesnice kod kojih je očekivani vremenski razmak između koronarografije i mamografije duži od tri meseca; bolesnice sa relativnim kontraindikacijama za mamografiju: trudnoća, simptomi i znaci karcinoma dojke, prisustvo implanta u dojkama. Sve pacijentkinje biće analizirane u odnosu na njihove demografske parametre, laboratorijske analize i prisustvo standardnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Opsežnost lezija koronarnih krvnih sudova biće evaluirana SYNTAX skorom, a vaskularne kalcifikacije dojke pomoću 4-stepene modifikovane Likertove skale. Za procenu značajnosti razlike posmatranih pojava i stepena korelacije istih biće korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike (X^2 test, Fisherov test tačne verovatnoće, univarijantna i multivarijantna logistička regresija, kanonička diskriminaciona analiza). Primenom statističkih alata formirana je BACCADS (Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale) skor za predikciju pacijenata sa Syntax skorom >22 .

Rezultati: Prosečna starost u ukupnoj populaciji od 102 pacijentkinje iznosila je $62.97 \text{ god} \pm 8.36 \text{ god}$. Pokazano je da je između odgovarajućih SYNTAX skor grupa postojala razlika u učestalosti pušenja ili bivšeg pušenja, hiperlipoproteinemije, kao razlika u distribuciji po učestalosti i ekstenzivnosti BAC. ANOVA testiranjem pokazano je da postoji razlika između SYNTAX skor grupa u starosti, nivoima FBG, HbA1c, triglicerida, HDLc i fibrinogena u krvi. U ostalim kontinuiranim varijablama, nije bilo značajne razlike. Multinomialnom logističkom regresijom dobijena su tri značajna prediktora i konstanta za ishod $22 < \text{SYNTAX skor} \leq 32$ i ishod gde je SYNTAX skor >32 . Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC score. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC skora za 1, oko 10 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi gde je $22 < \text{SYNTAX skor} \leq 32$, a čak 13 puta povećava šansa da pripadne grupi gde je SYNTAX skor >32 . Prisustvo hiperlipoproteinemije povećava šansu nastanka pomenutih ishoda za oko 10 puta, dok se sa

svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, rizik ishoda sa $22 < \text{SYNTAX skor} \leq 32$ povećava 5 puta, a čak 8 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju SYNTAX skor > 32 . Primena kanoničke diskriminacione analize studijsku populaciju podelila je u dve grupe: grupu sa SYNTAX skorom ≤ 22 (34 bolesnice) i grupu sa SYNTAX skorom > 22 (68 bolesnica). Grupa pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 22 u odnosu na grupu sa SYNTAX skorom ≤ 22 imala je značajno češću pojavu hiperlipidemije, dijabetes melitusa, viših BAC skorova, a takođe je među njima bilo više pušača ili bivših pušača. U odnosu na grupu sa SYNTAX skorom ≤ 22 , pacijentkinje sa SYNTAX skorom > 22 , bile su značajno starije i imale su veće vrednosti za FBG, HbA1c, trigliceride i fibrinogen, dok su imale značajno niže vrednosti za HDLc. Multivarijantnom logističkom regresijom (binominalna) kao nezavisni prediktori pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 22 bili su BAC (OR 34.24, CI 8.05-145.70), holesterol $> 5 \text{ mmol/l}$ (OR 22.65, CI 4.18-122.81) i fibrinogen (OR 2.55, CI 1.28-5.07). Prvom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 6 varijabli (starost, pušenje, HbA1C, trigliceridi, fibrinogen i BAC) čija je kanonička korelacija $= 0.660$ (Wilks' Lambda = 0.564; $\chi^2 = 55.554$; $df = 5$; $p = 0.000$). Snzivnost i specifičnost Skora 1 dobijenog ovom analizom je 92.65% odnosno 82.35%. Drugom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 3 varijable (starost, pušenje, BAC), čija je kanonička korelacija $= 0.581$ (Wilks' Lambda = .663; $\chi^2 = 40.514$; $df = 3$; $p = 0.000$). Snzivnost i specifičnost Skora 2 dobijenog ovom analizom je 79.41% odnosno 88.24%. Trećom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 5 varijabli (starost, pušenje, HbA1C, fibrinogen, starost), čija je kanonička korelacija $= 0.583$ (Wilks' Lambda = 0.660; $\chi^2 = 40.563$; $df = 5$; $p = 0.000$). Snzivnost i specifičnost Skora 3 dobijenog ovom analizom je 89.71% odnosno 73.53%. ROC procedurom pokazano je da su skorovi 1 dobijeni na bazi kanoničke diskriminacione funkcije u prvoj analizi imali najbolje test karakteristike u detekciji SYNTAX skora > 22 , odnosno najveću senzitivnost, specifičnost, kao i pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost u odnosu na skorove 2 dobijene iz druge i skorove 3 dobijene iz treće diskriminacione analize. Analizom razlika u površini ispod krivih između pojedinih skorova, pronađena je značajna razlika samo između skorova 1 u odnosu na skor 3 (difference between areas $= 0.0489$; $z = 0.064$; $p = 0.039$). Nije bilo razlike u površini ispod krivih između skorova 1 u odnosu na skorove 2 (difference between areas $= 0.0471$; $z = 1.692$; $p = 0.090$), jednako kao i u površinama ispod krivih između skorova 2 u odnosu na skorove 3 (difference between

areas=0.000173; z =0.0425; p =0.966). Obzirom na ovakve karakteristike Skor 1 smo definisali kao BASS skor (**breast arterial-syntax score**). Imajući u vidu ovakve rezultate diskriminacione analize, formirana je BACCADS skala (cut off 1.25) koji sa senzitivnošću od 86.57% i specifičnošću od 73.53% detektuje pacijentkinje sa SYNTAX skorom >22.

Zaključak: U ovoj studiji kod žena starijih od 45 godina, postoji visoko statistički značajne korelacije između aretrijskih kalcifikacija dojki i koronarne arterijske bolesti. Opsežnost arterijskih kalcifikacija dojki izražena semikvantitativnom skalom u korelaciji je sa stepenom razvijenosti koronarne arterijske bolesti izražene SYNTAX skorom. BAC, fibrinogen, hiperholesterolemija predstavljaju nezavisne prediktore ozbiljnosti koronarne arterijske bolesti izražene SYNTAX skorom.

Ključne reči: vaskularne kalcifikacije dojki, koronarna bolest, SYNTAX skor

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK broj:

CORRELATION BETWEEN BREAST ARTERIAL CALCIFICATION AND SEVERITY OF CORONARY ARTERY DISEASE QUANTIFIED BY SYNTAX SCORE (BASS STUDY)

Abstract

Introduction: Since coronary artery disease became one of the most important problem of cardiovascular pathology there is great interest for the study of its of its etiology, pathogenesis, treatment, and in particular the diagnosis and prevention. Coronary artery disease (CAD), breast cancer (BC) and stroke are the leading cause of mortality in women. Although there is significant progress in field of prevention CAD, first sign CAD in the asymptomatic women can be acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Even more, some studies demonstrated that women had worse outcome compare to men when CAD had been confirmed. There is some consensus that women are screened for BC with mammography between 50 and 74 years old every second year, but many advocate yearly screening. Bearing in mind this we can say that the age range for screening mammography is the same age range as those who would benefit from preventive cardiology. Screening method for CAD has not be still defined. Breast arterial calcification (BAC) has been correlated with presence of fatal and non fatal cardiovascular adverse event, also some studies quantitatively shown that BAC are in correlation with coronary artery calcium (CAC). Severity of coronary artery disease was defined by SYNTAX score which has prognostic value for short and long-time MACCE (major adverse cardiovascular events) in this patients. There is no study which confirmed correlation between severity of coronary artery disease quantifying by SYNTAX score and BAC after coronary angiography.

The Aim: The aim of this study was to demonstrate correlation between breast arterial calcification and severity of coronary artery disease, regarding to SYNTAX score.

Material and methods: The study is prospective cross-sectional study of assessment of the risk of adverse cardiovascular events based on different levels SYNTAX score (level of low, medium and high risk) in patients who underwent screening mammography. The study was approved by the local Ethics committee General Hospital Valjevo. This trial will include 102 consecutive women older than 45 years old who already refer for coronary angiography. The patients will be stratified in three groups according to values of SYNTAX score (SYNTAX score ≤ 22 ,

22<SYNTAX≤32 and SYNTAX>32). Inclusion criteria for this study were: patients older than 45 years, signed informed consent. Exclusion criteria were: previous myocardial revascularisation (PCI-percutaneous coronary intervention or CABG-coronary artery bypass surgery), but it is possible to include patients who have PCI procedure at the same time when diagnostic coronary angiography is done; patients who already had diagnostic mammography done within a year of anticipated study mammography; patients with relative contraindication for mammography: pregnancy, ect.; symptoms and signs of BC; breast implants; patients with an expected survival time less of than one year. For all included patients mammography was done within 15 days after coronary angiography. All patients will be analyzed according to their demographic parameters, standard risk factors and laboratory parameters. BAC was classified on a 4-level Likert scale (0=no BAC, 1=few punctate BAC, 2=coarse BAC with tram track or ring appearance in <3 vessels, 3= coarse BAC in ≥3 vessels). The severity of coronary artery disease will be quantified on the basis of the SYNTAX score. To assess the significance of differences observed phenomenon and the degree of correlation will be used the same methods of descriptive and analytical statistics (X^2 test, Fisher's exact probability test, univariate and multivariate logistic regression, canonical discriminant analysis). With specific statistic tools we developed BACCADS (Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale) scale for prediction patients with Syntax score >22.

Results: The average age of the total population of 102 patients was 62.97 ± 8.36 . It is shown that the SYNTAX score between the respective groups there is difference in the incidence of smoking and ex-smoking, hyperlipidemia, as well as differences in the distribution of frequency and extensiveness of BAC. Using ANOVA indicated that there was a difference between SYNTAX score groups in age, the FBG levels, HbA1c, triglycerides, fibrinogen, and HDLc levels. In the other continuous variables, without any significant effect. Multinomial logistic regression were obtained three significant predictors for the outcome 22 <SYNTAX score ≥32 and outcome where the SYNTAX score> 32nd. Significant predictors were: (1) hyperlipoproteinemia, (2) the level of fibrinogen, and (3) BAC score. It is shown that with each increase in BAC score of 1, 10 times increases the likelihood that patients belong to a group where 22 <SYNTAX score ≥32, and as much as 13 times the chance to belong to a group where the SYNTAX score> 32. The presence of hyperlipoproteinemia increases the chance of the occurrence of the above mentioned outcomes for about 10 times, but with each increase of

fibrinogen to 1 g/L, the risk outcomes with $22 < \text{SYNTAX score} \leq 32$ increases 5 times and 8 times increases unnecessarily the chance that patients have a SYNTAX score > 32 . Application of canonical discriminant analysis study population was divided into two groups: a group with SYNTAX score ≤ 22 (34 patients) and the group with a SYNTAX score > 22 (68 patients). Patients with SYNTAX score > 22 have more often history of hiperlipoproteinemia, in this group were more smokers and they were older. Group with SYNTAX score > 22 has statistically higher level of BFG, HbA1C, triglycerides, fibrinogen, but HDLc was lower the in group with SYNTAX ≤ 22 . BAC was significantly higer in patients with SYNTAX score > 22 ($p < 0.0001$). Multivariat logistic regresion, three independent variables were found to be significant predictors of increased risk for intermediate-to-high SYNTAX score: BAC (OR 34.24, CI 8.05-145.70), total cholesterol $> 5 \text{mmol/l}$ (OR 22.65, CI 4.18 -122.81) i fibrinogen (OR 2.55, CI 1.28-5.07). The first canonical discriminant analyses (CDA) contributed CDF (canonical discriminant function) 1 with 6 variables (age, smoking, BAC, HbA1C, fibrinogen, triglycerides) with canonical correlation (CC)=0.660 (Wilks' Lambda=0.564; $\chi^2=55.554$; df=5; $p=0.000$). Sensitivity and specificity of Scores 1 was 92.65% vs. 82.35% retrospectively. The second CDA gave us CDF 2 with 3 variables (age, smoking, BAC) with CC= 0.581 (Wilks' Lambda=0.663; $\chi^2=40.514$; df=3; $p=0.000$). Sensitivity and specificity of Scores 2 was 79.41% vs. 88.24% retrospectively. Third CDA gave us CDF with 5 variables (age, smoking, HbA1C, fibrinogen, triglycerides) with CC=0.583 (Wilks' Lambda=0.660; $\chi^2=40.563$; df=5; $p=0.000$). Sensitivity and specificity of Scores 3 was 89.71% vs. 73.53% retrospectively. Analyzing the difference in the areas under ROC, significant difference was noted between Scores 1 and Scores 3 (difference between areas=0.0489; $z=0.064$; $p= 0.039$). Scores 1 had the best characteristics and this score can recognize patients with SYNTAX score > 22 with sensitivity 92.65%, specificity 82.35%, PPV 91.3%, NPV 84.8%, so we defined scores 1 as BASS score (**breast arterial syntax score**). BACCADS scale (cut off 1.25) with sensitivity of 86.57% and specificity of 73.53% has predictivepower in detection patients with SYNTAX score > 22 .

Conclusion: In this population of women > 45 years, there is a significant correlation between breast arterial calcification and coronary artery disease. Extensiveness of BAC expressed semiquantitative scale is correlated with severity of coronary artery disease expressed by SYNTAX score. BAC, fibrinogen, total cholesterol $> 5 \text{mmol/l}$ were independent predictors of the severity of CAD.

Key words: breast arterial calcification, coronary artery disease, SYNTAX score

Scientific area: Medicine / Cardiology

UDK number:

SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1 Ishemijska bolest srca.....	1
1.2. Syntax skor.....	24
1.3. Mamografija i vaskularne kalcifikacije dojke.....	28
1.4. Koronarna bolest i vaskularne kalcifikacije dojki.....	31
2. Cilj istraživanja	35
3. Materijal i metode	36
3.1. Ispitanici i varijable.....	36
3.2. Statistički metodi.....	40
4. Rezultati istraživanja	44
4.1 Kliničke, laboratorijske i demografske karakteristike ispitivanih grupa....	44
4.2 Logistički regresioni model sa prediktorima Syntax skora>22.....	54
4.3 Kanonička diskriminaciona analiza.....	76
4.4 Formiranje Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease skale (BACCADS).....	90
5. Diskusija	101
6. Zaključak studije	121
7. Literatura	122
8. Biografija	144

1. UVOD

1.1 Ishemijska bolest srca

Kako je koronarna bolest postala jedan od najznačajnijih problema kardiovaskularne patologije čovečanstva (u visoko i srednje razvijenim zemljama u poslednjih 30-40 godina), postoji interes za izučavanje njene etiologije, patogeneze, lečenja, a naročito prevencije i dijagnostike (1). Ona pogađa najproduktivniji deo stanovništva (petu i šestu deceniju), sa tendencijom sve većeg oboljevanja u četvrtoj deceniji. Smrtnost od ove bolesti je velika. Češće oboljeva muško stanovništvo, a morbiditet i mortalitet u mnogim zemljama je u porastu (1).

Poslednjih 50–60 godina ishemijska bolest srca postepeno, ali uporno zauzima sve važnije mesto u svetu. Veliki broj epidemioloških studija koje su počele sa Framingamskom, zatim kliničke studije, drugi oblici izvora informacija i na kraju nezaobilazni registri daju dovoljno dobre podatke o njenoj učestalosti. Ima više razloga koji objašnjavaju povećanje njene učestalosti. Nekoliko paralelnih tranzicija koje su nastale poslednjih decenija, ekonomska, demografska i socijalna čine delove epidemiološke tranzicije i objašnjavaju veliki preokret u zdravlju opšte populacije ljudi, prirodi bolesti, morbiditetu i mortalitetu. Sa povećanjem dužine života, demografski profil svetskog stanovništva se menja i smatra se da će se sledećih 25 godina populacija sa ≥ 65 godina uvećavati u svim regionima sveta (2).

Kardiovaskularna oboljenja (KVO) su najčešća hronična oboljenja i sada je broj smrtnih ishoda u apsolutnim brojevima za 4 do 5 puta povećan i u razvijenim, i u zemljama u razvoju (3). Analize koje su se bavile posmatranjem glavnih faktora rizika za KVO i mortaliteta pokazuju visoku korelaciju između procenta očekivanog i nađenog mortaliteta vezanog za tri glavna faktora rizika – pušenje, nivo holesterola u serumu i hipertenziju, i ukazuju da se mnoge regionalne varijacije baziraju upravo na razlikama uobičajenih faktora rizika (4).

U „Studiji sedam zemalja” (USA, Finska, Holandija, Italija, Srbija, Grčka i Japan) na 10628 ispitanika posmatran je trend u mortalitetu od koronarne bolesti (KB) u toku 40 godina praćenja (od 1960. God.) i nađeno je da u USA, Finskoj, Nemačkoj i Japanu kardiovaskularni mortalitet teži malom padu, u Italiji umerenom porastu i eksponencijalnom porastu u Srbiji i Grčkoj. Povećan rizik od mortaliteta za KB u različitim zemljama je povezan sa izmenama u nivou srednjih vrednosti glavnih faktora rizika (pozitivni koeficijent korelacije između mortaliteta i serumskog holesterola, sistolnog krvnog pritiska i prevalence pušenja) ali i socijalnih i

ekonomskih faktora (Srbija) (5). U visoko-razvijenim zemljama sa povećanjem starosti populacije raste prevalencija KVO. Ali ipak bez obzira na godine populacije, nivo mortaliteta opada, s obzirom na visoko razvijene mogućnosti za prevenciju, na velike terapijske mogućnosti sa razvojem tehnologije u zdravstvenom sistemu i razvijenu sekundarnu prevenciju koja omogućava povećan broj preživelih od KVO. Nasuprot njima u srednje i slabo razvijenim zemljama sveta, mortalitet od KVO je u porastu čime u značajnoj meri doprinosi i niži ekonomski i socijalni status stanovništva.

1.1.1 *Faktori rizika za ishemijsku bolest srca (IBS)*

Patofiziološka osnova IBS je ateroskleroza koronarnih krvnih sudova. Ateroskleroza je kompleksna, multifaktorijalna bolest koja se razvija postepeno, brojnim mehanizmima, a pod uticajem genetskih i faktora okoline. Klinički, ateroskleroza se manifestuje kardiovaskularnim (KV) oboljenjima koja su vodeći uzrok smrti u Evropi, a obuhvataju: koronarnu bolest, perifernu bolest arterija, aortnu aneurizmu i ostale.

Faktori rizika za koronarnu bolest su prvi put identifikovani u Framingham Heart Study–projektu koji je počeo 1948.god. u cilju evaluacije uzroka epidemije koronarne bolesti nastale u prvoj polovini prošlog veka (6). Praćenjem populacije od preko 5 000 stanovnika starosti od 30–62 godina, tokom prvih 10 godina projekta, istraživači su utvrdili da postoji više faktora koji jasno predisponiraju razvoju ateroskleroze, koji su nazvani faktorima rizika (FR). Neki od njih se ne mogu menjati, kao što su godine, pol, etničko poreklo, porodična predispozicija za koronarnu bolest ili mala težina na rođenju. Mnogo veći značaj imaju oni koje je moguće modifikovati, pa time i uticati na smanjenje pojave ateroskleroze i njenih posledica, a to su povišeni lipidi, hipertenzija, pušenje cigareta i šećerna bolest. Faktori rizika su u pozitivnoj korelaciji sa pojavom ateroskleroze, njenim daljim razvojem i kasnim posledicama. Kada se javljaju zajedno, što je mnogo češće, njihov uticaj na stepen kardiovaskularnog rizika je kumulativan. Poslednjih desetak godina navode se i minor faktori rizika, kao novi markeri ateroskleroze koji se proučavaju u cilju unapređenja procene individualnog KV rizika i mogućnosti preventivnog i terapijskog delovanja. Generalno uzevši faktore rizika za IBS možemo podeliti na konvencionalne, predisponirajuće i nove faktore rizika (Tabela 1).

U kliničkoj praksi prevencija KV bolesti pomaže da se osobe sa niskim KV rizikom zadrže na tom nivou doživotno i da se kod zdravih osoba održavaju karakteristike zdravog života prema ciljnim vrednostima dokazanih faktora rizika: nepušenje, zdrava ishrana, fizička aktivnost 30min/dan, BMI manji od 25, arterijski pritisak ispod 140/90 mmHg, ukupni holesterol ispod 5 mmol/l, LDL ispod 3 mmol/l, šećer u krvi ispod 6 mmol/l. Kod osoba sa visokim KV rizikom potrebno je održavati rigorozniju kontrolu faktora rizika (npr. TA ispod 130/80mmHg, ukupni holesterol ispod 4.0 mmol/l, LDL ispod 2.0 mmol/l, HbA1c ispod 6.5%).

1.1.1.2 *Pušenje*

Pušenje je vodeći promenljivi uzrok smrti u SAD, uprkos smanjenju upotrebe duvana u poslednjih 25 godina. Loš uticaj pušenja na zdravlje je zavisao od broja popušanih cigareta na dan i od dužine pušenja, sinergički raste uz prisustvo drugih faktora rizika. Korist od prestanka pušenja se stalno dokazuje kliničkim studijama, smanjenjem KV mortaliteta za 36%, a ukupnog mortaliteta za 46% (7). U odnosu na nepušače, osobe koje dnevno puše 20 cigareta imaju dvostruko veći rizik od infarkta miokarda, razvoja drugih kardiovaskularnih komplikacija i od kardiovaskularne smrti. Pušenje je faktor ubrzane ateroskleroze, ali i trigger za akutne kardiovaskularne događaje. Prestanak pušenja posle infarkta miokarda je potencijalno najefikasnija preventivna mera. Mada većina pacijenata sa infarktomiokarda želi da prestane da puši, često pacijenti ne prestaju sa tom navikom. Preporučeno je da treba postići potpuni prestanak psihološkom i farmakološkom podrškom.

1.1.1.3 *Dislipidemije*

Dislipidemija, naročito hiperholesterolemija, je najvažniji promenljivi faktor rizika za vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama – koronarnu bolest. Postoje jasni dokazi da je rizik od vaskularne ateroskleroze direktno zavisao od nivoa holesterola u plazmi, zbog čega se sve preporuke o skriningu i lečenju odnose na ukupni ili LDL holesterol. U poslednje vreme bolje su proučeni apolipoproteini, strukturalno i funkcionalno značajni protein koji su nosioci lipida u lipoproteinskim česticama. Aterosklerotski rizik inverzno je određen veličinom LDL, ali je još značajniji odnos molekula holesterola i apolipoproteina B i AI. Merenje apoB i apoAI može poboljšati procenu rizika od KV bolesti, jer se odnos apoB/apoAI može smatrati odnosom proaterogenih i antiaterogenih lipoproteina. Ima izveštaja da indeks apoB/apoAI ima bolju

prediktivnu procenu kardiovaskularnog rizika od svakog holesterolskog indeksa kao i da mu nijedan od standardnih lipidnih parametara ne dodaje značajnu prediktivnu informaciju.

Uzročna veza povišenog holesterola plazme i KV bolesti je jasna, kao i to da se smanjenjem holesterola snižava KV rizik. Sniženje ukupnog holesterola za 10% smanjuje incidence IBS za 25% tokom 5 godina, a sniženje LDL za 1 mmol/l redukuje koronarne događaje za 20% (8). Trajno sniženje holesterola dovodi do stabilizacije, pa i do regresije aterosklerotskog plaka. U populaciji, ukupni holesterol treba da bude manji od 5 mmol/l, a LDL manji od 3 mmol/l. Kod visokorizičnih osoba, posebno pacijenata sa aterosklerotskom KV bolešću i dijabetičara (naročito kod onih čiji ostali faktori rizika nisu pod kontrolom) ciljni ukupni holesterol treba da bude manji od 4.0 mmol/l, a LDL manji od 2.0 mmol/l. Mada je snižen HDL, <1.0mmol/l kod muškaraca, a <1.2 mmol/l kod žena, marker povećanog KV rizika, još nije sa sigurnošću definisana ciljna vrednost HDL. Nalaz povišenih triglicerida, >1.7 mmol/l, obavezuje na analizu ostalih komponenti metaboličkog sindroma. Skrining dislipidemije se preporučuje kod svih muškaraca sa 35 i više godina i žena sa 45 i više godina. Raniji skrining preporučuje se kod pacijenata sa porodičnom istorijom rane IBS ili familijarnom dislipidemijom. Način lečenja dislipidemije određuje se prema vrednostima lipida, ali i prema procenjenom ukupnom KV riziku. Primarni cilj lečenja u dislipidemiji je LDL, a zatim HDL i trigliceridi. Pre lečenja treba utvrditi i moguće sekundarne ili promenljive uzroke dislipidemije (9).

1.1.1.4 *Gojaznost*

Gojaznost je svetska epidemija, sa stalno rastućom prevalencom, a povezana je sa povećanim mortalitetom i rizikom od KV događaja (10). Povećano telesno masno tkivo udruženo je sa dislipidemijom, hipertenzijom, opstruktivnom sleep apneom i insulinskom rezistencijom, sa povišenim inflamatornim parametrima, lipotoksičkim efektom slobodnih masnih kiselina na miokardne ćelije kao i sa mogućim efektima visokog leptina (11). Značaj gojaznosti je u njenom nepovoljnom uticaju na ostale dokazane faktore rizika. Step en gojaznosti se može meriti indeksom telesne mase (BMI), sa čijim porastom raste KV rizik. Ciljni BMI je 18.5–24.9 kg/m², osobe sa BMI 25–29.9 kg/m² imaju prekomernu težinu, a sa BMI 30 kg/m² i više su gojazne. Međutim, pokazano je da je centralna – abdominalna distribucija masnog tkiva značajnija od ukupne telesne mase (12). Zato se jednostavnim merenjem, odnos obima struk/ kuk, a još više sam obim struka, koriste za procenu KV i metaboličkog rizika, dopunjujući svaki nivo BMI.

Ukoliko osoba nije gojazna tj. Ima BMI ipod 25 kg/m^2 dozvoljeni obim struka je 94 cm za muškarce, a 80 cm za žene. Ukoliko je BMI preko 25 kg/m^2 obim struka treba da bude $<102 \text{ cm}$ za muškarce, a $<88 \text{ cm}$ za žene. Smanjenje ukupnog kalorijskog unosa i fizička aktivnost su presudni u smanjenju telesne težine. Pokazano je da vežbanje dovodi do redistribucije abdominalnog masnog tkiva i pre nego što dođe do smanjena telesne težine (13). Smanjenje učešća masti na 25–35%, a učešća zasićenih masti na $<7\%$ energetskog unosa ima povoljan efekat na težinu i LDL. U slučaju neuspeha, moguće je i operativno lečenje, npr. pacijentima sa $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$. Gastrični bajpas doveo je do značajnih poboljšanja mnogih kardiovaskularnih faktora rizika – hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa, sleep apnee. Medikamentno smanjenje težine povezano je sa neželjenim efektima ovih lekova.

1.1.1.5 *Diabetes mellitus*

U trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti (DM) tipa 2, mnogi već imaju ranu ili uznapredovalu aterosklerozu. Značajna komponenta povećanog rizika je lipidna trijada karakteristična za DM: visok mali gusti LDL, nizak HDL i visoki trigliceridi. DM tip 2 je značajniji KV faktor rizika za žene nego za muškarce, a multiplicira se pušenjem. Bolesnici koji imaju dijabetes, kao jedini faktor rizika, spadaju u osobe sa visokim KV rizikom. Aterosklerozu je uzrok smrti kod skoro 3/4 dijabetičara. Dijabetes kod bolesnika sa koronarnom bolešću povećava smrtnost, pojavu postinfarktnih komplikacija, a razlog je češće prisustvo višesudovne koronarne bolesti sa značajnijim suženjima lumena arterija. Bolesnici sa DM tip 2 imaju i redukovanu koronarnu rezervu protoka odnosno smanjenu koronarnu vazodilataciju. Dijabetes oštećuje endotelnu funkciju i pospešuje adheziju monocita za endotel, što je jedna od prvih pojava u procesu ateroskleroze. Dijabetes ima značajan uticaj i na funkciju trombocita i proces koagulacije. Randomizovane studije jasno su pokazale da dobra kontrola glikemije prevenira mikrovaskularne komplikacije, a smanjuje KV rizik kod oba tipa šećerne bolesti (14). Ciljna vrednost preprandijalne glikemije je do 6.0 mmol/l , postprandijalne do 7.5 mmol/l , a HbA1c do 6.5%. Kontrola svih ostalih KV faktora rizika je rigoroznija kod dijabetičara.

1.1.1.6 *Metabolički sindrom*

Metabolički sindrom (Msy) predstavlja kompleks metaboličkih poremećaja koji imaju tendenciju da se povezano javljaju i imaju zbirni, sinergički efekat na KV rizik. Mada se nepovoljan uticaj Msy može objasniti aterogenim lipidnim profilom ili hipertenzijom, u pacijenata sa Msy nalaze se i poremećaji fibrinolize kao i povećana sistemska inflamacija. Procenjuje se da do 40% odraslih u SAD ima Msy, a ove osobe imaju 2–3 puta veći rizik za KB ili za kardiovaskularnu smrt. Postojanje Msy naročito je značajno kod nedijabetičara, jer ukazuje na povećan rizik od razvoja DM tip 2. U pacijenata sa akutnim infarktom miokarda prevalencija Msy je velika i povezana sa lošijom prognozom.

1.1.1.7 *Hipertenzija*

Povišen krvni pritisak (KP) je faktor rizika za KB, srčanu insuficijenciju, KV bolesti i bubrežnu insuficijenciju (14). Sa porastom sistolnog pritiska iznad 115mmHg, a dijastolnog iznad 75mmHg linearno raste i mortalitet od KB i šloga. Prema Framingamskoj studiji, vrednosti krvnog pritiska između 130–139mmHg i 85-89mmHg su povezane sa dvostrukim povećanjem relativnog rizika od KV bolesti u odnosu na vrednosti ispod 120/80mmHg. Zavisno od vrednosti krvnog pritiska prema klasifikaciji hipertenzije Evropskog kardiološkog društva, pacijenti se svrstavaju u 7 kategorija a odluka o vrednosti pri kojoj će se započeti lečenje zavisi i od procene ukupnog KV rizika kao i prema postojećoj kliničkoj ili subkliničkoj KV ili renalnoj bolesti (end-organ damage). Lečenje hipertenzije se započinje izmenama životnih navika: smanjenjem telesne težine, smanjenim unosom natrijuma (<1.5g/dan), smanjenjem unosa alkohola, povećanjem fizičke aktivnosti, zdravom ishranom sa više povrća i voća. Velike randomizovane studije su pokazale korist, u smislu smanjenja mortaliteta i morbiditeta, isključivo usled sniženja KP, nezavisno od načina na koji je postignuto – lekovima ili nemedikamentno. Ciljne vrednosti KP su <140/90 mmHg, a <130/80 mmHg kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, koronarnom bolešću i kod dijabetičara.

1.1.1.8 *Srčana frekvenca*

Brža srčana frekvenca povezana je sa povećanim rizikom od razvoja KV bolesti, KV i ukupnog mortaliteta i to u opštoj populaciji, među hipertoničarima, dijabetičarima i onih sa KB (15). Ova veza se može objasniti antiaritmijskim, antiishemijskim ili hemostatskim efektima. U opštoj populaciji savetuje se smanjenje srčane frekvence fizičkom aktivnošću, izbegavanjem stresa i kofeina, dok se medikamenti kao beta blokatori i selektivni blokator If-kanala (ivabradin) savetuju kod onih sa KB ili povišenim KP.

1.1.1.9 *Vežbanje i fizička aktivnost*

Nedovoljna fizička aktivnost je rastući društveni problem, zapažen i među decom. Iako fizička neaktivnost ima niži relativni rizik nego konvencionalni faktori rizika, njena velika prevalencija sugerise da bi povećanjem fizičke aktivnosti mogao da se ostvari veći uticaj nego agresivnijim terapijskim sniženjem lipida i krvnog pritiska. Prema podacim Interheart studije promene u načinu života kao što je fizička aktivnost, dijeta i prestanak pušenja izgleda da mogu da preveniraju više od 75% koronarnih smrti u celom svetu (16). Vežbanje pacijenata sa KB treba da se intenzivira postepeno, programski i pod nadzorom, čime se može smanjiti mortalitet posle infarkta miokarda i do 27%, pa i 31%. Fizička aktivnost treba da traje 10–15min na početku, a zatim postepeno produžava do dostizanja 30–45min aerobne aktivnosti. Treba vežbati najmanje 5 dana u nedelji.

1.1.1.0 *Porodična predispozicija*

Postojanje KV bolesti kod najbližih srodnika, muških pre 55te godine ili ženskih pre 65te godine života nezavisan je faktor povećanja KV rizika za 1.5 do 1.7. Ovaj rizik postoji i ukoliko postoje oboleli u drugom ili trećem kolenu, a rizik je veći što je veći broj obolelih rođaka kao i što su oboleli mladjeg životnog doba.

1.1.2. *„Novi” markeri kardiovaskularnog rizika*

„Novi“ faktori ili markeri kardiovaskularnog rizika su povezani sa povećanim rizikom za KB, ali njihova uzročnost, kao i kvantitativni prinos razvoju KB nisu dovoljno dokumentovani. Novi markeri KV rizika su uglavnom u vezi sa funkcijom trombocita, koagulacijom, fibrinolizom, funkcijom endotela i inflamacijom. Postoje jasni dokazi da su cirkulišući marker inflamacije i

hemostaze u tesnoj vezi sa razvojem fatalnog i nefatalnog infarkta miokarda (17, 18). Preporuke, naročito Evropskog udruženja kardiologa, ne pominju određivanje novih markera u kliničkoj praksi, ali ih treba uzeti u obzir, kod pacijenata sa intermedijarnim Framingamskim rizikom ili onih sa porodičnom ranom KB. Sniženje ovih markera KV rizika može se delimično postići izmenom navika, dok specifičnih terapijskih mera ili nema ili se ne preporučuju.

Visoko senzitivni C-reaktivni protein (CRP) kao sistemski marker inflamacije je nezavisan prediktor ateroskleroze, kardiovaskularnih događaja, aterotromboze, hipertenzije i infarkta miokarda, čak i kod asimptomatskih pacijenata. On je pre svega marker inflamacije i nestabilnosti plaka, a ne reflektuje stepen koronarne bolesti. Prema tome, kod bolesnika sa dokazanom KB, visok CRP može imati prognostički značaj za nastanak akutnog infarkta miokarda, srčanu smrt ili restenozu nakon koronarne angioplastike. Ipak, prospektivne studije, pa i meta-analize su pokazale da je CRP slabiji prediktor od visokog ukupnog holesterola i pušenja. Njegove vrednosti su pod uticajem različitih (sub)kliničkih inflamatornih stanja. Određivanjem genotipa povezanog sa visokim CRP-om nađeno je da ovaj genotip ne nosi povećan rizik od KVB.

Fibrinogen je značajan u koagulacionom procesu, određuje viskoznost plazme i reaktant je akutne faze. Manje je nego CRP podložan porastu usled minornih promena, pa može biti specifičniji marker od CRP-a. Visok fibrinogen prateća je pojava konvencionalnih faktora rizika, ali je i pored toga njegova udruženost sa povećanim kardiovaskularnim rizikom statistički značajna. Velikom meta-analizom je pokazana snažna povezanost visokog fibrinogena sa KB, moždanim udarom i vaskularnom smrću u grupi zdravih sredovečnih osoba.

Homocistein je neesencijalna amino-kiselina koja nastaje tokom metabolizma metionina. U dece sa urođenom hiperhomocisteinijom dokazana je ozbiljna ateroskleroza. Homocistein može direktno oštetiti endotel i izazvati protrombotično stanje, ali je još nejasno da li je hiperhomocisteinemija uzrok ili marker kardiovaskularnih događaja.

Novije studije su pokazale da je *lipoprotein Lp(a)* nezavisan faktor rizika za ranu koronarnu bolest. Serumske vrednosti Lp(a) dobro korelišu sa postojanjem i značajnošću lezija na koronarnoj angiografiji kao i sa nastankom i ponavljanjem infarkta miokarda i srčanom smrću. Meta-analiza 27 studija sa 5 000 pacijenata praćenih do 10 godina pokazala je da je povećani Lp(a) nezavisan faktor rizika za koronarne događaje (18). Faktori sredine nemaju uticaj na Lp(a) i on dostiže najveću vrednost u ranom detinjstvu, čime se mogu izdvojiti osobe sa rizikom za

ranu KB. Lp(a) treba odrediti pacijentima sa porodičnom ranom KVB kao i pacijentima sa ranom KVB koji nemaju konvencionalne faktore rizika.

Mali gusti LDL fenotip, LDL –a često je udružen sa visokim trigliceridima i niskim HDL što se naziva „aterogena dislipidemija“, a smatra se visoko naslednom. Podaci o tome da je manja veličina LDL nezavisan faktor povećanog KV rizika kao i o uticaju terapije na veličinu LDL i na dalji klinički tok su nedovoljni.

Lipoproteinska fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) je product monocita, T-limfocita i mast ćelija, a predstavljena je kao prediktor kardiovaskularnih događaja. Oko 80% Lp-PLA 2 je vezano za LDL i pulirani rezultati epidemioloških studija ukazuju da nivo Lp-PLA 2 u plazmi ima prediktivnu moć za kardiovaskularne događaje koja prevazilazi tradicionalne faktore rizika.

Opstruktivna sleep apnea (OSA) aktivira brojne mehanizme povezane sa miokardnom ishemijom i infarktom. Brojne kohortne studije su pokazale različite nivoe povezanosti OSA i KV-bolesti: povezanost OSA i postojanja KB; stepen povezanosti koreliše sa ozbiljnošću OSA; postoji vremenska povezanost; izgleda da se KV rizik smanjuje lečenjem OSA.

Naslednost gena za visok Lp(a) je >90%, a visok Lp(a) nosi 1,6 puta veći rizik od KB, pa se gen za Lp(a) može smatrati najznačajnijim genetskim faktorom za KB. Ima sličnih podataka i za ICA molekul, IL -6 i fosfolipazu A2. Tri najznačajnija, ali retka, nasledna stanja su dislipidemije – familijalna hiperholesterolemija, familijarna hiperlipidemija i familijarni deficit HDL.

Sumarno svi faktori rizika su navedeni u Tabeli 1.

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak ishemijske bolesti srca

KONVENCIONALNI	PREDISPONIRAJUĆI	NOVI
pušenje cigareta	gojaznost	C-reaktivni protein
Hipertenzija	fizička neaktivnost	Fibrinogen
Hiperholesterolemija	muški pol	homocistein
nizak HDL	porodična rana KVB	lipoprotein Lp (a)
šećerna bolest	insulinska rezistencija	LDL malih čestica
	socioekonomski faktori	nivo oksidativnog stresa
	bihejvioralni faktori	genski polimorfizam

1.1.2. *Kliničke forme IBS*

Ishemijska bolest srca (IBS) odlikuje se raznorodnim kliničkim manifestacijama u čijoj osnovi leže karakteristike aterosklerotskog plaka. Generalno uzevši, koronarna bolest se može podeliti na akutni koronarni sindrom (AKS) u koji spadaju: nestabilna angina pectoris (NAP), akutni infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI), akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI), naprasna srčana smrt i hroničnu koronarnu arterijsku bolest koju predstavlja stabilna angina pectoris (SAP).

Termin AKS se odnosi na kliničku prezentaciju akutne koronarne bolesti uz karakterističan nalaz 12-kanalnog EKG i kardiospecifičnih biomarkera u krvi. AKS obuhvata sve kliničke oblike akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pectoris, bilo da su praćeni elevacijom ili/i depresijom ST-segmenta, koji se završavaju Q-zupcem ili bez Q zupca u EKG. Određivanje kardiospecifičnih enzima troponina I i troponina T omogućilo je bolju dijagnostiku sasvim malih nekroza miokarda, a primena trombolitičkih lekova i perkutane koronarne intervencije (PCI) kao standardne terapije u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI) efikasniju terapiju. Primena novih antitromboznih lekova i PCI u akutnom infarktu miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnoj angina pectoris (NAP) su pomogli da se definiše ovaj oblik akutne koronarne bolesti, koji ima karakterističnu kliničku sliku i prognozu, a takođe i posebnu terapiju (9, 18-23).

Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije u AKS je akutna koronarna lezija, odnosno aterosklerotična lezija koronarne arterije sa formiranim trombom, koji dovodi do delimične ili potpune okluzije koronarne arterije i trajnog ili prolaznog prestanka cirkulacije za taj deo miokarda. Smatra se da je oštećenje endotela i gubitak njegove zaštitne uloge, početna stepenica u nizu patoloških reakcija koje se završavaju stvaranjem tromba (24). Ova akutna, nestabilna i vulnerabilna koronarna lezija je osnovna patofiziološka baza AKS, odnosno akutnog infarkta miokarda i NAP. Za razliku od stabilne angine pectoris, gde je stepen stenozе veoma važan za nastanak kliničkih ispoljavanja bolesti, odnosno anginoznih tegoba, prema najnovijim podacima, u akutnom infarktu miokarda, stepen stenozе koronarne arterije ima manji uticaj nego sama stabilnost koronarne lezije. Podatak da su hemodinamski nesignifikantne lezije potencijalno češći uzroci akutnog infarkta miokarda od lezija koje su značajne (veće od 75% luminalne stenozе) nalazi objašnjenje u stabilnosti odnosno nestabilnosti aterosklerotične pločice. Nesumnjivo je dokazano da je process ateroskleroze dugotrajan, promene na koronarnim

arterijama se formiraju godinama ili decenijama dovodeći do značajne stenoze. Međutim, nezavisno od stepena stenoze prelazak stabilne u nestabilnu aterosklerozu i nastanak AKS, je dinamičan proces.

Do ruptуре, erozije ili fisure pločice dolazi češće pri manjoj stenozu nego pri većoj. Aterosklerotične pločice sa mekanim lipidnim sadržajem, koje su češće kod mlađih osoba, su potencijalno manje stabilne od aterosklerotičnih pločica sa više fibroznog materijala. Objašnjenje da manja stenozu koronarne arterije može da dovede do okluzije i prekida cirkulacije je sledeće: prilikom ruptуре pločice, kada fibrozna kapica prsne, ili pri njenoj eroziji što je češće kod žena, tromb koji se stvara može da se širi prema lumenu ali i u arterijski zid, čime se postiže da prethodno nesignifikantna lezija postaje signifikantna (9). Osim tromba, dodatni spazam i trombocitni tromb imaju značaja u nastanku veće ili manje opstrukcije koronarne arterije, koja može biti promenljiva. Poznato je da u praksi nisu retki bolesnici koji po preležanom infarktu na koronarografiji nemaju vidljivih i jasnih promena na koronarnim arterijama. U meta-analizi bolesnika kojima je rađena koronarografija neposredno pre AIM je pokazano da su male lezije koronarne arterije, one ispod 50% mnogo češće razlog infarkta nego one sa stenozom većom od 50% (25). Ipak ima i suprotnih mišljenja. Najnoviji podaci o značaju stabilnosti aterosklerotične pločice sugerišu da osim hronično i dugotrajno prisutnih glavnih faktora rizika kao što su hiperlipidemija, pušenje, hipertenzija, porodično opterećenje, šećerna bolest i drugi kao što je inflamacija, mogu biti od značaja u prelasku stabilne u nestabilnu formu koronarne bolesti, odnosno AKS. Poznato je da farmakološka terapija statinima može da stabilizuje aterosklerotičnu pločicu, efekat koji je nezavisan od antilipidnog efekta, kao i da je nalaz povišenih nivoa markera inflamacije kao što je C-reaktivni protein znak većeg rizika (26). Daleko ređi uzroci delimične ili potpune okluzije koronarne arterije mogu biti kongenitalne abnormalnosti, koronarni spazam, sistemske, infektivne bolesti, “bridge” (mišićni most) koronarne arterije, arteritisi, konzumiranje kokaina, disekcija aorte, komplikacije pri koronarografiji ili kardiovaskularnim hiruškim intervencijama.

Veličina ishemiје odnosno nekroze i klinička slika ove bolesti određena je veličinom koronarne arterije odnosno veličinom dela miokarda koji ona snabdeva krvlju. Kada dođe do okluzije manje arterije ili distalnog dela veće koronarne arterije deo miokarda zahvaćen ishemiјom ili nekrozom će biti mali. Pri nekrozi ispod 10% ukupne mase miokarda leve komore, klinička slika infarkta je lakša, komplikacije su retke, a prognoza uglavnom dobra (9).

Sasvim je suprotno kada je obolela velika arterija u proksimalnom delu od koje zavisi cirkulacija za veliki deo miokarda. Pri njenoj okluziji razvija se velika nekroza, deo miokarda koji ne funkcioniše je toliki da se javljaju znaci srčane slabosti, klinička slika je teža, ili veoma teška sa komplikacijama i većim mortalitetom u akutnoj fazi infarkta miokarda. Na veličinu nekroze utiču još neki faktori: postojanje kolateralnog krvotoka, zatim rana spontana liza tromba koja se dešava kod jednog broja bolesnika, kao i prethodno stanje miokarda (hipertrofija) i njegove potrebe za kiseonikom (anemija, hipertireoza, srčana insuficijencija).

Patofiziološki mehanizam je isti za sva tri klinička oblika; AKS je rezultat nagle, potpune ili nepotpune opstrukcije koronarne arterije, koja može biti tranzitorna, češće rekurentna, ili permanentna i u zavisnosti od toga javiće se različite kliničke slike, čija prezentacija simptoma, težina kliničke slike i prognoza zavise od:

- mesta nastale okluzije: leva ili desna koronarna arterija, proksimalna ili distalna okluzija,
- od brzine nastanka okluzije (naglo ili postepeno);
- od postojanja ili ne kolateralne cirkulacije.

Ukoliko ne postoji kolateralna cirkulacija, prisustvo okluzivnog tromba u velikoj epikardijalnoj koronarnoj arteriji dovodi do transmuralnog infarkta miokarda, koji će zatim biti praćen Q-zupcem u elektrokardiogramu (EKG). Ako postoji kolateralna cirkulacija, a okluzija nastaje postepeno, nekroza može biti mala, ali ne isključuje ekstenzivnu koronarnu bolest i teške komplikacije koje ne moraju da nastanu neposredno, već se javljaju najčešće posthospitalno. Prisustvo i stepen oštećenja miokarda tokom prolongirane ishemije može da se prati putem više dijagnostičkih metoda: EKG, merenjem koncentracija kardiospecifičnih biomarkera (srčani enzimi) u krvi, ehokardiografskim pregledom ili perfuzionom scintigrafijom miokarda. Svaka pojedinačno ali i udružene, ove metode mogu dati procenu veličine miokardne nekroze. Na kliničku prezentaciju može da utiče i nastanak spontane trombolize ili popuštanje koronarnog arterijskog spazma što dovodi do spontane reperfuzije miokarda i povlačenje efekata ishemije miokarda, ali ne uvek (9, 18, 19). Repetitivne embolizacije trombocitima i debrisom iz vulnerabilne aterosklerotične pločice mogu da daju fokalnu miokardnu nekrozu, često suviše malu da bi mogla da se registruje putem promenana EKG ili tradicionalnim kardijalnim enzimima, što sada omogućavaju novi visokosenzitivni biomarkeri, kao što su troponini.

U osnovi STEMI je dinamski proces ruptуре plaka može progredirati do formiranja okluzivnog tromba koji se elektrokardiografski (EKG) manifestuje ST elevacijom. Tipično, ovakvi okluzivni trombi vode nastanku nekroze koja zahvata celu cirkumferenciju zida miokarda koji vaskularizuje zahvaćena koronarna arterija. Infarkt uzrokuje elektrokardiografske promene koje se ogledaju u poremećaju repolarizacije (22). Ukoliko je okluzija koronarne arterije potpuna i trajna, prekid cirkulacije u toku 12h uzrokuje kompletnu nekrozu tog dela, odnosno segmenta miokarda. Na kliničku sliku, odnosno na pojavu, težinu i veličinu nekroze utiče niz različitih patofizioloških mehanizama: lokalizacija i veličina krvnog suda, stanja drugih koronarnih arterija, prethodno stanje miokarda, postojanja kolaterala, komorbiditeta, godina pacijenta i dr., ali i stepen spazma koronarne arterije, embolizacija distalno od tromboze, kao i opšteg stanja organizma u smislu infekcije ili inflamacije (26). Poslednjih godina poseban značaj se pridaje sistemskoj protrahovanoj inflamaciji, tako da se promene vezane za nestabilnu aterosklerotičnu pločicu odnose na ceo organizam. Poznato je da je povišene vrednosti CRP, IL-6, TNF- α koreliraju sa kliničkom slikom i prognozom AIM (27).

Najkarakterističnija promena u EKG je na nivou QRS kompleksa koja se dešava u oko 75% pacijenata sa ST elevacijom je formiranje Q zupca u odvodima infarktne zone, te se ovi infarkti ranije nazivali "Q-infarkti". U oko 25% bolesnika koji AKS prezentuju sa ST elevacijom u elektrokardiogramu ne dolazi do razvoja Q zupca (23) ali uočavaju se ostale abnormalnosti QRS kompleksa kao što su mirko R zubac, proširenje, nazubljen QRS kompleks, itd.

Jedan broj bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) ima kliničku sliku nestabilne angine pektoris (NAP) ili akutni infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI). Ova dva stanja se mogu posmatrati zajedno jer je njihova patogeneza i klinička slika slična, ali se razlikuju u stepenu nastalog oštećenja miokarda ishemijskom. Kod pacijenata sa NSTEMI stepen ishemijske je veći, progredira do nekroze i kao posledica toga se stvara miokardni ožiljak. Mada je stepen miokardnog oštećenja koje prati NSTEMI obično manji u odnosu na akutni transmuralni infarkt sa ST-elevacijom (STEMI), dugogodišnji mortalitet je veći (28). Jedan od razloga je i prelazak NSTEMI u STEMI ili naglu smrt, odnosno prelazak i evolucija u teže oblike koronarne bolesti, jer je u osnovi patofiziološkog mehanizma svih formi AKS nestabilna aterosklerotična pločica koja putem različitih njenih modifikacija može preći u drugi klinički oblik AKS. Poznato je da oko 5-10% NSTEMI razvije transmuralne infarkte miokarda ili smrtni ishod unutar 30 dana (29). Prognoza je naročito loša za one bolesnike koji imaju depresiju ST-segmenta na

elektrokardiogramu (EKG), jer oni često imaju višesudovnu koronarnu bolest ili prethodno miokardno oštećenje. Svi oblici AKS visokorizična stanja, bolesnici zahtevaju urgentni prijem u koronarnu jedinicu radi stabilizacije. I pored optimalne terapije, čak do polovine bolesnika ima ponavljane ishemije i zahteva i revaskularizaciju. Oblike AKS nije moguće razlikovati pri prvoj pojavi simptoma. Prvi, osnovni simptom koji ukazuje na dijagnozu AKS je tipičan ili atipičan bol u grudima. Bolesnici sa akutnim bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST-segmenta imaju relativno trajnu ili prolaznu depresiju ST-segmenta ili inverziju T-talasa, aplatirane T-talase, pseudonormalizaciju T-talasa ili nemaju EKG promene pri prvoj pojavi bola su bolesnici koji najčešće nemaju u patofiziološkom supstratu okluzivnu trombozu.

Neopstruktivni trombi kao i trombi sastavljeni od manje fibrinskih depozita i veće količine trombocitnih agregata uzrokuju promene u vidu ST depresije i/ili inverzije T talasa u elektrokardiogramu i leže u osnovi NSTEMI ili NAP. Distinkcija između NSTEMI i NAP bazirana je na porastu markera miokardijalne nekroze kao što su troponin I, kreatin-kinaza (CK). Većina pacijenata sa NSTEMI ne razvija Q zubac u EKG-u i ovaj vid AKS ranije je nazivan non Q infarkt. Ovakva klasifikacija na Q i nonQ infarkt je odbačena obzirom da mali broj pacijenata sa NSTEMI ipak razvije Q zubac.

Sa druge strane, tranzitorni vazospazam ili spontana liza i uspostavljanje anterogradnog protoka u krvnom sudu sa "culprit" lezijom obično ne rezultuju skokom bohemijskih markera nekroze, histološki tipičnim promenama za nekrozu ili promenama u EKG-u.

Ovakav spektar kliničkih manifestacija baziran na sličnom patofiziološkom supstratu omogućava omogućava razvijanje odgovarajućih terapijskih strategija. Pacijenti sa perzistentnom ST elevacijom u elektrokardiogramu kandidati su za reperfuzionu terapiju (farmakološku ili mehaničku primenom primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) da bi se uspostavio protok u okludiranom epikardnom koronarnom krvnom sudu. Pacijenti kod kojih se AKS ne prezentuje ST elevacijom u EKG-u nisu kandidati za farmakološku reperfuzionu terapiju, ali ovi pacijenti dobijaju antiishemijsku terapiju. Antitrombocitna i antikoagulaciona terapija mora biti primenjena kod svih bolesnika sa AKS nezavisno da li se elektrokardiografski prezentuju sa ST elevacijom ili bez nje. Takođe kod pacijenata sa NSTEMI ili NAP neohodno je razmotriti i invazivnu strategiju lečenja prema važećim preporukama.

Osnovu hronične koronarne bolesti čini stabilna angina pektoris (SAP). Angina pektoris je klinički sindrom koji se karakteriše predvidivim i reproducibilnim bolom u grudima ili okolnim regijama, a uzrokovana je ishemijom miokarda i udružena sa poremećajem srčane funkcije, ali bez miokardne nekroze. Tipična angina se javlja pri fizičkom naporu ili emotivnom stresu, može da bude provocirana hladnim vremenom ili obrokom, a prolazi za nekoliko minuta nakon odmora ili uzimanja nitroglicerina. Uzrok angine najčešće su opstruktivne promene na koronarnim arterijama, sa stenozom lumena od preko 70%. Međutim, angina može nastati i u bolesnika sa valvularnim manama, hipertrofičnom kardiomiopatijom i nekontrolisanom hipertenzijom. Takođe može biti prisutna i u osoba sa normalnim koronarnim arterijama, kod kojih ishemija miokarda nastaje kao posledica spazma ili endotelne disfunkcije (9).

Patoanatomski supstrat za nastanak angine je ateroskleroza koronarnih arterija tj. stabilan aterosklerotski plak sa debelom fibroznom kapom. Napredovanje procesa koronarne ateroskleroze dovodi do depozicije i rasta pločice inicijalno prema spolja, bez kompromitovanja lumena arterije, što i u prisustvu već značajno razvijene ateroskleroze ne mora biti praćeno pozitivnim stres testovima na ishemiju i značajnim angiografskim nalazima. Međutim, sa daljim napredovanjem ateroklerotskih promena, postepeno dolazi do redukcije lumena koronarne arterije, sa hemodinamski značajnom opstrukcijom i nastankom angine. Ove promene koronarnih arterija često su udružene sa poremećenom vazomotornom funkcijom endotela, odnosno poremećenom vazodilatacijom ili čak vazokonstrikcijom kao odgovorom na određene stimuluse, kao što je fizičko opterećenje (9).

1.1.3 Patofiziološka osnova ishemijske bolesti srca

Patofiziološki susprat u nastanku ishemijske bolesti srca (IBS) je proces ateroskleroze. Iako je značajana evolucija u razumevanju koncepta ateroskleroze nastala u XX veku, ovo oboljenje datira mnogo ranije. Naime aterokslerotske promene viđene su na krvnim sudovima Egipatskih mumija (30). Pojava ateroskleroze ne beleži se tako često u davnoj prošlosti, ali ona poprima epidemijski karakter sa povećanjem dužine životnog veka populacije, nakon većeg preživljavanja infektivnih bolesti i sa pojavom socio-bihevijoralnih karakteristika (stil života, način ishrane) koji pogoduju njenom razvoju. Krajem XIX veka prva u medicinskoj nauci objavljen je članak o ateromu koji kao degenerativni proces koji pogađa arterije (31). Pre više od 100 godina Virhov je prepoznao uticaj pojedinih ćelija u aterogenezi. Dolazi do pojave kontraverznih stavova između Virhova koji aterosklerozu opisuje kao proliferativni process (32) i Rokitanskog koji je verovao da se aterom razvija lečenjem i resorpcijom tromba (33). Početkom XX veka, Anitschkow i Chalatow koristeći specijalne dijetete za produkciju masnih lezija u arterijama kod zečeva identifikovali su holesterol kao ciljni marker ovog oštećenja (34). Ovakva opservacija praćena karakteristikama lipoproteinskih čestica ljudi, sredinom prošlog veka, dovodi do koncepta ugradnje lipida u zid krvnog suda kao uzroka ateroskleroze. Početkom novog milenijuma došli smo do mnogobrojnih saznanja o aterosklerozi tako da možemo razumeti sve ove teorije koje objašnjavaju učešće pojedinih materija u aterosklerozi.

Poznavanje vaskularne biologije u procesu ateroskleroze može biti od velike koristi u svakodnevnom radu lekara imajući u vidu posledice do koga ovaj proces dovodi. Ateroskleroza može zahvatiti i velike i srednje arterije difuzno. Postmortalne analize i invravaskularni ultrazvuk su pokazali da postoji difuzno zadebljanje intime i kod pacijenata sa aterosklerozom ali i kod zdravih odraslih osoba (35). U isto vreme ateroskleroza je i fokalno oboljenje koje zahvata pojedine aree pogođenog krvnog suda više nego ostale. Razumevanje predilekcionih mesta za pojavu ovog oboljenja je samo početak nastanka ovog difuznog procesa. Drugi još uvek nedovoljno razumljiv aspekt ateroskleroze je njena uloga u nastanku suženja jednih i ektazije drugih krvnih sudova.

Ateroskleroza takođe pokazuje veliku heterogenost pojavljivanja u vremenu predstavljajući oboljenje i sa akutnim i sa hroničnim manifestacijama. Simptomi ateroskleroze mogu se pojaviti i nekoliko dekada od njenog početka naročito kod osoba ženskog pola. Sa druge strane

zastrašujuće komplikacije ateroskleroze kao što su akutni infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris ili naprasna smrt tipično se javljaju iznenada.

Najranije patološke promene, u smislu ateroskleroze, predstavlja nastanak zadebljanja subendotelne intime. Tu dolazi do fenotipske alteracije glatkih mišićnih ćelija intime koje na taj način bivaju izmenjene u odnosu na ostale ćelije istog tipa u medijalnom sloju. Rana zapaljenska reakcija endotela, poznata i kao aktivacija endotela, se najverovatnije odvija uz pomoć klasičnih faktora rizika, i to u najvećoj meri povećanim prisustvom LDL holesterola (36). Pod normalnim uslovima se cirkulišući molekuli LDL holesterola vezuju za specifične receptore endotela i tako dalje transportuju kroz intimu i mediju sve do vaza vasorum u adventiciji ili limfnim strukturama. U slučaju veće koncentracije LDL holesterola dolazi do njegovog taloženja u subintimi i vezivanja za proteoglikane ekstracelularnog matriksa u procesu koji je najverovatnije potpomognut prisustvom apolipoproteina B. Cirkulišući LDL holesterola je rezistentan na process oksidacije, ali su molekuli LDL holesterola vezani za proteoglikane podložni oksidaciji usled povećane izloženosti oksidativnim enzimima. Produkti oksidisanog LDL holesterola koji se oslobađaju u subintimi potpomažu inflamaciju, tako da do pokretanja inflamatorne kaskade dolazi i u endotelu, i u subintimi. Aktivacija endotela i povećana gustina receptora za koji su vezani molekuli LDL holesterola takođe mogu biti potencirani poremećajima u cirkulaciji, pušenjem, pojavom hipertenzije i hiperhomocisteinemijom (37). Oštećene endotelne ćelije ili ćelije „aktivirane“ izmenjenim molekulima LDL holesterola produkuju adhezione molekule, uključujući tu i adhezione molekule vaskularnih ćelija tipa 1 (VCAM-1- vascular cell adhesion molecule-1) kao i hemokine kao što je hemoatraktivni protein 1 (chemoattractant protein MCP-1), započinjući tako kritičnu fazu vezivanja monocita cirkulišuće krvi za endotel. Monociti koji bivaju privučeni od strane endotelnih ćelija i koji se za njih vežu postaju deo subintime i diferenciraju se u smislu makrofaga. Makrofazi subintime uklanjaju oksidisane molekule LDL i mogu akumulirati holesterol do koncentracije kada ga je moguće uočiti u vidu kapljica u njihovoj citoplazmi. Oksidisani LDL takođe potpomaže dalju proliferaciju makrofaga u subintimi. Stapanjem holesterolskih (lipidnih) kapljica u okviru citoplazme makrofaga nastaju „penaste ćelije“ koje su tipične za ranu fazu nastanka aterosklerotičnih pločica (9, 37). U ovoj ranoj fazi penaste ćelije su u mogućnosti da transportuju molekule holesterola nazad na površinu endotela, posle čega se oni mogu dalje vezati za cirkulišuće HDL molekule i transportovati do jetre, što predstavlja takozvani reverzibilni holesterolski transport. Međutim,

ukoliko stimulus za dalji razvoj aterogeneze ostane prisutan, penaste ćelije će i dalje ostati u subintimi kao depoi holesterola sve dok ne dođe do njihove apoptoze i oslobađanja lipida u ekstracelularnu subintimu, pri čemu će se tako formirati acelularne naslage lipida. Ovaj proces može biti potenciran i povećanjem broja LDL receptora na endotelnim ćelijama uz pomoć makrofagima potpomognutih citokina i povećanog deponovanja ekstracelularnog matriksa uz sledstvenu fibrozu susednih glatkomišićnih ćelija. Ovde mogu biti uključeni i mehanizmi dejstva metalproteinaznih enzima koji vrše digestiju ćelijske membrane, uključujući tu i digestiju unutrašnje i spoljašnje elastične lamine, uz istovremenu stimulaciju proliferacije i angiogeneze medije i adventicije. Eksperimentalni rezultati ukazuju na to da je aktivnost adventicijalnih fibroblasta značajno povećana u slučaju povrede endotelnog ili adventicijskog sloja, kojom se na taj način stimuliše njihova migracija iz adventicije ka medijalnom sloju i intimi (38). Ova migracija je potpomognuta matriksom enzima peroksidaze, koji je na lokalnom nivou kontrolisan uz pomoć citokina i faktora rasta, uključujući tu i dejstvo trombocitiom potpomognutog faktora rasta (plated-derived growth factor PDGF), bazičnog faktora rasta fibroblastnih ćelija (basic fibroblast growth factor – Bfgf), β transformišućeg faktora rasta (transforming growth factor β – TGF- β) i plazmina. TGF- β je veoma značajan faktor koji utiče na sintezu ili inhibiciju ostalih faktora rasta. U mediji fibroblasti dalje stupaju u interakciju sa glatkim mišićima krvnih sudova. Postoje eksperimentalni dokazi koji govore u prilog dalje migracije adventicijalnih fibroblasta kroz mediju do subendotelnog sloja. Apoptoza, ćelijska proliferacija, fenotipska alteracija glatkomišićnih ćelija medijalnog sloja zida krvnih sudova, kao i ožiljačne promene kontrolisane su udruženim dejstvom faktora rasta, citokina, metaloproteinaza i oksidisanog LDL. U isto vreme dolazi do zadebljanja adventicijalnog sloja zida krvnih sudova i urastanja vaza vazorum u aterosklerotični pločicu koja je u nastajanju. Na mestu nastajanja pločice dolazi do oslobađanja brojnih proinflamatornih citokina. Endotoksini se vezuju za aktivisane makrofage. T-limfociti tipa CD4+ se aktiviraju i njihova interakcija sa makrofagima i glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova rezultira povećanim prisustvom tumorskih faktora nekroze, interleukina-1 i interferona- γ . Aktivisane T-ćelije takođe mogu stimulisati angienezu, koja je bar delimično potpomognuta dejstvom vaskularnog endotelnog faktora (VEGF – vascular endothelial growth factor), što predstavlja jedan od brojnih signala za proliferaciju vaza vazorum. Mnoga značajna istraživanja dovode CD4+ ćelije u vezu sa angienezom. Kod miševa kojih je CD4+ molekul oštećen, podvezivanje arterije zadnjih ekstremiteta ne dovodi do očekivanog formiranja

kolateralne cirkulacije. Takođe, kada je je genetski kod apolipoproteina oštećen, što se obično manifestuje hiperholesterolemijom i ubrzanim procesom ateroskleroze, a udružen je i sa oštećenjem CD4+ sistema, dolazi do smanjenja veličine aterosklerotične lezije. Transfuzijom nedostajućih CD4+ ćelija dolazi do pojačanog rasta aterosklerotične lezije. Genski polimorfizam koji dovodi do aktiviranja oslobađanja produkata CD4+, kao što su tumor nekroza faktor i interferon- γ , takođe dovodi i do izmenjene fenotipske ekspresije koja je odgovorna za proces ateroskleroze (39).

Kalcifikati koronarnih arterija su prisutni u vezikulama ekstracelularnog matriksa. Kalcifikacije se pojavljuju u kolagenom i nekolagenom organskom matriksu. Nekolageni protein koji su prisutni u kostima a koji potpomažu nastanku kalcifikata, se ekspimiraju u humanoj intimi uz pomoć makrofaga, a ovakva ekspresija je takođe uočena i u glatkim mišićnim ćelijama i adventiciji. Drugi mehanizam za deponovanje kalcijuma je hemoragija do koje dolazi u samoj pločici, a koja najverovatnije potiče iz nedovoljno zrelih vaza vazorum i razgradnje fosforom i kalcijumom bogate membrane koja je poreklom od samih eritrocita. Taloženje kalcijuma je karakteristično za slabije vaskularizovane lezije sa smanjenim sadržajem lipida ili za one koje su potpuno bez njega.

Postoje dva oblika arterijskog remodelovanja kao posledice odgovora na prisustvo aterosklerotičnog plaka. Pozitivno remodelovanje, takođe poznato i pod nazivom Glagov efekat, nastaje usled kompenzatornog povećanja lokalne zapremine krvnih sudova kao reakcije na opterećenje plakom koji ne prelazi 40% od luminalne regije. Negativno remodelovanje se odnosi na lokalno smanjenje zapremine krvnih sudova, koje se najčešće javlja posle balon dilatacije bez postavljanja stenta.

Najčešći uzrok napredovanja koronarne lezije od asimptomatskog fibroateromatoznog plaka do značajnih lezija sa visokim rizikom da dođe do pucanja plaka, fibrozne kapice i postojanje nekrotičnog sloja bogatog lipidima nisu još uvek do kraja ispitani. Mnoge studije pokazale su da vaza vazorum i process neovaskularizacije imaju značajnu ulogu tokom nastajanja ovih formacija. Na mestu pojave pločica dolazi do proliferacije vaza vazoruma od adventicije ka plaku. Na mestima gde novonastala cirkulacija ulazi u plak dolazi do nagomilavanja ekstravaskularnih makrofaga, T-limfocita i eritrocita. Pojedine studije ukazuju i na to da stepen razvijenosti vaza vazoruma može biti u direktnoj vezi sa povećanjem broja prisutnih makrofaga (40). Takođe je i očigledna povezanost stepena razvijenosti vaza vazoruma i veličine pločice.

Prisutna je i povezanost između razvijenosti vaza vazoruma i stepena inflamacije. Kod nestabilnih ili rupturiranih plakova zona nekroze zahvata 30–50% ukupne površine plaka, dok je ovaj stepen zahvaćenosti oko 20% kod stabilnih plakova. Sa porastom plaka dolazi do hipoksije, tako da inflamatorne ćelije dovode do stvaranja neovaskularizacije vaza vazorum koja se dalje ugrađuje u kompletnu strukturu plaka. Širenje vaza vazoruma u plaku nalazi se na mestima nekroze plaka, kao i na mestima oštećenja medijalnih slojeva arterija. Krvarenja koja se mogu javiti u plaku, dovode do značajnih promena plaka, njegove veličine i građe i mogu dovesti do promene pločice od stabilne, do nestabilne forme i rupture pločice.

Prvi stadijum aterosklerotske lezije karakteriše se patološkim zadebljanjem intime i subintimalnim nagomilavanjem makrofaga. U drugom stadijumu aterosklerotske lezije dolazi do nagomilavanja glatkih mišićnih ćelija bogatih lipidima. Ovaj stadijum je makroskopski vidljiv. Treći stadijum se karakteriše povećanjem volumena glatkih mišićnih ćelija i volumena okolnih vezivnih ćelija, sa nagomilavanjem ekstraćelijskih masnih kapljica. Najčešći sastojak ćelija u sva tri stadijuma aterosklerotske lezije je kolagen, proteoglikani u ekstracelularnom prostoru, kristalni holesterol, estri holesterola i drugi fosfolipidi, a glavni ćelijski elementi su makrofagi, T-limfociti i glatke mišićne ćelije. U daljim, složenijim stadijumima aterosklerotske transformacije dolazi i do pojave trombocita, fibrina, eritrocita, nagoveštavajući moguću hemoragiju plaka. Četvrti stadijum aterosklerotske lezije je stanje kada ekstracelularne lipidne kapljice formiraju veliki ekstracelularni lipidni omotač. Kada je ovakav omotač okružen fibroznim omotačem, onda se radi o stadijumu V aterosklerotske lezije. Ako su prisutne klacifikacije, radi se o tipu Vb, a ako nisu, onda je to tip Vc. Šesti stadijum lezije je pucanje fibrozne kape, fibroznog sloja, sa pojavom fisura, hematoma ili tromba. Spontana ruptуре fibrozne kape kod nestabilnog plaka je poslednji stadijum koji dovodi do pojave akutnog infarkta miokarda.

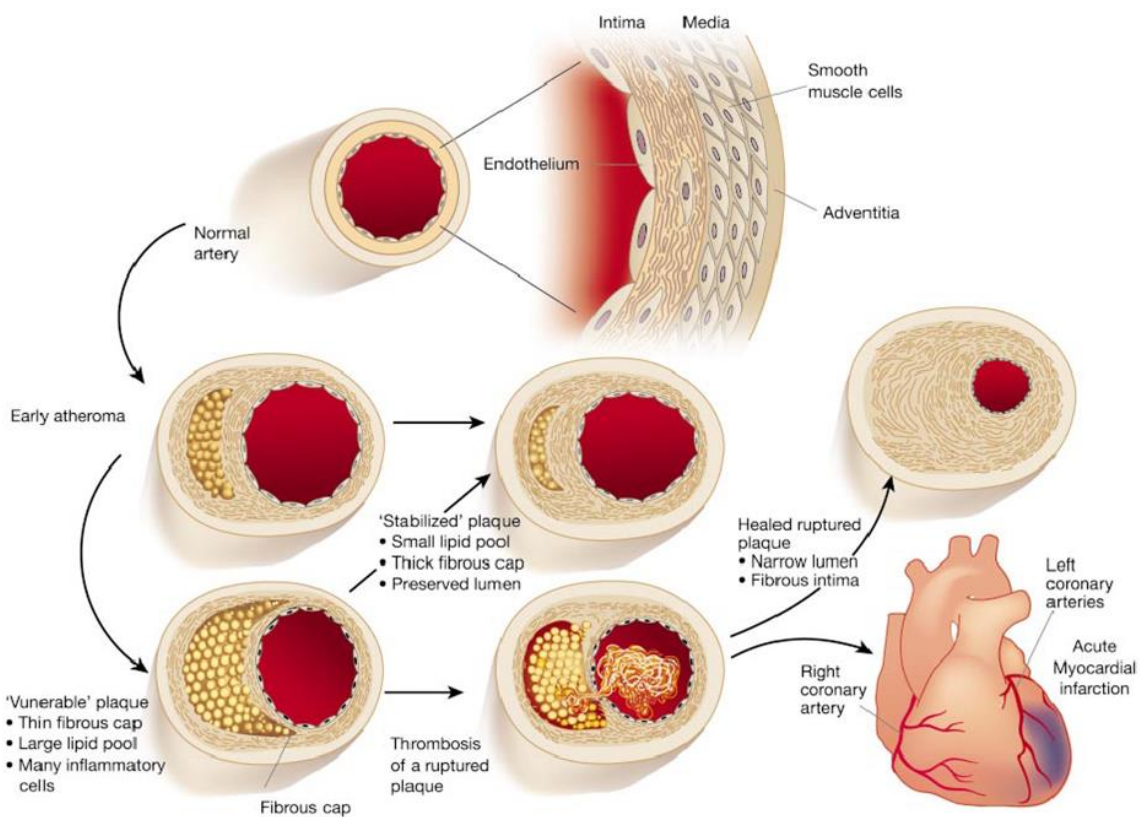
Sa uvećanjem lipidnog sloja u IV stadijumu aterosklerotske lezije pločice i sa akumulacijom makrofaga, rizik od rupture fibrozne kapice i izazivanja procesa tromboze se povećava. Merenje debljine fibrozne kape kod plakova koji su rupturirali u odnosu na one kod kojih nije došlo do rupture, pokazalo je da debljina kape manja od 65 mikrona i prisustvo više od 25 makrofaga u mikroskopskom polju od 0.3 mikrona dijametra, povećava rizik za rupturu plaka. Ovaj stepen vulnerabilnosti izraženiji je kod arterija sa izraženijim stenotičnim lezijama. Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda stepen inflamacije plaka nije najveći na mestu rupture. Često se

pronalazi veći stepen inflamatornih lezija na drugim plakovima, ukazujući na to da postoji generalizovani povišeni faktor rizika za pojavu rupture plaka. U zavisnosti od debljine fibrozne kape i stepena inflamacije, vaza vazorum se kod rupturiranih plakova može 4 puta povećati.

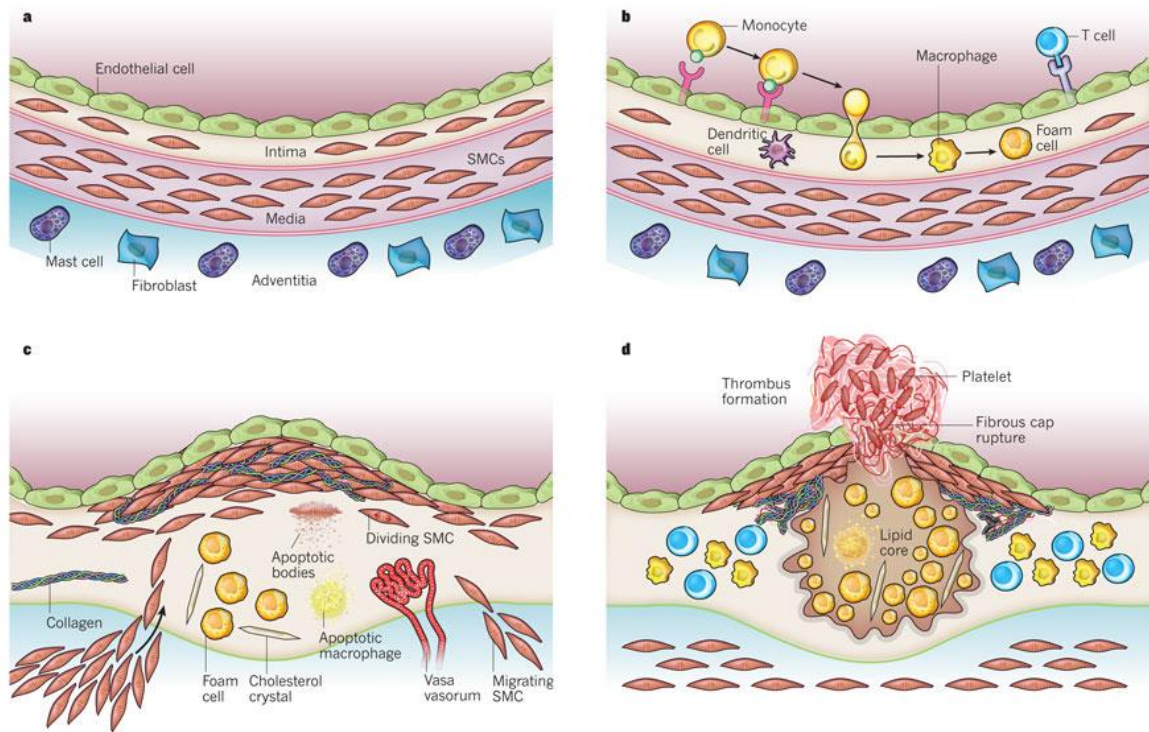
Ruptura plaka ili površne erozije plaka direktni su trombogeni stimulus. Ove promene izazivaju adheziju trombocita i formiranje tromba sa trombocitima prožetim kolagenom. Trombocitni fosfolipidi na oštećenoj površini plaka pokreću proces koagulacije. Pokretanjem ovog procesa dolazi do daljeg nagomilavanja trombocita na mestu oštećenja ili rupture plaka. U ovaj proces uključeni su i trombocitni glikoprotein II b/III a receptori i fibrinogen. Endogeni inhibitori koji kontrolišu uvećanje tromba sastoje se od fibrinolitičkog sistema, antitrombina III, proteina C i S i tkivnih inhibitornih faktora ovog puta koagulacije. Proces okluzije je obično dinamičan, sa smenjujućim stanjima suptotalne ili totalne okluzije, distalnim embolizacijama delovima tromba i organizacijom tromba na mestu rupture plaka. Kliničke manifestacije ovakvog patološkog stanja mogu varirati od naprasne smrti, do pojave ventrikularnih aritmija, bradiaritmija, akutnog popuštanja srca, bola u grudima sa ili bez ST-segment elevacije ili nestabilne angine pektoris. Kod jedne četvrtine bolesnika ovakve promene mogu biti bez vidljivih simptoma i znakova.

Primena inhibitora HMG Co-A reduktaze, tj. statina pokazala je značajnu korist u antilipidnoj terapiji (41). Veliki broj studija pokazao je smanjenje i do 28% relativnog rizika za pojavu koronarnih događaja. Pojedine studije, koje su bile kontrolisane intravaskularnim ultrazvukom pokazale su značajno usporenje, nepromenljivost, pa čak i smanjenje pojedinih plakova tokom primene statina. Mehanizam ovakve redukcije progresije aterosklerotskog plaka je posledica smanjenja akumulacije subendotelne oksidaze LDL koja je praćena smanjenjem indukcije adhezije monocita i njihove ugradnje u plak. Smanjenje makrofagne proteolitičke aktivnosti dovodi do stabilizacije fibrozne kape plaka. Takođe je posmatrana i upotreba ApoA-1 fosfolipidnog kompleksa u stabilizaciji i redukciji aterosklerotske pločice. U pojedinim studijama pokazano je da upotreba ovakvog načinja lečenja dovodi do značajnog smanjenja volumena ateromatoznog plaka već nakon 5 nedelja primene. Ovo poboljšanje objašnjeno je reverzibilnim transportom holesterola od plaka do jetre pomoću apolipoprotein A-1 kompleksa. U endotelu, glatkim mišićnim ćelijama, makrofagima, T-limfocitima, kao i u jetri, skeletnim mišićima i adipoznom tklivu nalazi se peroksizom-aktivirajući receptor (PPAR). Stimulacija ovih receptora poboljšava insulinsku senzitivnost, pa je primena agonista PPAR prvo primenjivana kod dijabetičara. Primena ovih lekova utiče na poboljšanje metabolizma glikoze,

smanjenje oštećenja endotela i samim tim redukcije procesa ateroskleroze. Šematski prikaz patogenetskog procesa ateroskleroze i progresija ka rupturi plaka prikazani na Slici 1 i 2.



Slika 1. Patogeneza ateroskleroze (preuzeto od Libby P: *Inflammation in Atherosclerosis. Nature* 202;420:868)



Slika 2. Progresija ka rupturi aterosklerotskog plaka (Libby P., Ridker P., Hansson G. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature* 2011;(473):317–25.)

1.2 SYNTAX skor

Perkutana koronarna intervencija (PCI) ranije zvana angioplastika, perkutana transluminalna koronarna angioplastika ili balon angioplastika obuhvata niz procedura koje se koriste u lečenju pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija.

Danas je reperfuziono lečenje akutnog infarkta miokarda opšte prihvaćeno i obuhvata trombolitičko lečenje i primenu perkutane koronarne intervencije. Perkutana koronarna intervencija u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI) obuhvata:

1. primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (pPCI) (“direktna” angioplastika sa implantacijom steta ili bez nje),
2. perkutanu koronarnu intervenciju kombinovanu sa farmakološkom reperfuzionom terapijom i
3. ”spašavajuće” ili takozvane “rescue PCI” nakon neuspele trombolize (42).

Prema važećim preporukama i bolesnici sa infarktomiokarda bez elevacije ST segmenta, kao i oni sa nestabilnom anginom pectoris se rutinski podvrgavaju koronarnoj angiografiji i perkutanoj intervenciji.

Sama procedura perkutane koronarne intervencije podrazumeva kao pristupno mesto u najvećem broju slučajeva po savremenim preporukama a.radialis (mada procedura se može uraditi pristupom preko a. femoralis, a.brachialis) gde se na tipičnom mestu učini punkcija preko kože (zbog toga u delu naziva perkutana) nakon toga pristupna arterija se drži „otvorenom“ i štiti od krvarenja plasiranjem specijalnog introdjusera koji kontroliše krvarenje. Pomoću specijalnih žica i mekanih plastičnih katetera inicijalno učini koronarografija tj. snimanje koronarnih krvnih sudova vizuelizacijom pomoću X-zraka i upotrebom specijalnih kontrastnih sredstava. Na taj način se u realnom vremenu procenjuje dijametar koronarnih krvnih sudova, stepen koronarone bolesti izražen kao procenat suženja koronarnih krvnih sudova i donosi odluka o daljem načinu lečenja. Ukoliko postoji više od 50% dijametra stenozu u određenom koronarnom krvnom sudu uz ispunjenje ostalih uslova može se pristupiti perkutanoj koronarnoj intervenciji sa implatacijom odgovarajućeg stenta.

Primarna perkutana koronarna intervencija predstavlja metodu izbora u lečenju bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom. Primarna PCI i plasiranje stenta u okludiranu infarktnu arteriju (IRA) je u skladu sa standardnim tehnikama (vizuelizacija neokludirane arterije sa dijagnostičkim kateterom odgovarajućih dimenzija, vizuelizacija IRA sa kateterskim vodičem, angioplastika i plasiranje stenta na anatomske dostupnim mestima). Primenom pPCI u

lečenju bolesnika sa akutnim infarkom miokarda sa ST elevacijom redukovano je intrahospitalni i udaljni mortalitet bolesnika sa STEMI, kao i učestalost ranih i kasnih komplikacija u poređenju sa trombolitičkom i konzervativnom terapijom.

Pojedine studije su pokazale da postoje određeni klinički i laboratorijski pokazatelji lošijeg ishoda bolesnika nakon primarne perkutane koronarne intervencije. Prema rezultatima pojedinih studija nezavisni prediktori intrahospitalnog i tridesetodnevnog mortaliteta su: godine pacijenata (pacijenti stariji od 75 godina), akutni infarkt miokarda komplikovan kardiogenim šokom, duži vremenski period od početka bolova do pPCI, komorbiditeti, srčana i bubrežna insuficijencija, visoka glikemija i drugi pokazatelji (RISK-PCI score).

Revaskularizacija miokarda je prihvatljiva kada očekivana dobit, u vidu preživljavanja ili medicinskih rezultata (simptomi, funkcionalni status i/ili kvalitet života) prevazilazi očekivane negativne posledice intervencije u različitim vremenskim momentima posmatranja. Nijedan skor rizika ne može tačno da predvidi događaje kod određenog bolesnika jer on može da ima komorbiditete koji nisu ocenjivani u izabranom modelu skorovanja rizika. Dalje, ograničenja postoje kod svih baza podataka korišćenih za pravljenje modela skorovanja rizika, kao što postoje i razlike u definicijama i sadržaju varijabli koje mogu uticati na moć modela skorovanja rizika kada je on primenjen u različitim populacijama. Konačno, izračunati rizik treba da bude korišćen kao vodič dok klinička procena i multidisciplinarni pristup ostaju kao glavna suština.

Adekvatna procena rizika je važna i esencijalna komponenta u lečenju i informisanju pacijenata kod kojih se planira elektivna hirurška revaskularizacija miokarda ili perkutana koronarna intervencija. Proces stratifikacije rizika je deo SYNTAX studije čiji je začenik Heart team, a sa krajnjim ciljem odabira najoptimalnijeg modaliteta revaskularizacije kod pacijenata sa kompleksnom (višesudovnom) koronarnom bolešću. SYNTAX (SYNergy-udruženo dejstvo; between-između; percutaneous coronary intervention-perkutane koronarne intervencije; with-sa; TAXus-marka stenta obloženog lekom paklitakselom; and cardiac surgery- i kardiohirurgije) studija je prospektivna multicentrična i multinacionalna studija u koju su uključene mnoge Evropske zemlje i Severna Amerika. U ovu studiju uključeni su ispitanici sa značajnim lezijama u glavnom stablu leve koronarne arterije i/ili tri epikardne koronarne arterije i njen cilj je baziran na izboru najbolje tehnike revaskularizacije miokarda kod ovih bolesnika (perkutana koronarna intervencija sa ugradnjom stenta obložene lekom ili hirurška revaskularizacija miokarda) i smanjenju neželjenih događaja.

Težina koronarne bolesti se danas definiše preko Syntax skora, koji ima i prognostičku vrednost. 1981. Godine Leaman i saradnici su razvili scoring sistem za procenu težine koronarne bolesti. Naime, ovaj sistem bio je zasnovan na stepenu luminalne stenoze koronarnog krvnog suda računate u odnosu na uobičajeni protok krvi do leve komore u svakom koronarnom krvnom sudu. Shodno tome, veća težina tj. Veći skor dat je suženju glavnog stabla leve koronarne arterije, pa suženju prednje descedentne koronarne arterije, zatim cirkumfleksne arterije i desne koronarne arterije. Ovaj skor sistem je predstavljao bazu za današnji Syntax skor.

Syntax skor je praktično izveden iz definicije segmenata koronarnog stabla koju je predložilo Američko udruženje kardiologa i na osnovu koga je arterijsko stablo podeljeno na 16 segmenata. Lošija prognoza je vezana za proksimalne lezije koronarnih arterija, kao i za lezije na prednjoj silazećoj grani leve koronarne arterije. Scoring sistem zasnovan na lezijama kvantifikuje složenost koronarne anatomije, uzimajući u obzir ne samo broj signifikantnih lezija i njihovih lokalizacija, već i složenost svake lezije pojedinačno. Syntax skor je zbir tačaka značajnih za svaku individualnu leziju indetifikovanu na koronarnom stablu (svaka lezija koronarnih arterija mora biti skorovana od 1 do 5) sa dijametar stenozom $\geq 50\%$ u krvnom sudu $\geq 1.5\text{mm}$. Više vrednosti Syntax skora ukazuju na komplikacije oboljenja, zahtevaju veći terapijski izazov i imaju potencijalno nepovoljniju prognozu Syntax skor je angiografsko sredstvo za gradiranje složenosti oboljenja koronarnih arterija i obezbeđuje smernice zasnovane na dokazima za izbor optimalne tehnike revaskularizacije.

Krajnji cilj ovakvog pristupa je stvaranje angiografskog sredstva koje gradira kompleksnosti koronarnog arterijskog oboljenja i obezbeđuje smernice zasnovane na dokazima za izbor optimalnih tehnika revaskularizacije. Takođe dozvoljava poređenje kompleksnosti koronarno arterijskog oboljenja kod individualih pacijenata i celokupne populacije pacijenata, kao i procenu adekvatnosti i kompleksnosti revaskularizacije (43,44).

Scoring sistem (Syntax) zasnovan na lezijama kvantifikuje kompleksnost koronarne anatomije, uzimajući u obzir ne samo broj signifikantnih lezija i njihovih lokacija, već i kompleksnost svake lezije pojedinačno i pokazano je da ima značajnu ulogu u kratkoročnim i dugoročnim stratifikacijama rizika kod pacijenata kojima se vrši perkutana koronarna intervencija (PCI) (45, 46).

I kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) Syntax skor je nezavisni prediktor jednogodišnje stope ukupne smrtnosti, kardijalne smrtnosti, moždanog udara i

ponovne revaskularizacije ciljnog suda. Naime, pacijenti sa NSTEMI u dugoročnom periodu praćenja mogu imati značajno povišenu smrtnost kao i neželjni kardiovaskularni događaj. Stratifikacija rizika prospektivno je od suštinskog značaja za procenu prognoze ovih pacijenata kao i pomoć kod kliničkog donošenja odluke. Prva multicentrična randomizovana prospektivna studija koja je pratila prognostički značaj Syntax skora je ACUITY studija. U ovoj studiji koja procenjuje Syntax skor za predikciju rizika ishemijskih ishoda kod pacijenta sa NSTEMI umerenog i visokog rizika kojima se vrši PCI. U studiju je uključeno 2627 pacijenata sa NSTEMI kojima se vrši PCI i podeljeni u tri grupe u odnosu na vrednost Syntax skora. Rezultati ove studije pokazuju da Syntax skor je nezavisni prediktor jednogodišnje smrtnosti ukupne, srčane smrtnosti, moždanog udara, ponovne revaskularizacije ciljnog suda, čak i nakon korekcije za kliničke varijable, te kao takav može biti koristan alat za stratifikaciju rizika kod ove populacije pacijenata.

Syntax skor je signifikantan prediktor za rizik od nastajanja glavnog neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACCE) (definisano kao novonastali akutni infarkt miokarda, ponovna perkutana revaskularizacija miokarda i srčana smrt) i cerebrovaskularnog događaja, kod pacijenata sa trosudovnom koronarnom bolešću lečenih metodom perkutane koronarne intervencije, ali je je signifikantan prediktor za ponovnu revaskularizaciju kod ovih pacijenata (47, 48). Takođe Syntax skor je prognostički faktor za kardiovaskularne događaje kod pacijenata sa aortokoronarnim bajpasom (49, 50, 51).

Syntax skor je uspešni prediktor kod pacijenta sa bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije. Morice et al., su pokazali da pacijenti sa bolešću glavnog stabla koji se leče PCI metodom imaju znatno lošiju prognozu ukoliko imaju inicijalno visok Syntax skor, za razliku od onih kod kojih je inicijalni Syntax skor intermedijaran ili nizak. Naime, kod ovih pacijenata zabeležena je veća učestalost MACCE kao i veća učestalost ponovne revaskularizacije. Ova studija takođe je pokazala da Syntax skor nije prediktivni faktor kod pacijenata kod kojih je bolest glavnog stabla leve koronarne arterije lečena hirurškom revaskularizacijom miokarda.

FAME studija je pokušala da inkorporira Fractional Flow Reserve (FFR) merenje u Syntax skor. Glavna dobit ove studije bio je u reklasifikaciji pacijenata koji su inicijalno bili u grupi visokorizičnih u grupe sa umerenim i niskim rizikom, dok je učestalost glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja i dalje bila najviša u grupi sa najvećim Syntax skorom. Nedostatak ove studije je što pacijenti sa bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije nisu bili uključeni u

istraživanje. Nova istraživanja ukazuju na primenu funkcionalnog Syntax skora ali korišćenjem neinvazivnih metoda prijemnom kompjuterizovane angiografije koja omogućava istovremni pristup koronarnoj anatomiji i merenju hemodinamske značajnosti lezija (DeFACTO studija).

Najznačajniji nedostatak Syntax skora je da se fokusira na anatomiju koronarnih krvnih sudova, a ne na plan lečenja i kliničke karakteristike samog bolesnika.

1.3 Mamografija i vaskularne kalcifikacije dojki

Mamografija je dijagnostički i skrining metod za pregled dojki koji koristi nisko energetske X-zarake. Svrha mamografskog pregleda je rana detekcija karcinoma dojke nalazom tipične tumorske mase i/ili mikrokalcifikacija. Kao sve tehnike X-zraka, mamografi koriste jonizujuću radijaciju da bi kreirali odgovarajuće slike. Ultrazvuk, duktografija, pozitron emisiona mamografija, nuklearna magnetna rezonanca su dopunske dijagnostičke metode nakon mamografije. Ultrazvuk se obično koristi za dodatnu evaluaciju promene opisane mamografijom ili u slučaju postojanja palpabilnih promena koje se ne opisuju na mamografu. Duktografija se i dalje koriste u pojedinim ustanovama radi detekcija promena na bradavicama dojki za koje se ne dobija dovoljno podataka mamografijom. Nuklearna magnetna rezonanca nalazi svoju primenu u evaluaciji nejasnih laezija, kao i u preoperativnoj evaluaciji kod pacijentkinja sa već dokazanim karcinomom dojke kako bi se možda otkrile dodatane lezije i tako uticalo na sam plan operativnog lečenja.

U.S. Preventive Services Task Force od 2009. godine preporučuje mamografiju kod žena između 50-74 godine života (52). American College of Radiology and American Cancer Society preporučuju mamografiju svake godine kod pacijentkinja starijih od 40 god (53). The Canadian Task Force on Preventive Health Care (2012) i European Cancer Observatory (2011) preporučuju skrining mamografiju na svake 2-3 godine ženama između 50-69 godina (54, 55). Mamografija kao skrining metod ne bi trebala biti rađena pacijentkinjama u sklopu pripreme za hirurgiju dojki u smislu uvećanja dojki, mastopeksije ili smanjenja dojki (56).

Mamografija daje lažno negativne rezultate u oko 10% slučajeva. Ovaj procenat je pre svega uslovljen tkivnom gustinom koja može zamaskirati kancer ili činjenicom da se karcinom dojke ima prezentaciju sličnu kao i normalano tkivo u određenom procentu slučajeva. Sa druge strane

meta-analiza napravljena prema podacima u zemljama sa dobro organizovanim skriningom opisuje čak 52% tzv. over dijagnoze (57).

Obzirom da je mamografija preporučena svake 2 godine posle 50 godine živote žene često ne bivaju motivisane na ponovne mamografske preglede. Najčešći razlog za to su lažno pozitivni rezultati. Smatra se da na svakih 1000 žena u SAD koje su podvrgnute skriningu 7% biva pozvano na ponovnu dijagnostičku sesiju (58). Oko 10 žena će biti poslato na biopsiju, a kod ostalih 60 utvrdi se benigni razlog promene. Od 10 žena upućenih na biopsiju 3.5 će imati kancer, 6.5 žena neće. Od 3.5 žena 2 će imati ranu fazu kancera i biće izlečene odmah nakon hirurškog tretmana.

Međutim, između 3-13% karcinoma dojke detektovani mamografijom pripadaju grupi pacijentkinja u poslednjem kliničkom stadijumu karcinoma dojke. Podaci kliničkih studija govore da 1 od 1000 zdravih žena koje su podvrgnute mamografiji takođe pripada uznaprdovalom stadijumu ove bolesti (59).

Tokom same procedure dojke ispitanica su pritisnute mamografskom jedinicom. Kompresija dojki pomaže u povećanju kvaliteta mamografske slike smanjujući debljinu tkiva kroz koju X-zraci moraju penetrirati, smanjujući količinu rasutog X-zračenja, smanjuje dozu radijacije, održavaju grudi ispitanice dalje od izvora zračenja. Skrining mamografijom dobijamo slike u dva osnovna položaja (kosi mediolateralni položaj, kraniokaudalni položaj).

Postoje dva osnovna tipa mamografskih pregleda: skrining i dijagnostička mamografija. Skrining mamografija se izvodi u 4 navedene pozicije i primenjuje se kod pacijentkinja bez ikakvih simptoma u jasno definisanom vremenskom intervalu. Dijagnostička mamografija sa simptomima, promenama i abnormalnim nalazom viđenim na skrining mamografiji. Takođe, dijagnostička mamografija se primenjuje kod pacijentkinja sa implantima, pacijentkinja nakon reduktivnih operacija i kod osoba sa pozitivnom ličnom i porodičnom anamnezom za karcinom dojke.

Danas je zlatni standard za dijagnostiku i skrining digitalna mamografija. Mamografski nalazi su najčešće tumačeni od strane jednog ili dva obučena iskusna radiologa. Tumačenje mamografskih nalaza od strane dva nezavisna radiologa povećava senzitivnost i specifičnost ove metode (60). Mamografski nalazi najčešće se tumače pomoću BI-RADS skora (od 0-6, gde 0 podrazumeva uredan nalaz do 6 koji podrazumeva dokazan malignitet). Nakon sprovedenog skrininga

pacijentkinje se upućuju na pomenute dopunske metode (ultrazvučni pregled, NMR dojki, biopsija dojki) zavisno od mamografskog nalaza.

Vaskularne kalcifikacije dojki (breast arterial calcification-BAC) čest su nalaz, naročito na skrining mamografijama. Opisuju se najčešće kao benigni nalaz. Dve forme arterijskih kalcifikacija se radiološki i histopatološki razlikuju: intimalne (porekla ateroskleroze ili nodularne arterioskleroze) i porekla medije (Mönckeberg-ove kalcifikacije). Intimalne kalcifikacije opisuju se kao relativno veliki diskontinuirani depoziti kalcijuma i obično se nalaze u velikim i srednjim arterijama. Medijalne kalcifikacije su finije difuzne, obično zahvataju celu cirkumferenciju perifernih arteriola (62). Mönckeberg-ove kalcifikacije se pojavljuju u dojkama i opisuju se na mamografiji kao BAC. Intimalne, aterosklerotske kalcifikacije nisu opisane u histopatološkim nalazima tkiva dojke te se i ne pojavljuju kao BAC. BAC predstavljaju najčešće uzgredan nalaz na mamografijama sa prevalencom javljanja oko 9.1% žena (63). Mamografski, BAC tipično se opisuju kao linearne, paralelne kalcifikacije izgleda “voznih šina”. Histopatološkom analizom Mönckeberg-ovih kalcifikacija one imaju izgled ringa (prstena u mediji) malih ili srednjih krvnih sudova dojke (64). Ove kalcifikacije nisu povezane sa zadebljanjem intime. Tačna patogeneza nastanka Mönckeberg-ovih kalcifikacija nije poznata, takođe nije dokazana korelacija u njihovom postojanju i povredi medije (64). Moguće je da BAC može biti koegzistirajući nalaz kod pacijentkinja sa faktorima rizika koji predisponiraju aterosklerozi, ali dalja istraživanja na ovom polju su neophodna.

Prisutvo BAC korelira sa starošću pacijentkinja (65). Učestalost BAC po nekim istraživanjima u vezi je sa postojanjem diabetes mellitusa (66). Sshmitt i saradnici (67) kao i pojedina druga istraživanja nisu potvrdila ovu korelaciju. Pacijenti sa istorijom hronične bubrežne insuficijencije imaju značajnu veću učestalost BAC (45%) u odnosu na osobe sa očuvanom renalnom funkcijom (8%) (68).

1.4 Koronarna bolest i vaskularne kalcifikacije dojki

Bolesti krvnih sudova srca (eng. Coronary artery disease – CAD), maligne bolesti i moždani udar jesu vodeći uzroci smrti žena (69, 70). Iako je napravljen značajan pomak na polju prevencije CAD i kardiovaskularnih bolesti (KVB), prva manifestacija CAD u mnogih asimptomatskih pojedinaca jeste akutni infarkt miokarda ili iznenadna srčana smrt (71, 72). Šta više, prethodne studije su pokazale da među bolesnicima sa dokazanom koronarnom arterijskom bolešću žene imaju lošiju prognozu u odnosu na muškarce (73-77).

Prema podacima Centra za kontrolu bolesti USA (CDC) iz 2017. Godine, karcinom pluća je vodeći uzrok smrti među malignitetima kod žena, dok je karcinom dojke najčešći malignitet u žena (78). Mamografija je uobičajeni, preporučeni i široko prihvaćen test za skrining raka dojke kod žena srednjeg životnog doba, ujedno je to jedina skrining metoda za koju je pokazano da smanjuje mortalitet povezan sa rakom dojke. Postoji preporuka da mamografija kao skrining metoda treba biti rađena ženama između 50 i 74 godine starosti svake druge godine, mada neki autori preporučuju skrining u jednogodišnjem period u ovoj populaciji (52, 78, 79). U ovom starosnom dobu postoji i povećana prevalenca CAD, tako da adekvatan skrining i prevencija CAD mogu doneti značajan benefit pacijentkinjama u ovom životnom periodu. Kalcifikacije arterijskih krvnih sudova dojke (eng. breast arterial calcification–BAC) detektovane na mamografiji smatraju se benignim uzgrednim nalazom koji se ne dovodi u vezu sa dijagnozom raka dojke (61-69). BAC nemaju patogenetski, klinički i prgonostički značaj u odnosu karcinom dojke i ne dovode u vezu sa klacifikacijama parenhima dojke (69). Prevalenca BAC u prethodno objavljenim studijama varira od 1 do 49%. Ovako velika razlika objašnjava se heterogenošću studijskih populacija, različitom senzitivnošću mamografske aparature i greškama u evidentiranju (70). Uzrast predstavlja najmoćniji prediktor BAC (65, 80, 81). Prethodno postojanje koronarne arterijske bolesti takođe ukazuje na veću prevalencu BAC (82). Postoji takođe značajna razlika u odnosu na rasu i etnicitet u prevalenci BAC. U velikoj kohortnoj studiji žena uzrasta 32-92 godine kojima je rađena rutinska mamografija, najveća incidenca BAC bila je među Hispano ženama (34%), a najniža među Azijatkinjama (7%). Među belim ženama incidenca BAC bila je 24%, a među Afro-američkim 25% (52%) (83).

Do danas, većina objavljenih studija (4 prospektivne i 13 studija preseka) dovodi u vezu BAC i subliničke KVB (Tabela 2). 4 kohortne studije – 2 holandske (79, 84) i 2 u Sjedinjenim

Američkim državama (85, 86) pokazuju konzistentnu povezanost umerene jačine između pristustva BAC i incidence nefatalnih i fatalnih kardiovaskularnih događaja. Prilagođen odnos šansi (engleski: Odds Ratio – OR) u studijama preseka je prilično heterogen i kreće se od 1.0 do 8.1 (82, 87-93). Samo jedna studija nije pokazala povezanost između BAC i angioagrafski definisane CAD (94). Objavljena meta-naliza prethodnih studija (95) koji dovode u vezu bolesnice sa mamografski verifikovanim BAC i CAD potvrđenu mamografijom u periodu između 1970. i 2010. godine obuhvatila je 927 bolesnica iz 5 različitih studija. Rezultati pokazuju da bolesnice sa BAC imaju 1.59 (95% confidence interval [CI] 1-21-2.09) puta veći rizik za prisustvo značajnih suženja koronarnih arterija na koronarornoj angiografiji.

Tabela 2. Pregled studija koje povezuju BAC i CAD

Prvi autor	Broj ispitanika	Ishod [i]	Rezultat
<u>Kohortne studije</u>			
Van Noord i sar. (79)	12,239	TIA/šlog, tromboza, infarkt miokarda	Addžastiran RR=1.4 za TIA/šlog, 1.5 for trombozu, 1.8 for infarkt miokarda
Kemmeren i sar. (84)	12,239	KV smrt, ukupan mortalitet	Addžastiran RR=1.40 za KVB smrt, 1.30 za ukupnu smrtnost
Iribarren i sar. (85)	12,761	Indicenda fatalne i nefatnalne hronicne bolest srca (CHD), ishemijski šlog, srčana insuficijencija	Addžastiran RR=1.32 for CHD, 1.41 za ishemični šlog, 1.52 for srčanu isuficijenciju
Schnatz i sar. (86)	1454	Indidenca CHD tokom 5 godina	Addžastiran za starost OR=2.2
<u>Studije preseka</u>			
Doerger i sar. (87)	1803	Angiografska CAD	Addžastiran OR=1.4
Ferreira i sar. (90)	131	Angiografska CAD	Addžastiran OR=4.6
Henkin i sar. (94)	319	Angiografska CAD	Addžastiran OR=1.0
Topal i sar. (91)	123	Angiografska CAD	P za razliku Gensini skora=0.05
Kataoka i sar. (88)	1590	Prevalenca CHD	Addžastiran OR=2.5
Maas i sar. (96)	499	Koronarne arterijske kalcifikacije	Addžastiran OR=2.1
Dale i sar. (97)	645	Perifetna vaskularna bolest (PVD)	Senzitivnost i specifičnost BAC za detekciju PVD=42 %i 80 %
Dale i sar. (98)	1000	Anamnestički prijavljena istorija CAD	Neaddžastiran OR=3.6
Yildiz i sar. (99)	54	Karotidna intima-media debljina (IMT)	Multivarijantni β za prisustvo BAC=0.46 P<0.001
Ferreira i sar. (92)	307	Ukupna KVB	Addžastiran OR za CVD sa BAC=8.1
Oliveira i sar. (93)	80	Klinička CAD	Addžastiran OR i CAD i BAC=4.7
Sedighi i sar. (100)	537	IMT i karotidni plak detektovan ultrazvukom	OR za karotidni plak=3.1
Ahn i sar. (101)	168	Hipersenzitivnost bele materije (WMH) and periventricularna hipersenzitivnost (PVH) na MRI mozga	Addžastiran OR=6.7 za WMH i 9.0 za PVH

skaćenice: RR – relativni rizik; OR – odnos šansi

I pored postojećih pokazatelja koji sugerišu da BAC predstavljaju faktor rizika za kliničke i subkliničke KVB, važno je naglasiti da se većina prethodnih studija zasniva na konvencionalnoj (nedigitalnoj) mamografiji. Dalja istraživanja su potrebna da utvrde odnos BAC sa konvencionalnim faktorima rizika za razvoj KVB kao i samim neželjenim kardiovaskularnim događajima koristeći metode digitalne mamografske tehnike koji imaju veći nivo senzitivnosti. Još važnije, navedena istraživanja su zasnovana na gruboj proceni prisustva, odnosno odsustva BAC, i do danas ne postoji studija koja je ispitala kvantitativne odnose BAC sa angiografski kvantifikovanom (koristeći Syntax skor) koronarnom arterijskom bolešću.

Poslednjih godina postoje studije koje su utvrdile korelaciju između BAC i kalcifikacija na koronarnim krvnim sudovima (CAC) (102). Navedena studija je pokazala da BAC može biti prediktor CAC sa istom senzitivnošću i specifičnošću kao standardni faktori rizika.

Sve navedene studije bile se osmišljene tako da pacijentkinje nakon skrining mamografije rade kompjuterizovanu tomografiju (CT) koronarnih krvnih sudova. Takođe, nijedna od navedenih prethodnih studija nije utvrdila korelaciju između BAC i stepena razvijenosti koronarne arterijske bolesti.

Prednost korišćenja BAC u predikciji rizika razvoja KVB jeste korišćenje široko prihvaćenog skrining sistema koji pokriva veliku populaciju zdravih žena.

Smatra se da je za dalje razumevanje uloge BAC u predikciji rizika potrebno kvantifikovati BAC i angiografski definisanu CAD (69, 70) kao i uporediti BAC sa konvencionalnim i etabliranim skorovima za procenu rizika od nastanka KVB. Treba utvrditi mesto i značaj BAC bilo kao nezavisnog faktora rizika bilo u kombinaciji za dalju stratifikaciju rizika posebno u žena koje na osnovu prethodno sačinjenih skorova (Framingham skor, ESC skor) spadaju u grupu sa umerenim (srednjim) rizikom.

2. CILJ

Ciljevi ove studije bili su:

1. Utvrditi postojanje korelacije između arterijskih kalcifikacija dojki i opsežnosti koronarne arterijske bolesti izražene SYNTAX skorom;
2. Pokazati značaj arterijskih kalcifikacija dojki u predikaciji ozbiljnosti koronarne arterijske bolesti;
3. Razvoj modela/skale za predikciju pacijentkinja sa SYNTAX skorom >22 (umerenim do visokim) i na taj način učiniti stratifikaciju pacijentkinja u odnosu na rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja (u odnosu na SYNTAX skor) nakon mamografije. Pozitivna korelacija ovog modela i rizika za koronarnu arterijsku bolest može doprineti razvoju odgovarajućih dijagnostičkih i terapijskih strategija asimptomatskih peri i postmenopauzalnih pacijentkinja sa BAC u prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja;

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici i varijable

Studija predstavlja prospektivnu studiju preseka procene rizika pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja na osnovu različitih nivoa Syntax skora (nizak, povišen ili visok nivo rizika) kod pacijentkinja kojima je urađena rutinska (screening) mamografija. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Opšte bolnice Valjevo i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Studija je urađena u periodu od decembra 2015. godine do septembra 2016. godine u Službi za unutrašnje bolesti, Odeljenju kardiologije i koronarne jedinice, Odseku za invazivnu kardiološku dijagnostiku Opšte bolnice Valjevo i Službi za radiologiju Opšte bolnice Valjevo.

Studija je obuhvatila populaciju od 102 bolesnice starije od 45 godina kojima je urađena koronarna angiografija. Bolesnice su inicijalno stratifikovane u tri grupe prema vrednosti Syntax skora (nizak, umeren, visok): 1) manji od 22 (nizak), 2) 23-32 (umeren), 3) 33 i više (visok). U svaku grupu su uključene po 34 uzastopne bolesnice, kako bi raspodela Syntax skora u populaciji bila ravnomernija. Statističkom obradom pokazana je značana razlika podelom pacijentkinja u dve grupe (sa najvišim i najnižim vrednostima Syntax skora), te je učinjeno i ispitivanje bolesnica podelom u dve grupe prema Syntax skor: 1) manji ili jednak od 22 (nizak); 2) veći od 22 (umeren do visok). Sve bolesnice su u studiju uključene nakon davanja Informisanog pristanka.

Kriterijumi za uključanje u studiju:

1. Bolesnice starije od 45 godina,
2. Dat informisani pristanak za učešće u istraživanju.

Kriterijumi za isključenje iz studije:

1. Prethodna revaskularizacija miokarda (perkutana ili hirurška; *napomena*: moguće je u studiju uključiti bolesnice kojima je perkutana revaskularizacija urađena u istom aktu kada i dijagnostička koronarografija, ali ne i bolesnice koje su u nekom ranijem aktu revaskularizovane),
2. Bolesnice koje već imaju urađenu mamografiju unutar godinu dana od predviđene studijske mamografije,
3. Bolesnice kod kojih je očekivani vremenski razmak između koronarografije i mamografije duži od tri meseca.
4. Bolesnice sa relativnim kontraindikacijama za za mamografiju: trudnoća, simptomi i znaci karcinoma dojke, prisustvo implanta u dojka.

Sve pacijentkinje biće analizirane u odnosu na njihove demografske parametre, laboratorijske analize i prisustvo standardnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

Kod ispitanica će se prikupiti podaci vezani za njihove demografske karakteristike, prethodne kardiovaskularne događaje, terapiju, klasične faktore rizika za kardiovaskularne bolesti: pušački status (pušač, bivši pušač (bolesnice koje su prestale da puše pre više od 6 meeci) i nepušači), prisustvo hipertenzije koje je definisano kao vrednost krvnog pritiska $>140/90$ mmHg u dva nezavisna merenja, hiperlipoproteinemija definisana kao vrednost ukupnog holesterola preko 5.0 mmol/l našte, diabetes mellitus definisan kao glikemija našte preko 7.0 mmol/l našte u dva navrata, hereditet vezan za kardiovaskularna oboljenja i indeks telesne mase. Starost je bila jedina evidentirana demografska karakteristika. Neposredno pre mamografije urađena su merenja metaboličkih varijabli glikozilirani hemoglobin (HbA1c (%)), glikemija našte (FBG (mmol/L)), svi holesteroli i trigliceridi (mereni našte), body mass index (BMI (kg/m²)) kao i merenja inflamacijskih varijabli – fibrinogen (g/L) i CRP (mg/L) uz ostale biohemijske parametre. Sva laboratorijska ispitivanja rađena su standardnim unapred definisanim laboratorijskih postupcima glavne laboratorije Opše bolnice Valjevo uz korišćenje originalnih laboratorijskih kitova. Laboratorijska merenja rađena su isti dan, neposredno pre mamografskog pregleda.

Stepen razvijenosti koronarne bolesti biće kvantifikovan na osnovu SYNTAX skora. SYNTAX skor biće određivan od strane dva nezavisna, iskusna interventna kardiologa, a eventualne razlike

u dobijenim skorovima biće reevaluirana i rešavana konsenzusom (Kohen kappa vrednost=0.90). Syntax studija je prospektivna multicentrična i multinacionalna studija u koju su uključene mnoge Evropske zemlje i Severna Amerika. U ovu studiju uključeni su ispitanici sa značajnim lezijama u glavnom stablu leve koronarne arterije i/ili tri epikardne koronarne arterije i njen cilj je baziran na izboru najbolje tehnike revaskularizacije miokarda kod ovih bolesnika (perkutana koronarna intervencija sa ugradnjom stenta oboloženog lekom ili hirurška revaskularizacija miokarda) i smanjenju neželjenih događaja. Skoring sistem (SYNTAX) zasnovan na lezijama kvantifikuje kompleksnost koronarne anatomije, uzimajući u obzir ne samo broj signifikantnih lezija i njihovih lokacija, već i kompleksnost svake lezije pojedinačno i pokazano je da ima značajnu ulogu u kratkoročnim i dugoročnim stratifikacijama rizika kod pacijenata kojima se vrši perkutana koronarna intervencija (PCI) (45, 46).

Svim bolesnicama će se u periodu od najviše sedam do deset dana od koronarografije uraditi mamografija. Mamografsko ispitivanje rađeno je na digitalnom mamografu OB Valjevo (Selenia Dimensiones 2D, Hologic, Bedford, MA). Prilikom mamografskog pregleda dojke ispitanica su pritisnute mamografskom jedinicom, jer kompresija dojki pomaže u povećanju kvaliteta mamografske slike smanjujući debljinu tkiva kroz koju X-zraci moraju penetrirati, smanjujući količinu rasutog X-zračenja, smanjuje dozu radijacije, održavaju grudi ispitanice dalje od izvora zračenja. Skrining mamografijom dobijali smo slike u dva osnovna položaja (kosi mediolateralni položaj, kraniokaudalni položaj). Kalcifikacije arterijskih sudova dojke biće procenjivane, evaluirane i kvantifikovane od strane dva nezavisna, iskusna specialista radiologije, a eventualne biće reevaluirane i rešavane konsenzusom (Kohen kapa vrednost=0.93). Pored arterijskih kalcifikacija, kod ispitanica će se registrovati i drugi radiološki pokazatelji na studijskom mamogramu. Eventualno otkrivene lezije dojki koje ukazuju na mogući karcinom dojke biće dalje tretirane prema važećim kliničkim protokolima.

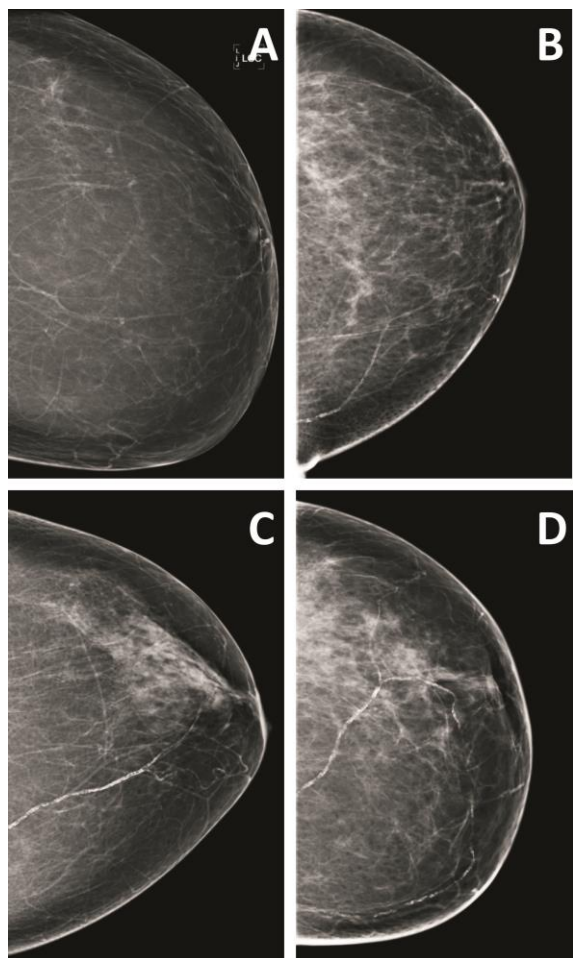
Vaskularne kalcifikacije dojki biće kvantifikovane pomoću modifikovane četvorostepene Likert-ove skale (modifikovane od strane Lomberant et al.) (103):

0- odsustvo BAC;

1- nekoliko punktiformnih (tačkastih) BAC;

2- grube BAC u obliku tramvajskih šina ili prstena koje zahvataju <3 krvna suda;

3- grube BAC u obliku tramvajskih šina ili prstena koje zahvataju ≥ 3 krvna suda;



Slika 3. Šematski prikaz kvantifikacije BAC pomoću Likertove skale. **A-** BAC=0, **B-** BAC=1, **C-** BAC=2, **D-** BAC=3; Slika predstavlja originalne mamografske nalaze bolesnica uključenih u istpitivanje;

Nakon završenih dijagnostičkih procedura, nastaviće se dalje kliničko kardiološko praćenje bolesnica sa posebnim akcentom na pojavu neželjenih velikih kardiovaskularnih događaja.

3.2 Statistički metodi

Skupovi podataka dobijenih mernim skalama merenja opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Nominalne varijable opisane su učestalošću po odgovarajućim kategorijama ishoda. Od metoda inferencijalne statistike, za testiranje razlike u distribuciji učestalosti ishoda između posmatranih kategorija nominalnih varijabli, korišćen je Hi kvadrat test ili Fisšerov test tačne verovatnoće. Univarijantna procena razlike između grupa u kontinuiranim numeričkim varijablama obavljena je T-testom za nezavisne uzorke. Univarijantno testiranje razlike između grupa u kontinuiranim numeričkim varijablama obavljeno je ANOVA metodom. Multinomialna logistička regresija korišćena je u proceni faktora rizika za rezultujuće ishode kada su pacijentkinje podeljene u tri grupe: (1) Syntax skor ≥ 32 i (2) Syntax skor > 32 i rezultujući ishod (1) Syntax skor > 22 kada su pacijentkinje podeljene u dve grupe. Prihvaćeni nivo značajnosti bio je 0.05. Statistička obrada podataka urađena je u statističkom paketu SPSS 20 (Chicago, IL).

Pri podeli pacijenata u dve grupe sa Syntax skorom ≤ 22 koju je činilo 34 bolesnice i grupu sa Syntax skorom > 22 koju je činilo 68 konsektivnih bolesnica podaci su prikazivani kao učestalosti jedinica postmatranja i procenat za kategorijalna obeležja posmatranja i aritmetička sredina \pm standardna devijacija za kontinuirana obeležja posmatranja. Hi-kvadrat test i Fisšerov test tačne verovatnoće rađen je za procenu značajnosti u kategorijalnim oboležjima, dok T-test je korišćen za procenu značajnosti razlike u kontinuiranim obeležjima. Sve varijable kod kojih je $p < 0.1$ u univarijantnoj analizi su uključene u multivarijantnu logističku regresiju. Multivarijantna logistička regresija (forward stepwise method) je korišćen u predikciji prediktora za umeren do visok Syntax skor. Prihvaćeni nivo značajnosti bio je 0.05. Statistička obrada podataka urađena je u statističkom paketu SPSS 20 (Chicago, IL).

Procena uticaja pojedinačnih ili više prediktora na jačinu diskriminacije Syntax skore grupa (za ovu analizu pacijentkinje su podeljene u dve grupe sa Syntax skorom ≤ 22 koju je činilo 34 bolesnice i grupu pacijentkinja sa Syntax skorom > 22 koju je činilo 68 bolesnica), obavljena je kanoničkom diskriminacionom analizom (engl. Canonical Discriminant Analysis). Kao

parametri u kanoničkoj diskriminacionoj analizi za dobijanje prediktora uzeti su parametri koji su pokazali $p < 0.1$ u univarijantnoj analizi. Urađene su tri kanoničke diskriminacione analize u zavisnosti od vrste prediktora (nezavisnih varijabli) koji su pokazali značajnost u univarijantnoj analizi. Prva diskriminaciona analiza uključila je BAC, demografske, anamnestičke, metaboličke i inflamacijske prediktore. Druga diskriminaciona analiza uključila je BAC, demografske i anamnestičke varijable (bez metaboličkih ili inflamacijskih varijabli), dok je treća diskriminaciona analiza obavljena nad svim pomenutim varijablama izuzev BAC-a. Za svaku kanoničku diskriminacionu analizu dobijena je po jedna kanonička diskriminaciona funkcija (CDF). Za svaku pojedinačnu CDF prikazani su: (1) kanonička korelacija sa tačnošću klasifikacije, što označava jačinu i moć funkcije u diskriminaciji između posmatranih grupa; (2) standardizovani koeficijenti diskriminacione funkcije (engl. standardized coefficients of the CDF) koji izražavaju parcijalni doprinos svakog pojedinačne nezavisne varijable (prediktora) u diskriminaciji grupa; (3) korelaciona struktura (engl. structure matrix) koja označava nivo unutargrupne korelacije između svakog pojedinačnog prediktora i standardizovane kanoničke diskriminacione funkcije i (4) nestandardizovana CDF sa nestandardizovanim koeficijentima CDF (engl. unstandardized coefficients of the CDF) koja predstavlja linearnu kombinaciju nezavisnih varijabli za izračunavanje diskriminacionih skorova. Valjanost disocijacije Syntax skor grupa na osnovu skorova dobijenih na bazi svake pojedinačne nestandardizovane diskriminacione funkcije, procenjena je Receiver Operating Characteristic (ROC) procedurom. Utvrđivanje cut point vrednosti, senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrednosti i negativne prediktivne vrednosti, biće obavljeno prihvatanjem maksimalne vrednosti za Youden index J:

$$J = \max[Se_i + Sp_i - 1],$$

gde je Se_i senzitivnost, a Sp_i označava specifičnost za svaku potencijalnu cut point vrednost ishodne varijable. Svaka CDF dala je jedan skor za predikciju pacijenata sa umerenim do visokim Syntax skorom. CDF1 dala je Skor 1 koji se sastoji od sledećih prediktora: BAC, starost, pušenje, HbA1C, fibrinogen, trigliceridi. Skor 2 nastao iz CDF2 u sebi sadrži sledeće prediktore: starost, pušenje, BAC. Skor 3 iz CDF3 za prediktore ima: starost, pušenje, HbA1C, fibrinogen, triglyceride. Testiranje razlike u površinama ispod ROC krivih između tri skora (skorovi izračunati iz nestandardizovanih CDF) obaviće se Hanley & McNeil metodom. Skor sa najboljim

karakteristikama (senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost) u predikciji pacijenata sa intermedijarnim do visokim Syntax skorom biće nazvan BASS skor (**breast arterial-syntax score**). Prihvaćeni nivo značajnosti bio je 0.05. Za obradu podataka korišćeni su statistički paketi IBM SPSS Statistics 20 (NY) i MedCalc 12.5.0 (Belgija).

Obzirom da je kanoničkom diskriminacionom analizom pokazan značajan uticaj BAC u predikciji ozbiljnosti koronarne bolesti, u cilju dobijanja nove skale koja ima ulogu procene rizika za postojanje umereno do visokog Syntax skora (>22) učinjena je transformacija u ordinalne skale merenja tako da su ispitanice podeljene u sledeće grupe prema: starosti (< 40 godina /nizak rizik/; 40 – 59 /povišen rizik/; 60 – 79 /visok rizik/; ≥ 80 /veoma visok rizik/) koji su definisani prema American Heart Association (104). Prema preporukama American Diabetes Association (105), ordinalna skala HbA1C je definisana kao (< 5.7 % /nizak rizik za diabetes/; 5.7 % – 6.4 % /povišen rizik za diabetes/; 6.5 % – 7.9 % /diabetes/; 8 % /neregulisani diabetes/). Treći izveštaj National Cholesterol Education Program (106) je korišćen za definisanje ordinalne skale nivoa triglicerida (1.70 mmol/L – 2.25 mmol/L /granično visok/; 2.26 mmol/L – 5.64 mmol/L /visok/; ≥ 5.65 mmol/L /veoma visok/). Body mass index su definisani prema izveštaju Svetske Zdravstvene organizacije (107) (18.5 kg/m² – 24.9 kg/m² /normalna telesna težina/; 25 kg/m² – 29.9 kg/m² /prekomerna telesna težina/; 30 kg/m² – 34.9 kg/m² /gojaznost/; ≥ 35 kg/m² /ekstremna gojaznost/).

Analiza glavnih komponenti za kategorijska i atributivna merenja (CATAPCA) korišćena je za procenu strukture, kontrukcione validnosti i dimenzija na bazi ishoda po svim varijablama iz celokupnog skupa pacijenata (iz obe grupe pacijenata), a koje predstavljaju rizik za CAD (108). Pouzdanost, u smislu unutrašnje konzistencije varijabli po izdvojenim dimenzijama rizika za CAD, izražena je Kronbahovim (Cronbach) koeficijentom alfa (109).

Procena povezanosti između SYNTAX skora sa BAC skalom i skorom novoformirane CAD skale izvršena je višestrukom linearnom regresijom. Dijagnoza kolinearnosti između prediktora u modelu linearne regresije izvršena je arbitrarno procenom indeksa uslovljenosti (engl. „conditional index“) i faktora inflacije varijanse (engl. „variance inflation factor“) (110, 111).

Kriterijska validnost BAC skale i / ili novo konstruisanih skorova rezultata za detekciju sintaksne ocene > 22 procenjena je po „ROC“ (engl. Receiver Operating Characteristic) proceduri. Kriterijumske vrenosti (prelomne tačke), osetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost

i negativna prediktivna vrednost, dobijeni su primenom pomenutog maksimalnog Judenovog (Youden) indeksa koji će biti izračunat na isti način:

$$J = \max[S_{ei} + S_{Pi} - 1],$$

gde S_{ei} označava osjetljivost i S_{Pi} označava specifičnost za svaku potencijalnu kriterijumsku vrednost rezultujuće varijable. Poređenje površine ispod „ROC“ krive izvršeno je metodom po Hanley-u i McNeil-u.

4. REZULTATI

4.1. Kliničke, laboratorijske i demografske karakteristike ispitivanih grupa

Sve pacijentkinje inicijalno su podeljene u tri grupe prema vrednostima Syntax skora (Tabela 2). U svakoj od ispitivanih grupa bilo je po 34 ispitanice kako bi distribucija Syntax skora u ispitivanoj populaciji bila ravnomernija. Ova studija je uključila 10 bolesnica bez angiografski značajnih suženja, 30, 29 i 33 njih 1,2 i 3 sudovnom koronarnom bolesti.

Tabela 2. Distribucija pacijenkinja prema vrednostima Syntax skora

SYNTAX SCORE	BROJ ISPITANICA (n)
≤ 22	34
23-32	34
> 32	34

Prosečna starost u populaciji od 102 pacijenkinje iznosila je 62.97 ± 8.36 godina. Prosečna starost pacijenkinja u grupi sa Syntax skorom ≤ 22 iznosila je 59.09 ± 7.92 godine, u grupi sa Syntax skorom 23-32 iznosila je 64.09 ± 6.58 , a u grupi pacijenkinja sa Syntax skorom > 32 bila je 62.97 ± 8.36 . Među ispitivanim grupama notirana je statistički značajna razlika u starosti među ispitivanim grupama ($p=0.002$) (Tabela 3.)

Tabela 3. Starosna distribucija među ispitivanim grupama

Ispitivane grupe	N	X±SD	p
Syntax skor ≤ 22	34	59.09±7.92	0.002* (6.451)
Syntax skor 23-32	34	64.09±6.58	
Syntax skor >32	34	62.97±8.36	

* - p<0.05

Razlike u distribuciji nominalnih varijabli ispitivanih grupa navedene su u Tabeli 4. Naime, notirana je statistički značajna razlika u učestalosti hiperlipidemije među ispitivanim grupama. Kod 31 pacijentkinje sa Syntax skorom > 32 dobija se podatak o postojanju hiperlipidemije u odnosu na 20 pacijentkinja sa Syntax skorom ≤22. U ovoj grupi pacijentkinja više žena je obolelo od diabetes mellitusa 13 u odnosu na grupu pacijentkinja sa nižim vrednostima Syntax skora kod kojih 5 bolesnica navodi diabetes mellitus, razlika je pokazala trend ka statističkoj značajnosti. Pacijentkinje sa višim vrednostima Syntax skora značajano češće su bile pušači u odnosu na pacijentkinje sa Syntax skorom ≤22 (p=0.021). Među ispitivanim grupama nije notirana statistički značajana razlika u pogledu učestalosti arterijske hipertenzije i nasleđa kao standardnih faktora rizika.

Tabela 4. Učestalost standardnih faktora rizika među ispitivanim grupama u odnosu na Syntax skor

Varijable		Grupe			p (Pearson X ²)
		Syntax skor ≤22	22 < Syntax skor ≥32	Syntax skor >32	
		f (n ₁ =34)	f (n ₂ =34)	f (n ₃ =34)	
Arterijska hipertenzija	ne	7	5	2	0.207 (3.146)
	da	27	29	32	
Pušači ili bivši pušači	ne	24	13	21	0.021* (7.754)
	da	10	21	13	
Hiperlipoproteinemija	ne	14	3	3	0.002* (15.051)
	da	20	31	31	
Diabetes mellitus	ne	29	21	21	0.052* (5.932)
	da	5	13	13	
Nasleđe	ne	20	17	13	0.234 (2.903)
	da	14	17	21	

Tabela 5. Zastupljenost razvijenosti arterijskih kalcifikacija dojki prema Likertovoj skali među ispitivanim grupama.

Varijabla	Grupe			P (Pearson X ²)
	Syntax skor ≤22 f (n ₁ =34)	22 < Syntax skor ≤32 f (n ₂ =34)	Syntax skor >32 f (n ₃ =34)	
BAC skala po Likert-u	0	26	5	0.000* (44.169)
	1	6	21	
	2	2	3	
	3	0	5	

*-p<0.05, f- učestalost, BAC-arterijske kalcifikacije dojki

U grupi pacijenkinja sa Syntax skorom ≤22 najviše pacijenkinja je imalo BAC vrednost 0, njih 26, BAC 1 imalo je 6 pacijenkinja BAC 2 njih 2, a nijedna pacijenkinja nije imala na BAC skali vrednost 3. Sa druge strane u grupi pacijenkinja sa Syntax skorom 23-32 najviše bolesnica je imalo BAC vrednost 1 njih 21, njih 5 BAC vrednost 0 i 3, a tri bolesnica BAC 2. Pacijentkinje sa najvišim vrednostima Syntax skora >32 12 njih je imalo BAC vrednost 1, njih 9 BAC vrednost 2, 7 pacijenkinja BAC vrednost 3, a samo 6 BAC 0. Među ispitivanim grupama notirana je visoko statistička značajna razlika u distribuciji vrednosti BAC skale, tako da su pacijenkinje sa najvišim vrednostima Syntax skora imale i najviše vrednosti BAC po Likertu (p<0.001).

Tabela 6. Glikoregulacija među ispitivanim grupama

Varijable	Syntax skor grupe	N	X	SD	P (F statistika)
glikemija (mmol/L)	Syntax skor ≤ 22	34	5.77	1.28	0.010* (4.799)
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	7.49	3.13	
	Syntax skor > 32	34	7.65	3.40	
	Ukupno	102	6.97	2.87	
HbA1c (%)	Syntax skor ≤ 22	34	5.63	0.71	0.015* (4.382)
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	6.42	1.43	
	Syntax skor > 32	34	6.44	1.53	
	Ukupno	102	6.16	1.32	

*- $p < 0.05$, HbA1C-glikozilirani hemoglobin, N-broj pacijentkinja, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Prosečna glikemija našte u ispitivanoj populaciji izmnosila je 6.97 ± 2.87 mmol/l. Notirana je statistički značajna razlika u vrednostima glikemije našte među ispitivanim grupama, naime u grupi pacijentkinja sa najvišim vrednostima Syntax skora bile su i najviše prosečne vrednosti glikemije 7.65 vs 7.49 vs 5.77 ($p=0.010$).

Vrednosti HbA1C bile su značajno vise u grupama pacijentkinja sa Syntax skorom >22 ($p=0.015$). Prosečne vrednosti HbA1C u grupi sa Syntax skorom <22 bila je 5.63 ± 0.71 , u grupi pacijenktinja sa Syntax skorom 23-32 bila je 6.42 ± 1.43 , a u grupi sa Syntax skorom >32 je 6.44 ± 1.53 . U ispitivanoj populaciji HbA1C prosečno je iznosio 6.16 ± 1.32 .

Tabela 7. Vrednosti lipidograma u ispitivanim grupama

Varijable	Syntax skor grupe	N	X	SD	p (F statistika)
Ukupni holesterol (mmol/L)	Syntaxskor ≤ 22	34	4.89	1.26	
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	5.21	1.33	0.416
	Syntax skor > 32	34	5.28	1.34	(0.885)
	Ukupno	102	5.13	1.31	
HDLc (mmol/L)	Syntax skor ≤ 22	34	1.24	0.26	
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	1.10	0.30	0.018*
	Syntax skor > 32	34	1.07	0.23	(4.187)
	Ukupno	102	1.14	0.27	
LDLc (mmol/L)	Syntax skor ≤ 22	34	2.94	1.11	
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	3.30	1.34	0.287
	Syntax skor > 32	34	3.39	1.23	(1.265)
	Ukupno	102	3.21	1.23	
Trigliceridi (mmol/L)	Syntax skor ≤ 22	34	1.45	0.62	
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	2.22	1.68	0.025*
	Syntax skor > 32	34	1.91	0.95	(3.812)
	Ukupno	102	1.86	1.20	

*- $p < 0.05$, HDL-lipoproteini velike gustine, LDL-lipoproteini male gustine, N-broj bolesnica, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Vrednosti HDL holesterola bile su značajno više u grupi pacijentkinja sa najnižim vrednostima Syntax skora (Syntax ≤ 22) 1.24 ± 0.26 mmol/l vs. 1.10 ± 0.30 mmol/l vs. 1.07 ± 0.23 mmol/l ($p = 0.018$). Vrednosti LDL i ukupnog holesterola nisu se statistički značajno razlikovale među ispitivanim grupama.

Vrednosti triglicerida bile su najviše u grupi pacijentkinja sa Syntax skorom 23-32 2.22 ± 1.68 mmol/l, dok je u grupi bolesnica sa Syntax skorom > 32 vrednost triglicerida bila 1.91 ± 0.95 mmol, a pacijentkinje sa najnižim vrednostima Syntax skora ≤ 22 imale su prosečne vrednosti triglicerida 1.45 ± 0.62 mmol/l ($p = 0.025$).

Tabela 8. Vrednosti markera inflamacije u posmatranim grupama

Varijable	Syntax skor grupe	N	X	SD	P (F statistika)
CRP (mg/L)	Syntax skor ≤ 22	34	4.26	3.34	0.275 (1.307)
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	6.75	8.84	
	Syntax skor > 32	34	5.93	6.06	
	Ukupno	102	5.65	6.50	
Fibrinogen (g/l)	Syntax skor ≤ 22	34	4.27	0.78	0.002* (6.744)
	22 < Syntax skor ≥ 32	34	4.87	1.00	
	Syntax skor > 32	34	5.06	0.99	
	Ukupno	102	4.73	0.98	

*- $p < 0.05$, N-broj pacijenkinja, X-aritmetička sredina, SD-stanardna devijacija, CRP-C reaktivni protein;

U posmatranim grupama nađena je statistički značajna razlika u vrednosti fibrinogena kao markera hronične inflamacije, pri čemu su vrednosti fibrinogena bile najviše u grupi pacijenkinja sa Syntax skorom > 32 5.06 ± 0.99 g/l, dok je najniža vrednost fibrinogena bila u grupi pacijenkinja sa Syntax skorom ≤ 22 4.27 ± 0.78 g/l a navedena razlika je statistički značajna ($p = 0.002$). Vrednosti CRP nisu se statistički značajno razlikovale među posmatranim bolesnicama.

Tabela 9. Antropološke karakteristike među ispitivanim bolesnicama

Varijable	Syntax skor grupe	N	X	SD	P (F statistics)
BMI (kg/m ²)	Syntax skor ≤22	34	24.15	2.04	0.099 (2.372)
	22< Syntax skor ≥32	34	24.42	1.80	
	Syntax skor >32	34	25.11	1.78	
Starost	Syntax skor ≤22	34	59.09	7.92	0.002* (6.451)
	22< Syntax skor ≥32	34	64.09	6.58	
	Syntax skor >32	34	65.74	9.14	

*-p<0.05, BMI- body mass index, N-broj pacijentkinja, X-aritmetička sredina, SD-stanardna devijacija;

Među posmatranim grupama bolesnicama u odnosu na Syntax skor nije notirana statistički značajna razlika u vrednostima BMI, dok je primećena razlika u godinama među posmatranim grupama (p=0.002). Prosečna starost u grupi bolesnica sa Syntax skorom >32 bila je 65.74±9.14 godina, u grupi sa Syntax skorom 23-32 bila je 64.09±6.58 godina, dok u grupi sa Syntax skorom ≤22 bila je 59.09±7.92 godine.

Studija je pokazala da između odgovarajućih Syntax skor grupa postojala razlika u učestalosti pušenja ili bivšeg pušenja, hiperlipoproteinemije, kao razlika u distribuciji po vrednostima BAC skale. U ostalim kategorijskim obeležjima razlika u učestalosti nije pronađena.

ANOVA testiranjem pokazano je da postoji razlika između Syntax skor grupa u starosti, nivoima FBG, HbA1c, triglicerida, HDLc i fibrinogena u krvi. U ostalim kontinuiranim varijablama, nije bilo značajne razlike.

Multinomialnom logističkom regresijom dobijena su tri značajna prediktora i konstanta (Tabela 10) za ishod $22 < \text{Syntax skor} \leq 32$ i ishod gde je Syntax skor > 32 . Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC za 1, oko 10 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi gde je $22 < \text{Syntax skor} \leq 32$, a čak 13 puta povećava šansa da pripadne grupi gde je Syntax skor > 32 . Prisustvo hiperlipoproteinemije povećava šansu nastanka pomenutih ishoda za oko 10 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, rizik ishoda sa $22 < \text{Syntax skor} \leq 32$ povećava 5 puta, a čak 8 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju Syntax skor > 32 .

Tabela 10. Logistički regresioni model u predikciji težine koronarne bolesti izražene preko nivoa SYNTAX skora

Grupa ^a		B	SE	Wald	DF	p	Odds Ratio (OR)	95% Confidence Interval za OR	
								donja granica	gornja granica
22 < Syntax skor ≤ 32	Fibrinogen	0.797	0.354	5.071	1	0.024	2.220	1.109	4.444
	BAC	2.304	0.586	15.452	1	0.000	10.012	3.174	31.576
	Hyperlipoproteinemia	-3.150	1.002	9.893	1	0.002	0.043	0.006	0.305
Syntax skor > 32	Fibrinogen	1.025	0.370	7.664	1	0.006	2.786	1.349	5.755
	BAC	2.595	0.601	18.661	1	0.000	13.403	4.128	43.512
	Hyperlipoproteinemia	-3.373	1.063	10.061	1	0.002	0.034	0.004	0.276

^a Referentna kategorija: Syntax skor ≤ 22; SE-standradna greška

4.2 Logistički regresioni model sa prediktorima Syntax skora >22

Procena uticaja pojedinačnih ili više prediktora na jačinu diskriminacije Syntax skor grupa, obavljena je multivarijantnom logističkom regresijom i primenom kanoničke diskriminacione analize (engl. Canonical Discriminant Analysis). Za potrebe ove analize pacijentkinje su podeljenje u dve grupe:

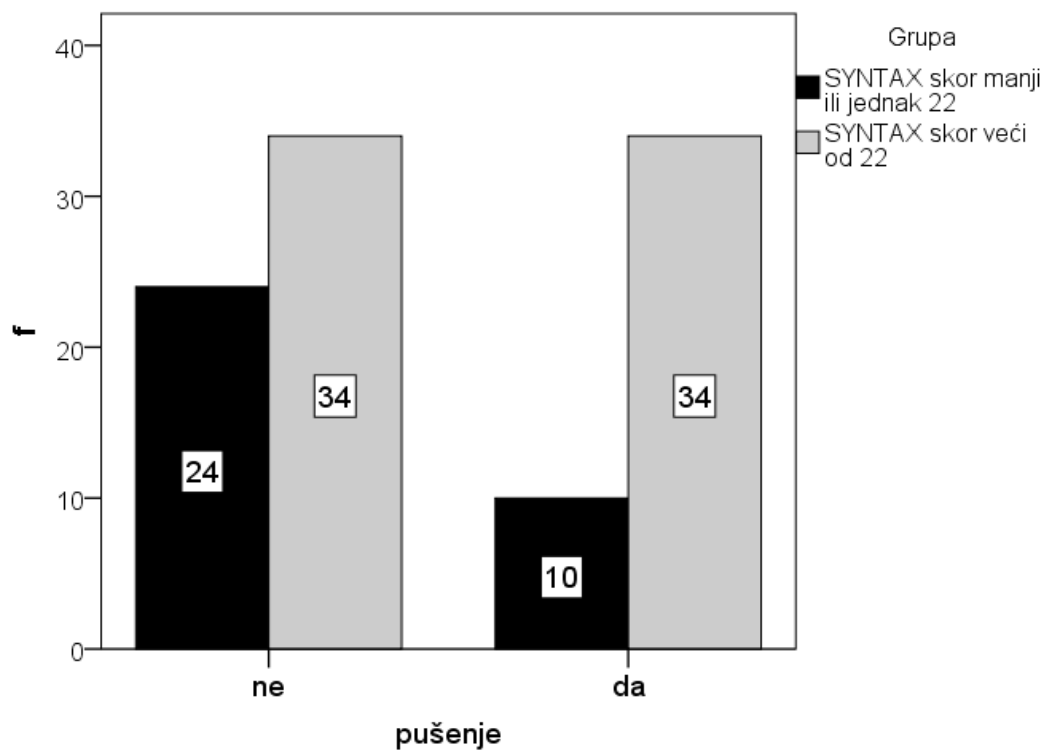
1. grupa pacijentkinja sa Syntax skorom ≤ 22 koju je činilo 34 pacijentkinje;
2. grupa pacijentkinja sa Syntax skorom > 22 koju je činilo 68 pacijentkinja;

Rezultati po kategorijama nominalnih varijabli i kontinuiranih varijabli navedeni su u sledećim tabelama i grafikonima.

Tabela 11. Distribucija pušačkog statusa među ispitivanim grupama

			Grupa		Ukupno	p (X ² test)
			Syntax skor ≤ 22	Syntax skor > 22		
Pušač ili bivši pušač	ne	vrednost	24	34	58	0.048*
		% od ukupnog	23.5%	33.3%	56.9%	
	da	vrednost	10	34	44	
		% od ukupnog	9.8%	33.3%	43.1%	
Total		vrednost	34	68	102	
		% od ukupnog	33.3%	66.7%	100.0%	

*-p<0.05



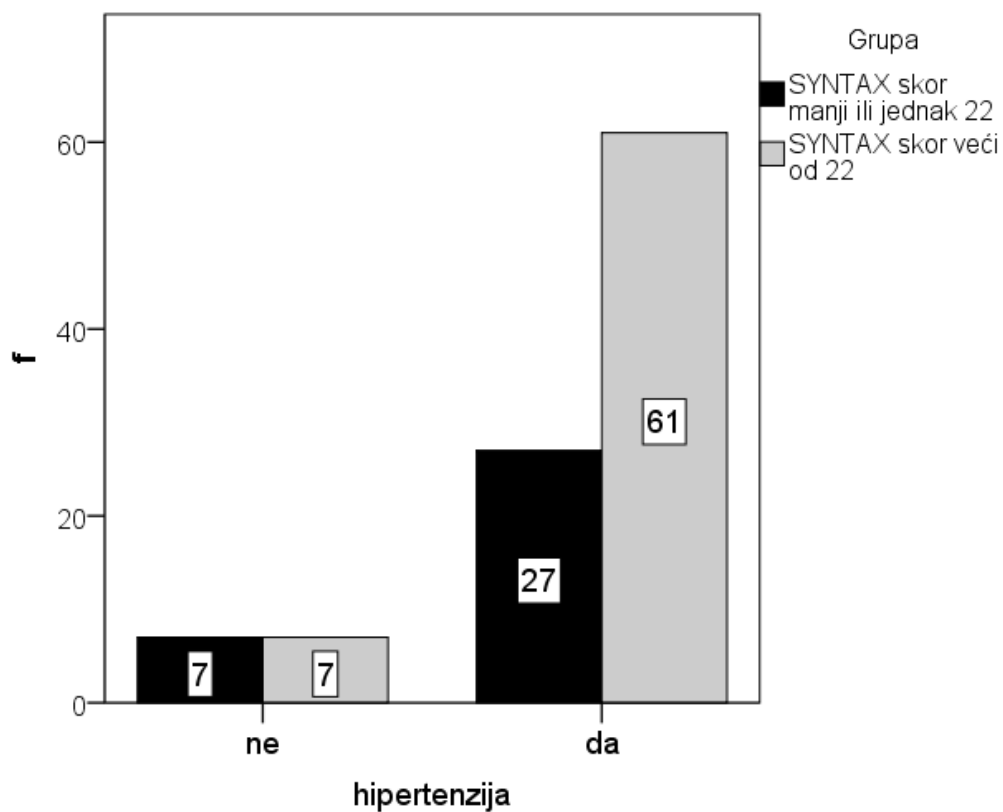
Grafikon 1. Distribucija pušačkog statusa među ispitivanim grupama

Rezultati naše studije su pokazali da je u grupi pacijenkinja sa Syntax skorom > 22 bilo značajno više pušača (10 vs. 34, $p=0.048$).

Tabela 11. Zastupljenost hipertenzije u ispitivanim grupama

Među ispitivanim grupama nije notirana statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije (Fisher-ov test tačne verovatnoće, $p=0.221$).

			Grupa		Ukupno	p
			Syntax skor ≤ 22	Syntax skor > 22		
Hipertenzija	ne	učestalost	7	7	14	0.221
		%	6.9%	6.9%	13.7%	
	da	učestalost	27	61	88	
		%	26.5%	59.8%	86.3%	
Ukupno		učestalost	34	68	102	
		%	33.3%	66.7%	100.0%	



Grafikon 2. Učestalost hipertenzije među ispitivanim grupama

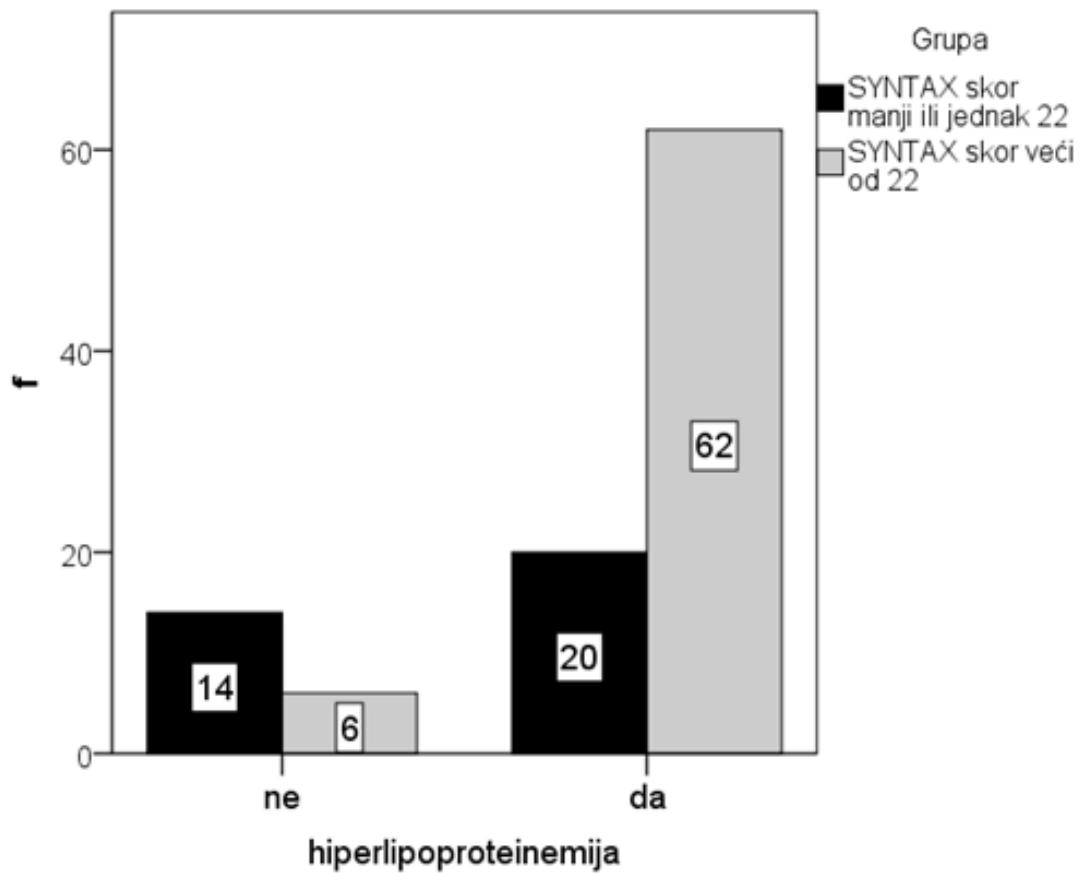
U grupi pacijentkinja sa Syntax skorom ≤ 22 , 27 pacijentkinja je lećilo hipertenziju, a u grupi pacijentkinja sa Syntax skorom > 22 njih 61 navodi hipertenziju kao faktor rizika, međutim navedene razlika nije pokazala statističku značajnost ($p=0.221$).

Tabela 12. Učestalost hiperlipoproteinemije među posmatranim grupama

			Grupa		Ukupno	p
			Syntax skor ≤22	Syntax skor > 22		
Hiperlipoproteinemija	ne	Učestalost	14	6	20	0.000*
		%	13.7%	5.9%	19.6%	
	da	Učestalost	20	62	82	
		%	19.6%	60.8%	80.4%	
Ukupno		Učestalost	34	68	102	
		%	33.3%	66.7%	100.0%	

*-p<0.05 (Fisher-ov test tačne verovatnoće)

Rezultati ove studije pokazuju da je značajno viša učestalost hiperlipoproteinemije kao standardnog faktora rizika u grupi pacijentkinja sa Syntax skorom >22 (p=0.000). Naime, u ovoj grupi pacijentkinja postojanje hiperlipoproteinemije zabeleženo je kod 62 pacijentkinje, dok grupa pacijentkinja sa nižim vrednostima Syntax skora ≤ 22 njih 20 navodi hiperlipoproteinemiju (Grafikon 3).



Grafikon 3. Učestalost hiperlipoproteinemije među posmatranim grupama

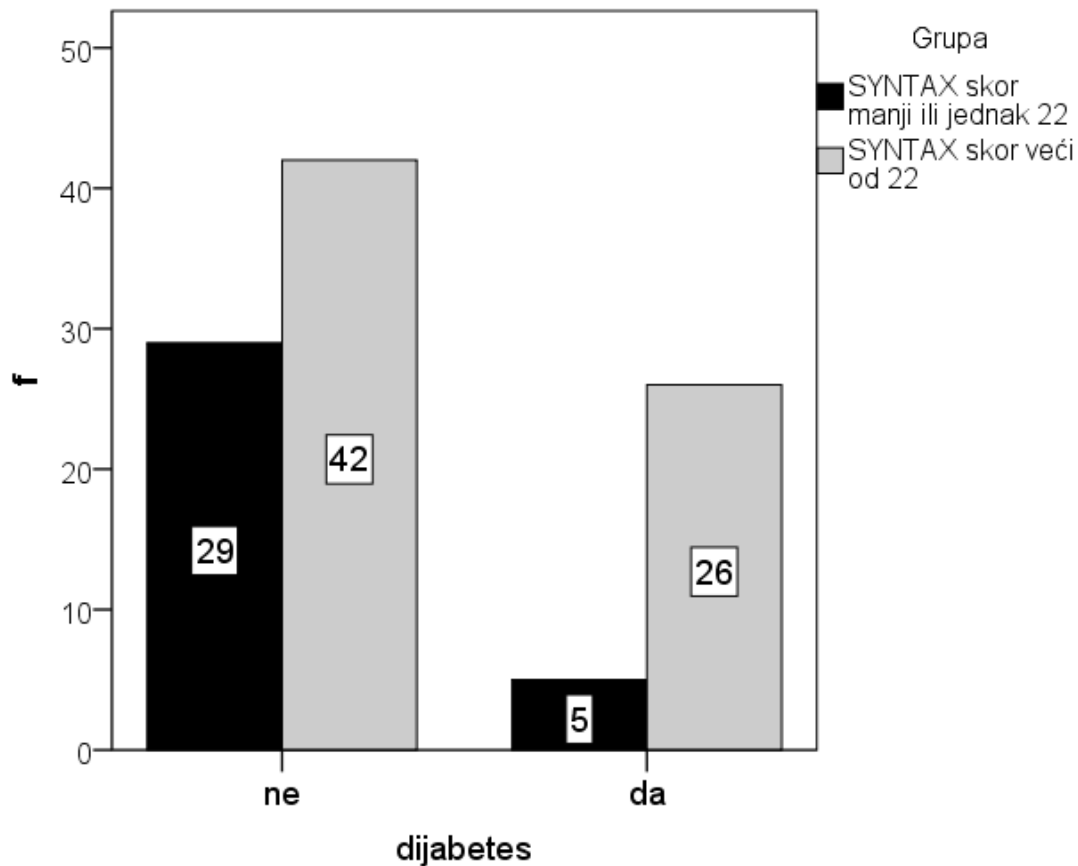
Učestalost postojanja diabetes mellitusa kao faktora rizika za postojanje koronarne bolesti prikazan je u Tabeli 13.

Tabela 13. Učestalost diabetes mellitusa među ispitivanim grupama

			Grupa		Ukupno	p
			Syntax skor ≤ 22	Syntax skor > 22		
Diabetes mellitus	ne	učestalost	29	42	71	0.021*
		%	28.4%	41.2%	69.6%	
	da	učestalost	5	26	31	
		%	4.9%	25.5%	30.4%	
Ukupno		učestalost	34	68	102	
		%	33.3%	66.7%	100.0%	

*- $p < 0.05$ (Fisher-ov test tačne verovatnoće)

Kod 26 bolesnica sa Syntax skorom > 22 utvrđeno je postojanje diabetes mellitusa, dok je diabetes kao standardni faktor rizika registrovan kod 5 bolesnica sa Syntax skorom ≤ 22 ($p=0.021$). Grafički distribucija učestalosti diabetes prikazana je na Grafikonu 4.

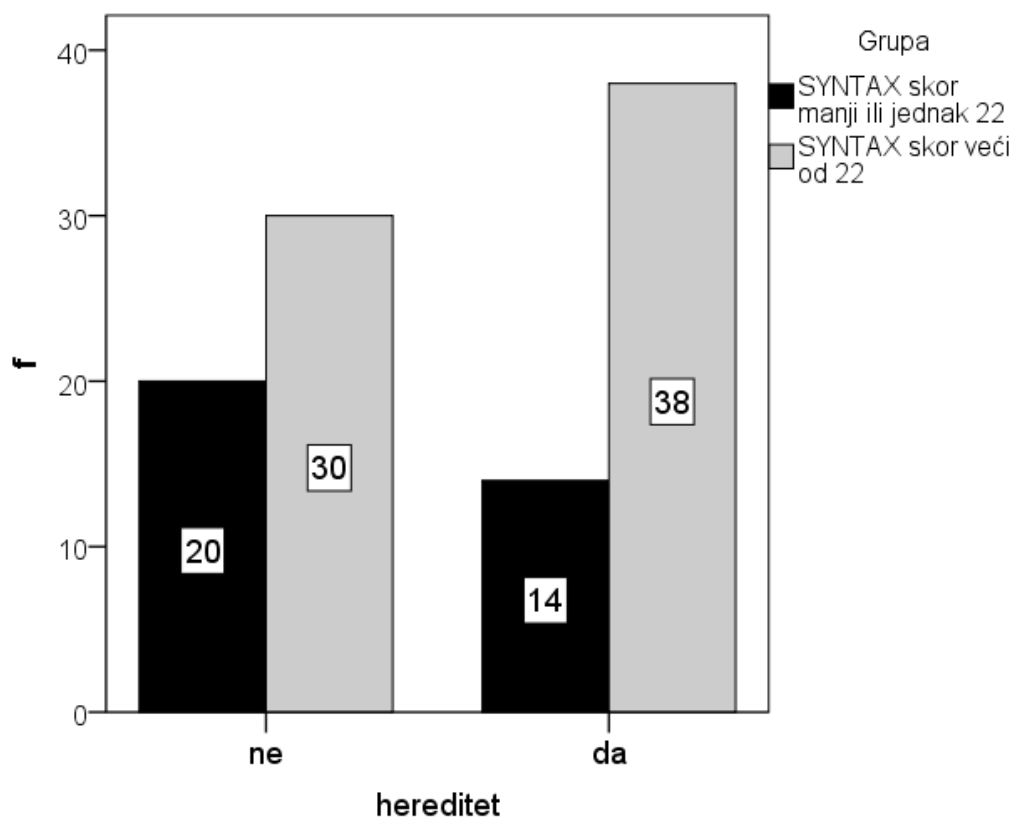


Grafikon 4. Učestalost diabetes mellitusa među ispitivanim grupama

Tabela 14. Hereditet kao faktor rizika u posmatranim grupama

			Grupa		Ukupno	p
			Syntax skor ≤ 22	Syntax skor > 22		
Hereditet	ne	učestalost	20	30	50	0.161
		%	19.6%	29.4%	49.0%	
	da	učestalost	14	38	52	
		%	13.7%	37.3%	51.0%	
Ukupno		učestalost	34	68	102	

Hereditet kao faktor rizika češće je bio zastupljen u grupi pacijentkinja sa Syntax skorom >22 (38 vs. 14) ali navedena razlika nije bila statistički značajna (X^2 test, $p=0.161$) (Grafikon 5.).



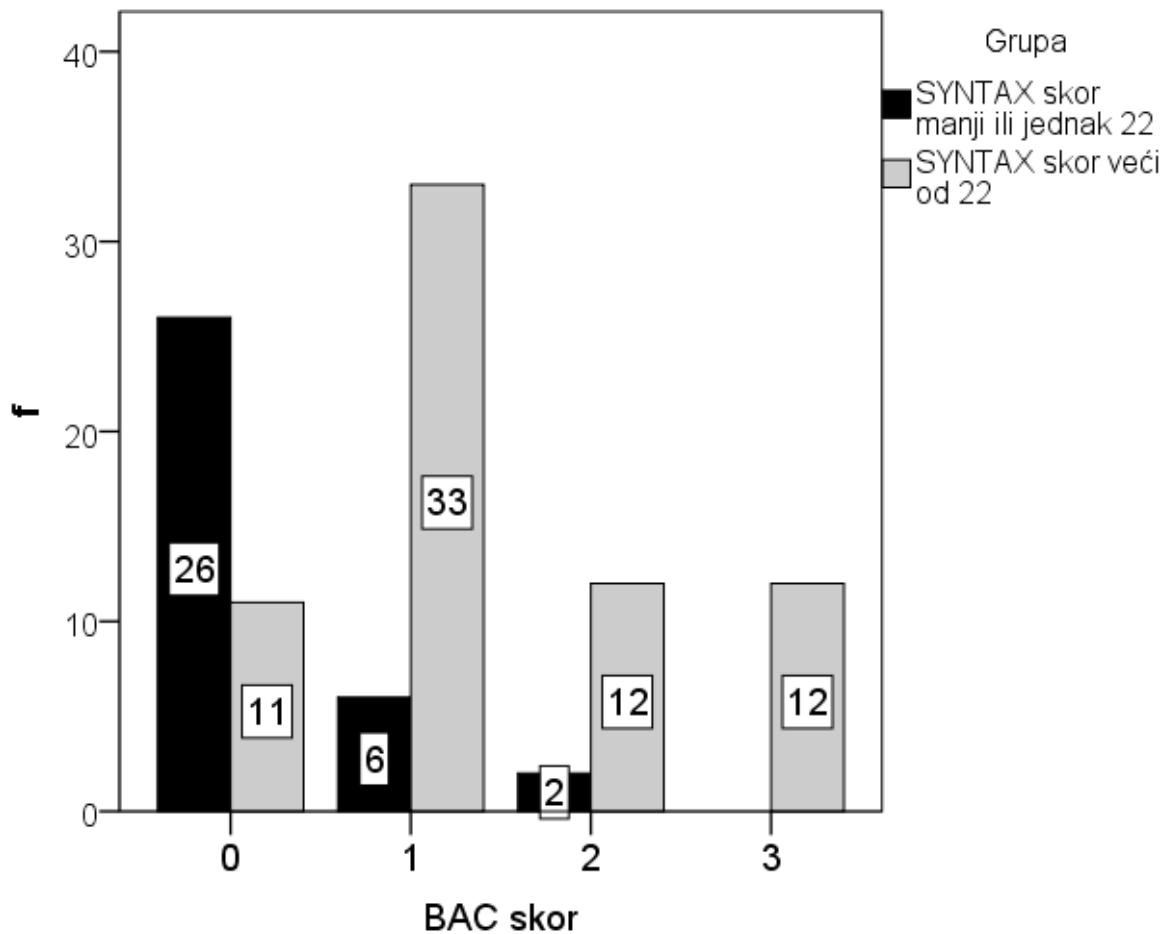
Grafikon 5. Prisustvo herediteta kao faktora rizika među ispitanim grupama

Učestalost određenih gradacija BAC prema Likertovoj semikvantitativnoj skali među grupama pacijentkinja sa niskim i visokim vrednostima Syntax skora navedena je u Tabeli 15, a grafiki odnos kvantifikacije BAC pokazan je na Grafikonu 6.

Tabela 15. Distribucija BAC prema Likertovoj skali u ispitivanim grupama

			Grupa		Ukupno	p	
			Syntax skor ≤ 22	Syntax skor > 22			
BAC skala	0	učestalost	26	11	37	0.000*	
		%	25.5%	10.8%	36.3%		
	1	učestalost	6	33	39		
		%	5.9%	32.4%	38.2%		
	2	učestalost	2	12	14		
		%	2.0%	11.8%	13.7%		
	3	učestalost	0	12	12		
		%	0.0%	11.8%	11.8%		
	Ukupno		učestalost	34	68		102
			%	33.3%	66.7%		100.0%

*-p<0.05



Grafikon 6. Dsitribucija BAC prema Likertovoj skali među ispitivanim grupama

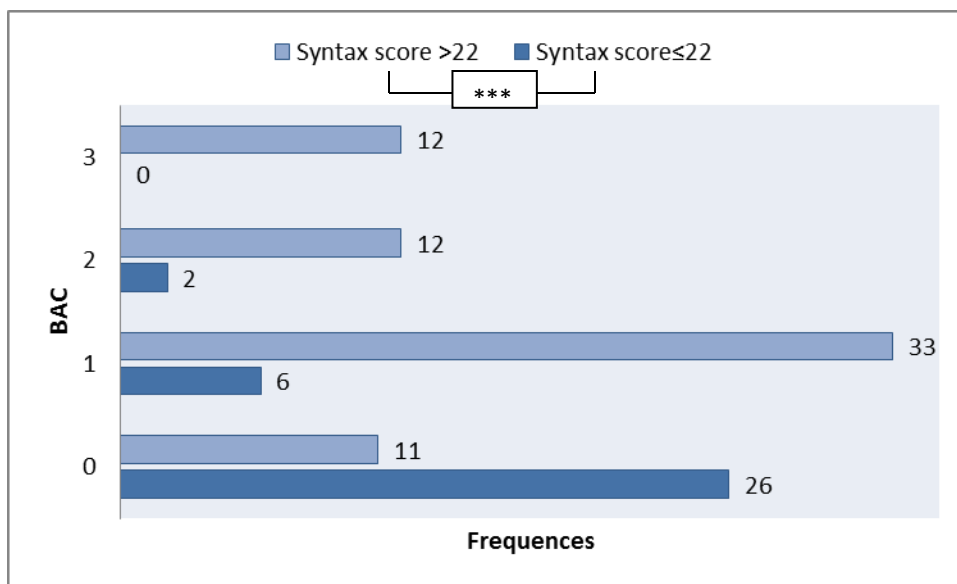
BAC 0 prema Likert-ovoj skali registrovan je kod 26 bolesnica sa Syntax skorom ≤ 22 , a samo kod 11 bolesnica sa Syntax skorom > 22 . Kod pacijentkinja sa Syntax skorom > 22 registrovan je najčešće BAC=1, najteža forma vaskularnih kalcifikacija dojki BAC=3 registrovana je kod 13 pacijentkinji sa Syntax skorom > 22 , a ni kod jedne bolesnice sa Syntax skorom ≤ 22 ($p=0.000$).

Grupa pacijentkinja sa Syntax skor > 22 u odnosu na grupu sa Syntax skor ≤ 22 imala je značajno češću pojavu hiperlipidemije, dijabetes melitusa, viših BAC vrednosti, a takođe je među njima bilo više pušača ili bivših pušača (Tabela 16).

Tabela 16. Sumarni prikaz učestalosti nominalnih varijabli među ispitivanim grupama

Varijable	Syntax score ≤ 22 f (%)	Syntax score > 22 f (%)	p
Arterijska hipertenzija	27/34(79.4%)	61/68 (89.7%)	0.221
Pušenje ili bivši pušači	10/34 (29.4%)	34/68 (50.0%)	0.048*
Hiperholesterolemija	20/34 (58.8%)	62/68 (91.1%)	<0.001*
Diabetes mellitus	5/34 (14.7%)	26/68 (38.2%)	0.021*
Nasleđe	14/34 (41.2%)	38/68 (55.9%)	0.161

*-p<0.05; f-učestalost; arterijska hipertenzija TA >140/90mmHg; hiperholesterolemija: ukupni holesterol >5.0mmol/l; diabetes mellitus: glikemija našte>7.0mmol/l;



Grafikon 7. Korelacija između arterijskih kalcifikacija dojki (BAC) i ozbiljnosti koronarne bolesti izražene Syntax skorom; ***-p<0.001

Podaci o razlikama u učestalostima za kontinuirane varijable navedeni su u sledećim tabelama.

Tabela 17. Parametri metaboličke kontrole nivoa glukoze među posmatranim grupama

Varijabla	Grupa	N	X	SD	p
BMI	Syntax skor ≤ 22	34	24.15	2.04	0.125
	Syntax skor > 22	68	24.77	1.81	
	Ukupno	102	24.56	1.90	
GLUKOZA	Syntax skor ≤ 22	34	5.77	1.28	0.000*
	Syntax skor > 22	68	7.57	3.24	
	Ukupno	102	6.97	2.87	
HbA1c	Syntax skor ≤ 22	34	5.64	0.71	0.000*
	Syntax skor > 22	68	6.43	1.47	
	Ukupno	102	6.16	1.32	

*- $p < 0.05$, N-broj bolesnica, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Naša studija je pokazala da pacijenti sa Syntax skorom > 22 imaju statistički značajno više vrednosti glikemije našte $7.57 \pm 3.24 \text{ mmol/l}$, u odnosu na pacijentkinje sa Syntax skorom ≤ 22 kod kojih su prosečne vrednosti glikemije našte bile $5.77 \pm 1.28 \text{ mmol/l}$ ($p < 0.001$). Vrednosti HbA1C kao značajnog prediktora svih neželjenih kardiovaskularnih događaja bile su značajno više u grupi pacijentkinja sa Syntax skorom > 22 (6.43 ± 1.47 vs. 5.64 ± 0.71 , $p < 0.001$). Vrednosti BMI među grupama nije se značajno razlikovala.

Tabela 18. Vrednosti lipidnog statusa među studijskim grupama

Varijable	Grupe	N	X	SD	p
HOLESTEROL	Syntax skor ≤ 22	34	4.89	1.26	0.191
	Syntax skor > 22	68	5.24	1.33	
	ukupno	102	5.13	1.31	
HDL	Syntax skor ≤ 22	34	1.24	0.26	0.005*
	Syntax skor > 22	68	1.08	0.27	
	ukupno	102	1.14	0.27	
LDL	SYNTAX skor ≤ 22	34	2.94	1.11	0.121
	SYNTAX skor > 22	68	3.34	1.28	
	ukupno	102	3.21	1.26	
TRIGLICERIDI	SYNTAX skor ≤ 22	34	1.45	0.62	0.002*
	SYNTAX skor > 22	68	2.07	1.37	
	ukupno	102	1.86	1.20	

*- $p < 0.05$, N-broj bolesnica, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Pacijentkinje sa Syntax skorom ≤ 22 imale su značajno više vrednosti HDL holesterola 1.24 ± 0.26 mmol/l u odnosu na pacijentkinje sa Syntax skorom > 22 kod kojih su prosečne vrednosti HDL holesterola bile 1.08 ± 0.27 mmol/l ($p = 0.005$). Hipertriglicidemija kao nepovoljan progrostički faktor pokazala se i u našoj studiji obzirom da su bolesnice sa Syntax skorom > 22 imale značajno više vrednosti triglicerida (2.07 ± 1.37 vs. 1.45 ± 0.62 , $p = 0.002$).

Tabela 19. Vrednosti markera inflamacije kod ispitivanih pacijentkinja

Varijabla	Grupe	N	X	SD	p
CRP	Syntax skor ≤ 22	34	4.26	3.34	0.056
	Syntax skor > 22	68	6.34	7.53	
	ukupno	102	5.65	6.50	
Fibrinogen	Syntax skor ≤ 22	34	4.27	0.78	0.001*
	Syntax skor > 22	68	4.97	0.99	
	ukupno	102	4.73	0.98	

*- $p < 0.05$, N-broj pacijentkinja, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Vrednosti fibrinogena kao markera hronične inflamacije u sklopu ateroskleroze bile su više u grupi bolesnica sa difuznom koronarnom bolešću koje sui male više vrednosti Syntax skora > 22 u odnosu na bolesnice sa nižim Syntax skorom ($4.97 \pm 0.99 \text{g/l}$ vs. 4.27 ± 0.78 , $p = 0.001$). Vrednosti C-reaktivnog proteina pokazivao je trend ka statističkoj značajnosti ($p = 0.056$) obzirom da su vrednosti CRP bile više u grupi bolesnica sa Syntax skorom > 22 .

Tabela 20. Vrednosti hematoloških parametara među ispitivanim grupama pacijenkinja

Varijable	Grupe	N	X	SD	p
Leukociti	Syntax skor ≤ 22	34	7.43	2.07	0.138
	Syntax skor > 22	68	8.08	2.08	
	ukupno	102	7.86	2.08	
Eritrociti	Syntax skor ≤ 22	34	4.61	0.35	0.522
	Syntax skor > 22	68	4.56	0.40	
	ukupno	102	4.58	0.38	
Hemoglobin	Syntax skor ≤ 22	34	135.26	9.70	0.241
	Syntax skor > 22	68	132.28	13.07	
	ukupno	102	133.27	12.08	
Hematokrit	Syntax skor ≤ 22	34	40.99	2.85	0.158
	Syntax skor > 22	68	40.02	3.43	
	ukupno	102	40.34	3.26	
MCV	Syntax skor ≤ 22	34	89.33	4.34	0.211
	Syntax skor > 22	68	88.16	4.46	
	ukupno	102	88.55	4.43	
Trombociti	Syntax skor ≤ 22	34	261.68	69.84	0.880
	Syntax skor > 22	68	259.60	62.98	
	ukupno	102	260.29	65.01	

N-broj bolesnica, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Hematološki parametri nisu se statistički značajno razlikovali među posmatranim grupama.

Tabela 21. Parametri bubrežne funkcije među posmatranim grupama

Varijable	Grupe	N	X	SD	p
KREATININ	Syntax skor ≤ 22	34	67.76	18.49	0.291
	Syntax skor > 22	68	71.41	15.20	
	ukupno	102	70.20	16.37	
UREA	Syntax skor ≤ 22	34	5.81	1.69	0.138
	Syntax skor > 22	68	6.43	2.12	
	ukupno	102	6.22	2.00	

N-broj pacijentkinja, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Tabela 22. Vrednosti elektrolita među posmatranim grupama

Varijable	Grupe	N	X	SD	p
Na	Syntax skor ≤ 22	34	141.88	2.32	0.509
	Syntax skor > 22	68	140.72	10.06	
	ukupno	102	141.11	8.31	
K	Syntax skor ≤ 22	34	4.412	0.39	0.686
	Syntax skor > 22	68	4.38	0.40	
	ukupno	102	4.39	0.39	
Ca	Syntax skor ≤ 22	34	2.43	0.11	0.904
	Syntax skor > 22	68	2.43	0.14	
	ukupno	102	2.43	0.13	
P	Syntax skor ≤ 22	34	1.12	0.18	0.163
	Syntax skor > 22	68	1.17	0.19	
	ukupno	102	1.15	0.19	
HCO ₃	Syntax skor ≤ 22	34	24.29	2.38	0.502
	Syntax skor > 22	68	24.66	2.70	
	ukupno	102	24.54	2.59	

N-broj pacijentkinja, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Vrednosti parametara bubrežne funkcije i elektrolita nisu se značajno razlikovale među grupama.

Tabela 23. Ostali biohemijski parametri ispitivanih grupa

Varijable	Grupe	N	X	SD	p
Proteini	Syntax skor ≤ 22	34	71.82	4.84	0.440
	Syntax skor > 22	68	72.65	5.16	
	Ukupno	102	72.37	5.05	
Albumi	Syntax skor ≤ 22	34	43.79	2.45	0.126
	Syntax skor > 22	68	42.85	3.11	
	Ukupno	102	43.17	2.93	
AST	Syntax skor ≤ 22	34	20.03	4.26	0.194
	Syntax skor > 22	68	23.50	15.13	
	Ukupno	102	22.34	12.67	
ALT	Syntax skor ≤ 22	34	21.06	9.33	0.920
	Syntax skor > 22	68	21.25	8.94	
	Ukupno	102	21.19	9.02	
CK	Syntax skor ≤ 22	34	111.18	52.41	0.937
	Syntax skor > 22	68	112.37	78.69	
	Ukupno	102	111.97	70.72	
LDH	Syntax skor ≤ 22	34	200.94	34.86	0.997
	Syntax skor > 22	68	200.91	56.03	
	Ukupno	102	200.92	49.80	
Alkalna fosfataza	Syntax skor ≤ 22	34	71.74	21.72	0.065
	Syntax skor > 22	68	80.57	22.91	
	Ukupno	102	77.63	22.80	
Amilaza	Syntax skor ≤ 22	34	65.56	23.68	0.136
	Syntax skor > 22	68	58.13	23.48	
	Ukupno	102	60.61	23.69	

Gama GT	Syntax skor ≤ 22	34	20.82	13.70	0.288
	Syntax skor > 22	68	26.93	31.84	
	Ukupno	102	24.89	27.24	
Bilirubin	Syntax skor ≤ 22	34	12.13	5.42	0.782
	Syntax skor > 22	68	12.42	4.77	
	Ukupno	102	12.33	4.97	

N-broj pacijentkinja, X-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Ispitivane grupe nisu se značajno razlikovale u pogledu navedenih biohemijskih parametara.

U odnosu na grupu sa Syntax skor ≤ 22 , pacijentkinje sa Syntax skorom > 22 , bile su značajno starije i imale su veće vrednosti za FBG, HbA1c, trigliceride i fibrinogen, dok su imale značajno niže vrednosti za HDLc (Tabela 24). Između pomenutih grupa pacijentkinja, nije pronađena razlika u preostalim numeričkim obeležijima.

Tabela 24. Sumarni prikaz osnovnih karakteristika među ispitivanim grupama

Varijable	Syntax score \leq 22 grupa	Syntax score $>$ 22 grupa	p
Arterijska hipertenzija	27/34(79.4%)	61/68 (89.7%)	0.221
Pušenje	10/34 (29.4%)	34/68 (50.0%)	0.048*
Hiperholesterolemija	20/34 (58.8%)	62/68 (91.1%)	<0.001 ***
Diabetes mellitus	5/34 (14.7%)	26/68 (38.2%)	0.021*
Hereditet	14/34 (41.2%)	38/68 (55.9%)	0.161
BAC	8/34 (23.5%)	57/68(83.8%)	<0.001 ***
FBG (mmol/l)	5.77 \pm 1.28	7.57 \pm 3.24	<0.001 ***
HbA1C (%)	5.63 \pm 0.71	6.43 \pm 1.47	<0.001 ***
Ukupni holesterol (mmol/l)	4.89 \pm 1.26	5.35 \pm 1.03	0.191
HDL-C (mmol/l)	1.24 \pm 0.26	1.08 \pm 0.26	0.005**
LDL-C (mmol/l)	2.94 \pm 1.11	3.34 \pm 1.28	0.121
Trigliceridi (mmol/l)	1.45 \pm 0.62	2.07 \pm 1.37	0.002**
CRP (mg/L)	4.26 \pm 3.34	6.34 \pm 7.53	0.056
Fibrinogen (g/l)	4.27 \pm 0.78	5.06 \pm 0.99	0.001**
BMI (kg/m ²)	24.15 \pm 2.04	24.76 \pm 1.81	0.125
Starost	59.09 \pm 7.92	64.91 \pm 7.94	0.001**

Arterijska hipertenzija: $>140/90$ mmHg; hiperholesterolemija: ukupan kolesterol >5.0 mmol/l; diabetes: FBG >7.0 mmol/l ; CAD- koronarna arterijska bolest; BAC- vaskularne kalcifikacije u dojka (definisane kao prisustvo BAC), BMI, body mass index; FBG, glikemija našte; HbA1c, glikozilirani hemoglobin; HDL-C, lipoproteini velike gustine; LDL-C, lipoproteini male gustine; CRP, C-reaktivni protein; *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$.

Multinomialnom (binomialnom) logističkom regresijom dobijena su tri značajna prediktora i konstanta (Tabela 25) Syntax skor >22 . Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC za 1, oko 34.2 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi sa Syntax skorom >22 . Prisustvo hiperlipoproteinemije (definisane kao vrednost ukupnog kolesterola >5 mmol/l) povećava šansu

nastanak pomenutog ishoda za oko 22.6 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, 2.5 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju Syntax skor >22.

Tabela 25. Multinomialni (binomialni) logistički regresioni model sa prediktorima Syntax skora >22

		B	SE	Wald	DF	P	Odds ratio	95% Interval poverenja	
								Donja granica	Gornja granica
Step 1	BAC > 0	2.824	0.521	29.325	1	0.000***	16.841	6.060	46.798
Step 2	Holesterol > 5.0 mol/l	2.874	0.789	13.271	1	0.000***	17.713	3.773	83.160
	BAC > 0	3.427	0.688	24.793	1	0.000***	30.778	7.988	118.591
Step 3	Holesterol > 5.0 mol/l	3.120	0.862	13.088	1	0.000***	22.650	4.178	122.805
	BAC > 0	3.533	0.739	22.865	1	0.000***	34.236	8.045	145.697
	Fibrinogen (mg/L)	0.937	0.351	7.125	1	0.008**	2.551	1.283	5.074

SE, standardna greška; BAC, arterijske kalcifikacije dojki; hyperholesterolemija: ukupni holesterol >5.0 mmol/l; *, p<0.05; ***, p<0.001.

4.3 Kanonička diskriminaciona analiza

U ovoj studiji urađene su tri diskriminacione analize. Diskriminaciona analiza je statistički analitički metod koji pripada klasifikacionim tehnikama. Pacijentkinje su podeljene u dve grupe. Prva grupa od 34 pacijenta ima Syntax skor ≤ 22 , dok druga grupa od 68 pacijenata ima Syntax skor > 22 . Kada smo pokušali da diskriminiramo tri grupe, dobili smo samo jednu diskriminacionu jednačinu, što je ukazivalo da ovde postoje 2 grupe pacijenata koje mogu da se značajno diskriminiraju u dve grupe.

Tabela 26. Parametri diskriminacione funkcije 1.

Parametar	Wilks' Lambda	F	DF1	DF2	p
Godine	0.891	12.205	1	100	0.001
Pušenje (aktuelno ili nekadašnje)	0.962	3.993	1	100	0.048
BAC	0.736	35.849	1	100	0.000
Fibrinogen	0.887	12.752	1	100	0.001
HbA1C	0.919	8.849	1	100	0.004
Trigliceridi	0.940	6.426	1	100	0.013

U prvoj diskriminacionoj analizi kao prediktori uzeti su starost, pušenje, BAC (prema Likert-u), metaboličke varijable (HbA1C, trigliceridi), fibrinogen.

Tabela 26 a. Koeficijent kanoničke korelacije

Eigenvalues				
Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
1	.773	100.0	100.0	0.660

Tabela 26 b. Koeficijent kanoničke korelacije

Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
1	.564	55.554	6	0.000

Prilikom klasifikovanja pacijenata u posmatrane grupe, dobijena je jedna diskriminaciona jednačina sa kanoničkim koeficijentom korelacije=0.66; Wilks' Lambda=0.564; $\chi^2=55.554$; df=5; p=0.000.

Tabela 27. Standardizovani koeficijenti u diskriminacionoj funkciji 1

Standardizovani koeficijenti u diskriminacionoj funkciji 1	
	Funkcija
	1
Godine	0.379
pusenje	0.325
BAC skor	0.623
Fibrinogen	0.470
HbA1C	0.108
Trigliceridi	0.430

Tabela 27. prikazuje standardizovane koeficijente u diskriminacionoj funkciji, koji govore o jačini svake varijable ponaosob u razdvajanju grupa. U ovoj diskriminacionoj funkcij BAC skor ima najveći koeficijent.

Tabela 28. Koeficijent kanoničke diskriminacione funkcije

Koeficijent kanoničke diskriminacione funkcije 1	
	Funkcija
	1
Goidne	0.048
Pušenje	0.663
BAC score	0.730
Fibrinogen	0.507
HGB A1C	0.085
Trigliceridi	0.367
(Constant)	-7.633

Na osnovu ove tabele dobijen je skor diskriminacione funkcije 1 (Skor 1), koji se za svakog pacijenta izračunava iz jednačine:

$$\text{Skor 1} = -7.633 + \text{Trigliceridi} \times 0.367 + \text{HGB A1C} \times 0.085 + \text{Fibrinogen} \times 0.507 + \text{BAC score} \times 0.730 + \text{Pušenje} \times 0.663 + \text{Godine} \times 0.048.$$

Tabela 29. Parametri diskriminacione funkcije 2.

Parametar	Wilks' Lambda	F	DF1	DF2	Sig.
Godine	0.891	12.205	1	100	0.001
Pušenje	0.962	3.993	1	100	0.048
BAC skor	0.736	35.849	1	100	0.000

U diskriminacionoj funkciji 2 kao parametri uvršteni su BAC skor po Likert-u, pušenje i starost pacijentkinja.

Tabela 30a. Koeficijent kanoničke korelacije

Eigenvalues				
Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
2	0.509	100.0	100.0	0.581

Tabela 30b. Koeficijent kanoničke korelacije

Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
2	0.663	40.514	3	0.000

Prilikom klasifikovanja pacijenata u posmatrane grupe, dobijena je jedna diskriminaciona jednačina sa kanoničkim koeficijentom korelacije=0.581; Wilks' Lambda=0.663; $\chi^2=40.514$; df=3; p=0.000.

Tabela 31. Standardizovani koeficijenti u diskriminacionoj funkciji 2

Standardizovani koeficijenti u diskriminacionoj funkciji 2	
	Function
	2
Godine	0.404
Pušenje	0.493
BAC score	0.791

Tabela 31. prikazuje standardizovane koeficijente u diskriminacionoj funkciji, koji govore o jačini svake varijable ponaosob u razdvajanju grupa. U ovoj diskriminacionoj funkciji BAC skor ima najveći koeficijent.

Tabela 32. Koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije 2

Koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije 2	
	Funkcija
	2
Godine	0.051
Pušenje	1.005
BAC score	0.927
(Constant)	-4.574

Na osnovu ove tabele dobijen je skor diskriminacione funkcije 2 (Skor 2), koji se za svakog pacijenta izračunava iz jednačine:

$$\text{Skor 2} = -4.574 + \text{BAC skor} \times 0.927 + \text{Pušenje} \times 1.005 + \text{Godine} \times 0.051$$

Tabela 33. Parametri diskriminacione funkcije 3

Parametri	Wilks' Lambda	F	DF1	DF2	Sig.
Godine	0.891	12.205	1	100	0.001
Pušenje	0.962	3.993	1	100	0.048
HbA1C	0.919	8.849	1	100	0.004
Fibrinogen	0.887	12.752	1	100	0.001
Trigliceridi	0.940	6.426	1	100	0.013

U diskriminacionu funkciju 3 uvršteni su parametri metaboličkog statusa i anamnestički podaci koji predstavljaju standardne faktore rizika za neželjene kardiovaskularne događaje.

Tabela 34a. Koeficijent kanoničke korelacije

Eigenvalues				
Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
3	0.514	100.0	100.0	0.583

Tabela 34b. Koeficijent kanoničke korelacije

Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
3	0.660	40.453	5	0.000

Prilikom klasifikovanja pacijenata u posmatrane grupe, dobijena je jedna diskriminaciona jednačina sa kanoničkim koeficijentom korelacije=0.583; Wilks' Lambda=0.660; $\chi^2=40.453$; df=5; p=0.000.

Tabela 35. Standardizovani koeficijenti u diskriminacionoj funkciji 3

Standardizovani koeficijenti u diskriminacionoj funkciji 3	
	Funkcija
	3
Godine	0.634
Pušenje	0.370
HbA1C	0.303
Fibrinogen	0.602
Trigliceridi	0.461

Tabela 35. prikazuje standardizovane koeficijente u diskriminacionoj funkciji, koji govore o jačini svake varijable ponaosob u razdvajanju grupa. U ovoj diskriminacionoj funkciji starost pacijentkinja ima najveći koeficijent.

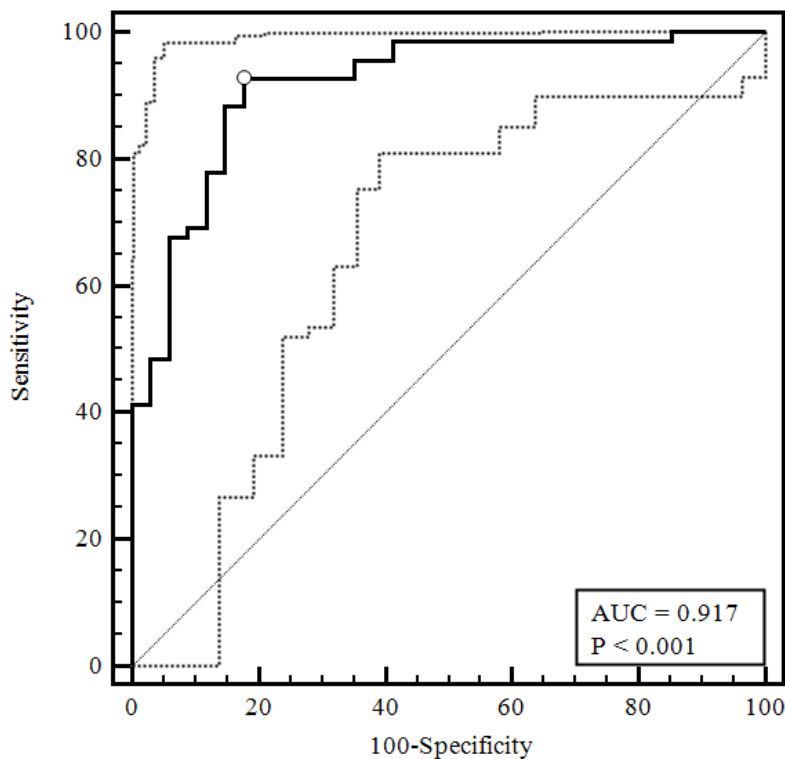
Tabela 36. Koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije 3

Koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije 3	
	Funkcija
	3
Godine	0.080
Pušenje	0.754
HbA1C	0.238
Fibrinogen	0.649
Trigliceridi	0.393
(Constant)	-10.626

Na osnovu ove tabele dobijen je skor diskriminacione funkcije 3 (Skor 3), koji se za svakog pacijenta izračunava iz jednačine:

$$\text{Skor 3} = -10.626 + \text{Trigliceridi} \times 0.393 + \text{HbA1C} \times 0.238 + \text{Fibrinogen} \times 0.649 + \text{Pušenje} \times 0.754 + \text{Godine} \times 0.080$$

Nadalje ćemo uraditi ROC procedure za svaki od diskriminacionih skorova (Skor 1, Skor 2, Skor 3), a potom ćemo videti koja od dobijene tri diskriminacione jednačine najbolje vrši predikciju grupe sa Syntax skorom >22.

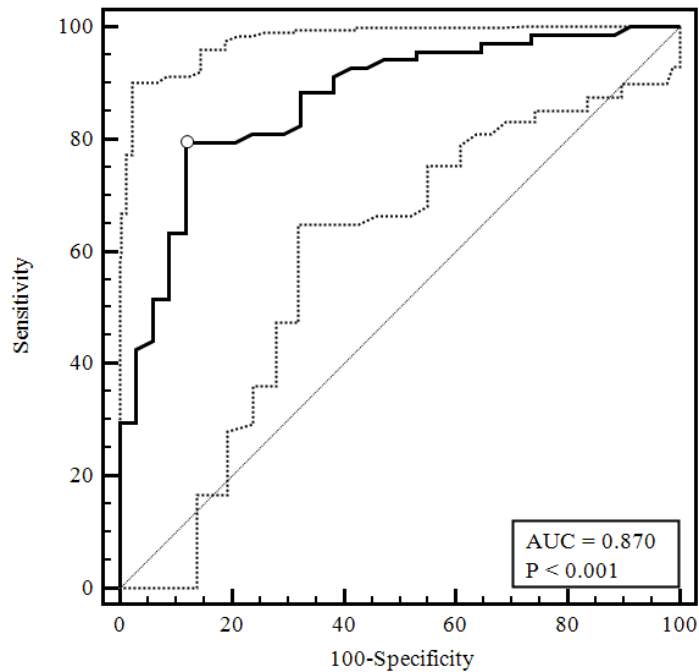


Grafikon 7. ROC kriva za skor diskriminacione funkcije 1

Tabela 37. Karakteristike ROC krive za Skor 1.

Cut off vrednost	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>-0.62	92.65	83.7 - 97.6	82.35	65.5- 93.2	5.25	0.089	91.3	82.0- 96.7	84.8	68.1 - 94.9

Dobijene su odlične karakteristike ROC krive (senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost), gde je dobijeni cut point za ispitivani ishod =>-0.62 (kriterijumska vrednost Skor 1).

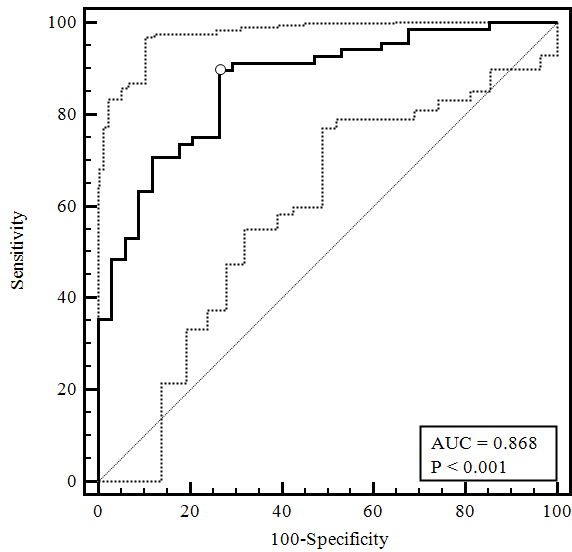


Grafikon 8. ROC kriva za skor diskriminacione funkcije 2

Tabela 38. Karakteristike ROC krive za Skor 2.

Cut off vrednost	Senzitivnost	95% CI	Specifično -st	95% CI	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>-0.31	79.41	67.9-88.3	88.24	72.5-96.7	6.75	0.23	93.1	83.2-98.1	68.2	52.4-81.4

Kod diskriminacionih skorova iz druge jednačine (BAC skor, pušenje i godine), imamo dobru specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost, ali manju senzitivnost i negativnu prediktivnu vrednost.



Grafikon 9. ROC kriva za skor diskriminacione funkcije 3

Tabela 39. Karakteristike ROC krive za Skor 3.

Cut off vrednost	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>-0.55	89.71	79.9-95.8	73.53	55.6-87.1	3.39	0.14	87.1	77.0-93.9	78.1	60.0-90.7

Kod diskriminacionih skorova iz treće jednačine imamo dobru senzitivnost i negativnu prediktivnu vrednost, ali manju specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost.

Prvom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 6 varijabli (Tabela 40.), čija je kanonička korelacija =0.660 (Wilks' Lambda =0.564; $\chi^2 = 55.554$; $df = 6$; $p = .000$) i tačnošću klasifikacije u grupi sa Syntax skorom > 22 od 91.2%. Tačnost klasifikacije u grupi sa Syntax skorom ≤ 22 bila je 79.4%.

Drugom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 3 varijable (Tabela 40.), čija je kanonička korelacija =0.581 (Wilks' Lambda =0.663; $\chi^2 = 40.514$; $df = 3$; $p = .000$) i tačnošću klasifikacije u grupi sa Syntax skorom > 22 od 88.2%, dok je tačnost klasifikacije u grupi sa Syntax skorom ≤ 22 iznosila 64.7%.

Trećom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 5 varijabli (Tabela 40.), čija je kanonička korelacija =0.583 (Wilks' Lambda =0.660; $\chi^2 = 40.563$; $df = 5$; $p = .000$) i tačnošću klasifikacije u grupi sa Syntax skorom >22 od 91.2%. Tačnost klasifikacije u grupi sa Syntax skorom ≤ 22 iznosila je 64.7%.

Tabela 40. Sumarni prikaz funkcionalnih parametara tri kanoničke diskriminacione analize za adekvatnu predikciju pripadnosti pacijenata odgovarajućoj grupi u odnosu na Syntax skor

Kanonička diskriminaciona analiza 1 sa BAC skorom i demografskim, anamnestičkim, inflamatornim i metaboličkim prediktorima			
Nezavisne varijable	Standardizovani koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije	Strukturni Matrix	Nestandardizovani koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije
Godine	0.379	0.397	0.048
Pušenje	0.325	0.227	0.663
BAC	0.623	0.681	0.730
Fibrinogen (g/L)	0.470	0.406	0.507
HbA1c (%)	0.108	0.338	0.085
Trigliceridi (mmol/L)	0.430	0.288	0.367
Konstanta	/	/	-7.633
Kanonička diskriminaciona analiza 2 sa BAC skorom i demografskim i anamnestičkim prediktorima			
Nezavisne varijable	Standardizovani koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije	Strukturni Matrix	Nestandardizovani koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije
Godine	0.404	0.490	0.051
Pušenje	0.493	0.280	1.005
BAC	0.791	0.839	0.927
Konstanta	/	/	-4.574
Kanonička diskriminaciona analiza 3 sa demografskim, anamnestičkim, inflamatornim i metaboličkim prediktorima (bez BAC skora)			
Nezavisne varijable	Standardizovani koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije	Strukturni Matrix	Nestandardizovani koeficijenti kanoničke diskriminacione funkcije
Godine	0.634	0.487	0.080
Pušenje	0.370	0.279	0.754
Fibrinogen (g/L)	0.602	0.498	0.649
HbA1c (%)	0.303	0.415	0.238
Trigliceridi (mmol/L)	0.461	0.353	0.393
Konstanta	/	/	-10.626

ROC procedurom pokazano je da su Skorovi 1 dobijeni na bazi kanoničke diskriminacione funkcije u prvoj analizi imali najbolje test karakteristike u detekciji Syntax skora > 22, odnosno najveću senzitivnost, specifičnost, kao i pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost u odnosu na skorove 2 dobijene iz druge i skorove 3 dobijene iz treće diskriminacione analize (Tabela 41 i Grafikon 10) te smo tako dobijeni skor definisali kao BASS skor (**B**reast **A**rterial-**S**yntax **S**core).

Tabela 41. ROC karakteristike skorova tri kanoničke diskriminacione funkcije koji su prediktori distribucije pacijenata u određenu Syntax skor grupu (Syntax skor > 22).

	AUC (95% CI)	z	p	Cut point	SN (95% CI)	SP (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
BASS skor	0.917 (0.845 – 0.962)	14.094	0.000	> -0.616	92.65 (83.7 – 97.6)	82.35 (65.5 – 93.2)	91.3 (92.0 – 96.7)	84.8 (68.1 – 94.9)
Skor 2	0.870 (0.789 – 0.928)	10.018	0.000	> -0.312	79.41 (67.9 – 88.3)	88.24 (72.5 – 96.7)	93.1 (83.2 – 98.1)	68.2 (52.4 – 81.4)
Skor 3	0.868 (0.787 – 0.927)		0.000	> -0.551	89.71 (79.9 – 95.8)	73.53 (55.6 – 87.1)	87.1 (77.0 – 93.9)	78.1 (60.0 – 90.7)

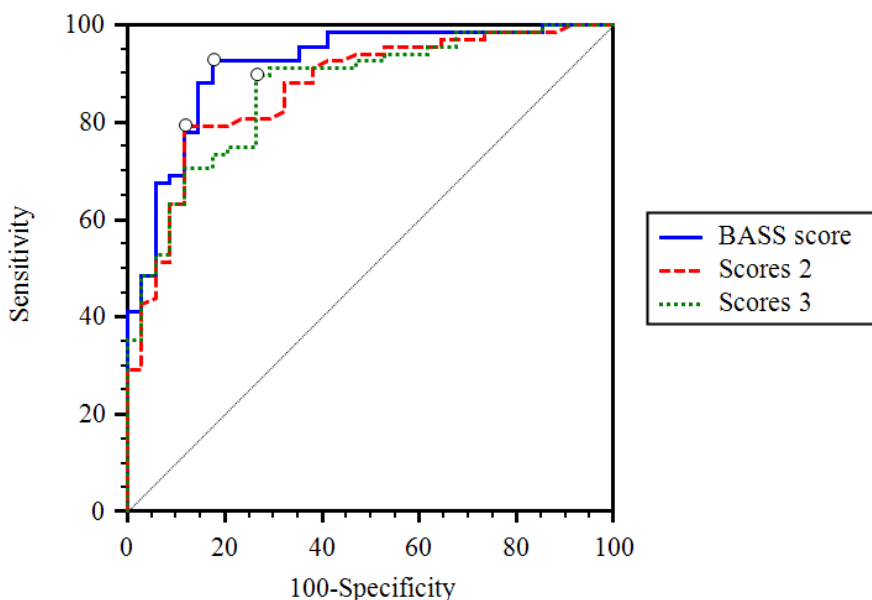
AUC- površina ispod ROC krive; SN-senzitivnost; SP-specifičnost; PPV-pozitivna prediktivna vrednost; NPV-negativna prediktivna vrednost.

BASS skor= $-7.633 + \text{Trigliceridi} \times 0.367 + \text{HbA1c} \times 0.085 + \text{Fibrinogen} \times 0.507 + \text{BAC skor} \times 0.730 + \text{Pušenje} \times 0.663 + \text{Godine} \times 0.048$;

Skor 2= $-4.574 + \text{BAC skor} \times 0.927 + \text{Pušenje} \times 1.005 + \text{Goidne} \times 0.051$;

Skor 3= $-10.626 + \text{Trigliceridi} \times 0.393 + \text{HbA1c} \times 0.238 + \text{Fibrinogen} \times 0.649 + \text{Pušenje} \times 0.754 + \text{godine} \times 0.080$.

Analizom razlika u površini ispod krivih između pojedinih skorova, pronađena je značajna razlika samo između BASS skora u odnosu na Skor 3 (difference between areas = 0.0489; $z = 0.064$; $p = 0.039$). Nije bilo razlike u površini ispod krivih između BASS skora u odnosu na Skorove 2 (difference between areas = 0.0471; $z = 1.692$; $p = 0.090$), jednako kao i u površinama ispod krivih između Skorova 2 u odnosu na Skorove 3 (difference between areas = 0.000173; $z = 0.0425$; $p = 0.966$).



Grafikon 10. Karakteristike BASS skora u odnosu na Skorove 2 i 3.

4.4 Formiranje Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease skale (BACCADS)

Obzirom da je kanoničkom diskriminacionom analizom BASS skor pokazao kao najbolji prediktor pacijenata sa Syntax skorom >22, a kako bi mogli izračunati potencijalnu verovatnoću za Syntax skor >22 kod svake pojedinačne bolesnice, učinjena je transformacija određenih varijabli u skale merenja, zavisno od nivoa rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kao što je opisano u poglavlju Materijal i metode. Razlika u distribuciji pacijenata ispitivanih grupa pokazana je za BAC skalu i skalu HbA1C, Tabela 42.

Tabela 42. Distribucija pacijenta u kategorije obeležja posmatranja prema riziku za kardiovaskularne bolesti

Varijable	Kategorija	Grupa		Ukupno	p
		Syntax skor ≤ 22 (n1=34) f	Syntax skor > 22 (n2=68) f		
BAC skala	odsustvo BAC;	26	11	37	<0.001**
	nekoliko punktiformnih (tačkastih) BAC;	6	33	39	
	grube BAC u obliku tramvajskih šina ili prstena koje zahvataju <3 krvna suda	2	12	14	
	grube BAC u obliku tramvajskih šina ili prstena koje zahvataju ≥ 3 kr.suda	0	12	12	
Starosne grupe	40 – 59 (povišen rizik)	15	16	31	0.088
	60 – 79 (visok rizik)	19	51	70	
	≥ 80 (veoma visok rizik)	0	1	1	
HbA1C kategorije	$< 5.7\%$ (nizak rizik za diabetes)	27	27	54	0.001*
	$5.7\% - 6.4\%$ (povišen rizik za diabetes)	2	21	23	
	$6.5\% - 7.9\%$ (diabetes)	4	8	12	
	$\geq 8\%$ (neregulisani diabetes)	1	12	13	
Uk.trigliceridi kategorije	< 1.70 mmol/L (normlan)	24	36	60	0.364
	1.70 mmol/L – 2.25 mmol/L (granično visok)	6	15	21	
	2.26 mmol/L – 5.64 mmol/L (visok)	4	15	19	
	≥ 5.65 mmol/L (veoma visok)	0	2	2	
Body mass index kategorije	18.5 kg/m ² – 24.9 kg/m ² (zdravi)	27	41	68	0.074
	25 kg/m ² – 29.9 kg/m ² (prekomerna telesna težina)	7	27	34	

*-p<0.05, **-p<0.001

Tabela 43. CATAPCA parametri skale rizika za CAD sa koeficijentima faktorskih opterećenja po dimenzijama i varijablama (N=102 pacijenta)

Faktorska opterećenja			
Varijable	Broj kategorija	Dimenzija	
		Dimenzija starosti i dijabetesa	Dimenzija trigliceridemije i gojaznosti
Ukupni trigliceridi (kategorije)	4	0.287	0.681
Body mass index (kategorije)	4	-0.341	0.774
Starost (kategorije)	4	0.680	0.204
Glikozilirani hemoglobin (kategorije)	4	0.826	-0.085
Kronbah alfa	Ukupno: 0.958	0.868	0.827
% Varijanse	Ukupno: 61.37	33.57	27.80

Prethodna tabela nam opisuje uzajamni odnos kategorijski (ili ordinalno) transformisanih varijabli koje označavaju poznate faktore rizika za CAD, odnosno koronarnu arterijsku bolest, a na našem celokupnom uzorku žena starijih od 45 godina. U CATAPCA proceduru mi uvrstimo sve varijable koje su faktori rizika za CAD. Te varijable koje uvrstimo u analizu zovu se pretpostavljene varijable ili varijable koje čine našu pretpostavljenu strukturu svih faktora rizika za CAD. Zadatak koji istraživač ostvaruje primenom CATAPCA procedure je da na osnovu pretpostavljene strukture sa većim brojem varijabli dobije skrivenu ili latentnu strukturu sa manjim brojem novih višekomponentnih varijabli (dimenzija), ali gde će informativnost svih varijabli koje čine pretpostavljenu strukturu na ovom uzorku ispitanika biti sačuvana. CATAPCA metodom vrši se sažimanje varijabli sa maksimizacijom informativnosti iz određenog višedimenzionalnog skupa podataka. Princip izdvajanja novih komponenti (faktora ili dimenzija) CATAPCA metodom je da se u okviru svake nove ekstrahovane dimenzije nađu one varijable koje međusobno korelišu (drugim rečima govore o istom, po principu slično se sličnom raduje), a da pri tom novo izdvojene dimenzije međusobno ne korelišu (što podrazumeva da dimenzije govore o potpuno različitim pojavama (različitim dimenzijama faktora rizika za CAD). Tako smo umesto 4 varijable, dobili dve nove višedimenzionalne varijable (dimenzije), gde vidimo da jednu dimenziju faktora rizika za CAD čine nivo HbA1c i starost, a drugu gojaznost i trigliceridemija. Zato smo prvu dimenziju nazvali dimenzijom dijabetesa i starosti. Drugu

dimenziju smo nazvali dimenzijom hipertrigliceridemije i gojaznosti (BMI i trigliceridi), a mogli smo da je jednostavno nazovemo dimenzijom lipometaboličkog poremećaja, budući da je fiziološki regulisano da čovek višak kalorijski bogatih materija unesenih hranom skladišti u masno tkivo koje može da bude protektivno za CAD (supkutano masno tkivo) ili provocirajuće (visceralno) za aterosklerozu, odnosno u masno tkivo koje je toksično i kao takvo predstavlja faktor rizika za CAD, odnosno za nastanak ateroma ili ateroskleroze. Ovde se ističe da ova dimenzija sadrži nivo BMI koji podrazumeva nivo gojaznosti iskazanu preko konstitucije tela (a ne samo preko viška telesne mase), ali sadrži i nivo trigliceridemije, odnosno različite nivo triglicerida u krvi, koji kako je to poznato posledično korelišu sa nivoom VLDL čestica, odnosno nivoom veoma malih remnantnih čestica niske gustine, a koje su zapravo izuzetno aterogene.

Gore u tabeli vidimo da su faktorska opterećenja za starost i HbA1c visoka (iznad 0.5), te tako znamo da te dve varijable pripadaju dimenziji jedan (dimenziji dijabetesa i starosti), dok su trigliceridi i BMI sa visokim faktorskim opterećenjima iskazani u dimenziji dva (dimenziji gojaznosti i trigliceridemije). Faktorska opterećenja objašnjavaju jačinu povezanosti svake varijable sa dimenzijom. Tamo gde su veća od 0.5, smatra se da objašnjavaju ili su deo te dimenzije. Procenat objašnjene varijanse po dimenziji je onaj deo varijanse koju data dimenzija objašnjava u okviru celokupne objašnjene strukture našeg mernog instrumenta.

Analizirano na celokupnoj studijskoj populaciji, rezultati CATAPCA procedure sa četiri ordinalne varijable pokazali su strukturu faktora rizika za CAD u dve dimenzije (Tabela 43.): (1) dimenzija starosti i dijabetesa i (2) dimenziju hiperlipoproteinemije i gojaznosti, kojima je zajedno objašnjeno 61.4% od ukupno objašnjene varijanse i proizvedene karakteristične vrednosti 9.82. Prvom dimenzijom objašnjeno je 33.6% varijanse kojoj odgovara karakteristična vrednost od 5.37. Drugom dimenzijom objašnjeno je 27.8% varijanse sa karakterističnom vrednošću od 4.45. Ukupni Kronbah alfa koeficijent iznosio je 0.958. Ukupni Kronbah alfa koeficijent izražava sa kolikom pouzdanošću ove četiri varijable govore o proučavanoj pojavi faktora rizika za CAD, odnosno kolika je unutarposmatračka pouzdanost našeg novog mernog instrumenta. Ovo znači da će 95.8% istraživača koji budu ovim našim novim instrumentom merili faktore rizika za CAD dobiti iste rezultate kao mi, čak i u slučaju ako imaju manji uzorak od nas. Pojedinačni Kronbah alfa koeficijenti označavaju meru unutarposmatračke pouzdanosti za svaku pojedinačnu dimenziju. Ukupno objašnjena varijansa od 61.4 posto govori o konstrukcionoj validnosti našeg novog mernog instrumenta, odnosno o procentu ukupne

spoznaje o pojavi (faktori rizika za CAD) koja se može ostvariti sa ove četiri varijable na uzorku od 102 žene starije od 45 godina starosti.

Tabela 44. Skoring sistem za Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale (BACCADS)

Varijable	Kategorija	Vrednost	Skor
Vaskularne kalcifikacije dojki (BAC) -Likert skala-	odsustvo BAC	0	BAC skor (0 – 3)
	nekoliko punktififormnih (tačkastih) BAC	1	
	grube BAC u obliku tramvajskih šina ili prstena koje zahvataju <3 krvna suda	2	
	grube BAC u obliku tramvajskih šina ili prstena koje zahvataju ≥3 krvna suda	3	
Starost	< 40 (nizak rizik)	0	DA skor (0 – 6) = (Starost + Glikozilirani hemoglobin)
	40 – 59 (povišen rizik)	1	
	60 – 79 (visok rizik)	2	
	≥ 80 (veoma visok rizik)	3	
Glikozilirani hemoglobin	< 5.7 % (nizak rizik za diabetes)	0	TO skor (0 – 6) = (Ukupni trigliceridi + Body mass index)
	5.7 % – 6.4 % (povišen rizik za diabetes)	1	
	6.5 % – 7.9 % (diabetes)	2	
	8 % (neregulirani diabetes)	3	
Ukupni Trigliceridi	< 1.70 mmol/L (normalna vrednost)	0	Ukupni CAD skor (0 – 3) = (Starost + Glikozilirani hemoglobin + Ukupni trigliceridi + Body mass index) / 4
	1.70 mmol/L – 2.25 mmol/L (granično visoka)	1	
	2.26 mmol/L – 5.64 mmol/L (visoka)	2	
	≥ 5.65 mmol/L (visoka)	3	
Body mass index	18.5 kg/m ² – 24.9 kg/m ² (zdravi)	0	Ukupni BACCADS score (0 – 6) = BAC skor + CAD skor
	25 kg/m ² – 29.9 kg/m ² (gojaznost)	1	
	30 kg/m ² – 34.9 kg/m ² (izražena gojaznost)	2	
	≥ 35 kg/m ² (ekstremna gojaznost)	3	

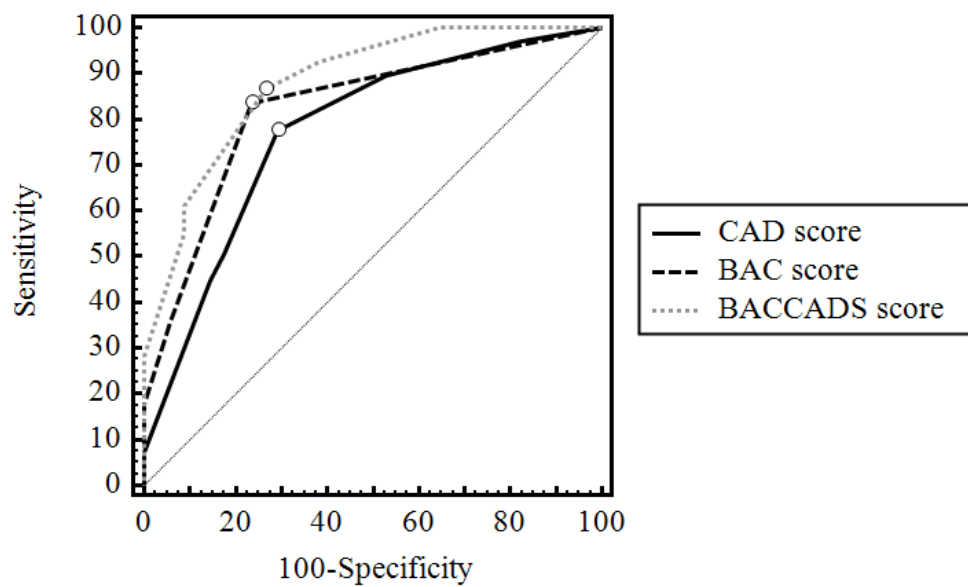
BAC – vaskularne kalcifikacije u dojkama; CAD – koronarna arterijska bolest; AD – starost i diabetes; TO – trigliceridi i gojaznost; BACCADS – Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale

Multivarijantna logistička regresija pokazala je statistički značajnu povezanost Syntax skora sa BAC skalom i ukupnim CAD skorom (kao nezavisnim prediktorima). Ova korelacija se može izraziti jednačinom: $\text{Syntax skor} = 9.165 + 6.169 \times \text{BAC skala} + 6.935 \times \text{CAD skor}$. Karakteristike ovog regresionom modela bile su: (1) za konstantu ($t=3.474$; $p=0.001$); (2) za BAC skalu ($f=4.608$, $p<0.001$); (3) za CAD skor ($t=4.606$; $p<0.001$). Koeficijent determinacije (R^2) za pomenuti model je 0.586. U predikciji Syntax skora, postojala je statistički značajna razlika u promeni R^2 za regresioni model koji sadrži samo BAC skalu u odnosu na gore pomenuti model koji sadrži BAC skalu i CAD skor ($F=21.218$, $p<0.001$). Najveći kondicionalni indeks u linearnom regresionom modelu pomenutih prediktora bio je 4.061. VIF vrednost oba prediktora bila je 1.03. Imajući u vidu gore pomenute rezultate formirali smo novu skalu nazvanu "The Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale (BACCADS)" (Tabela 44.). Obzirom da su vrednosti regresionih koeficijenata BAC skale i CAD skora bliske sumacijom njihovih vrednosti BACCADS skor je računat (Tabela 44.). ROC procedura pokazala je veoma dobre test karakteristike u predikciji pacijenata sa Syntax skorom >22 za CAD skor, BAC skalu, i BACCADS skor (Tabela 45., Grafikon 11.).

Tabela 45. ROC karakteristike BAC skale, CAD skora i BACCADS u predikciji pacijenata sa Syntax skorom >22

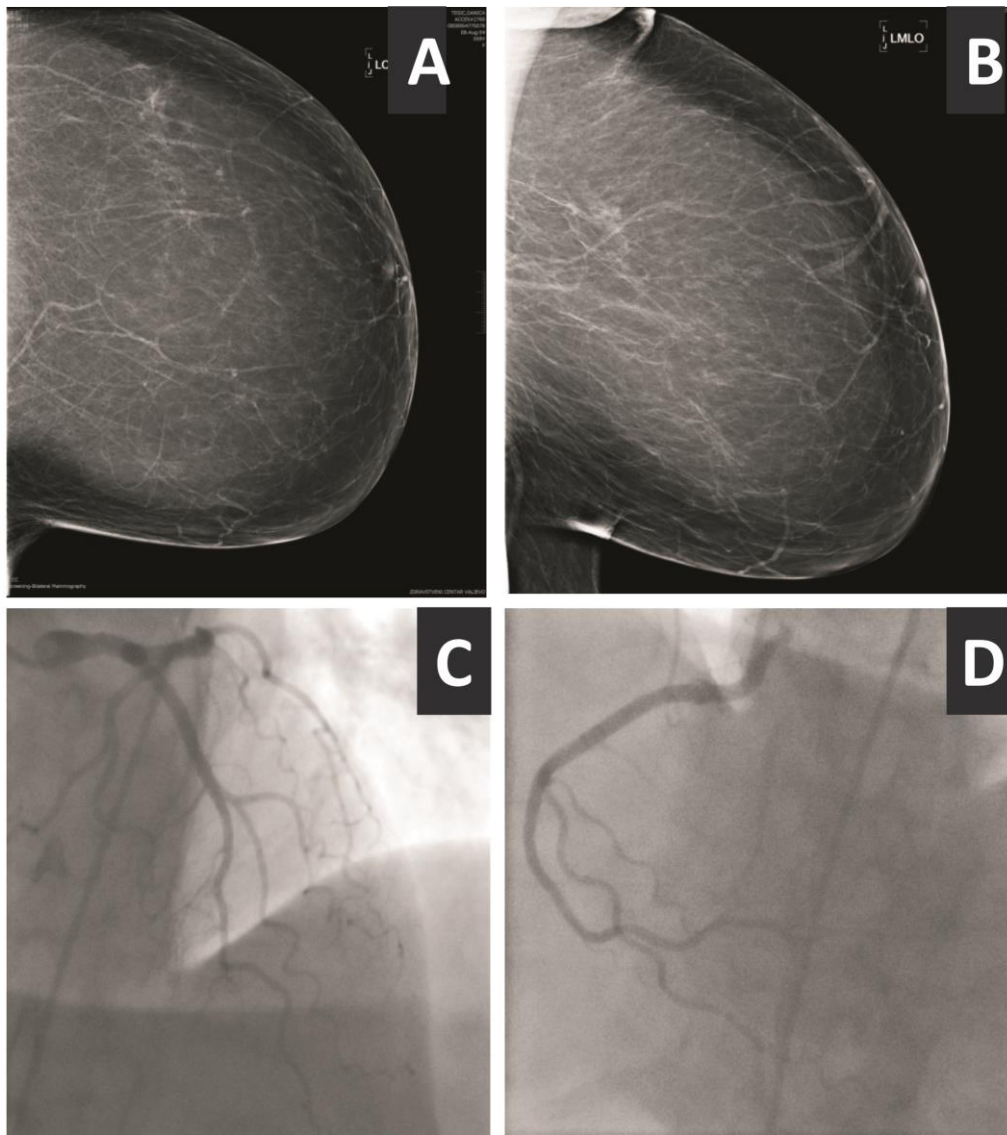
Varijabla	AUC (95% CI)	Z	p	Cut off	SN (%) (95% CI)	SP (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)
BAC skala	0.823 (0.735 – 0.892)	7.94	0.000	> 1	83.82 (72.9 – 91.6)	76.47 (58.8 – 89.3)	87.7 (77.2 – 94.5)	70.3 (53.0 – 84.1)
CAD skor	0.772 (0.679 – 0.850)	5.46	0.000	> 1.25	50.75 (38.2 – 63.2)	82.35 (65.5 – 93.2)	85.0 (70.2 – 94.3)	45.9 (33.1 – 59.2)
BACCADS skor	0.880 (0.800 – 0.936)	10.89	0.000	> 1.25	86.57 (76.0 – 93.7)	73.53 (55.6 – 87.1)	86.6 (75.9 – 93.7)	73.5 (55.6 – 87.1)

AUC- površina ispod krive, SN – senzitivnost; SP – specifičnost; PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost; CI – confidence interval; BAC – vaskularne kalcifikacije u dojka; CAD skor – Coronary Artery Disease skor; BACCADS – Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale.



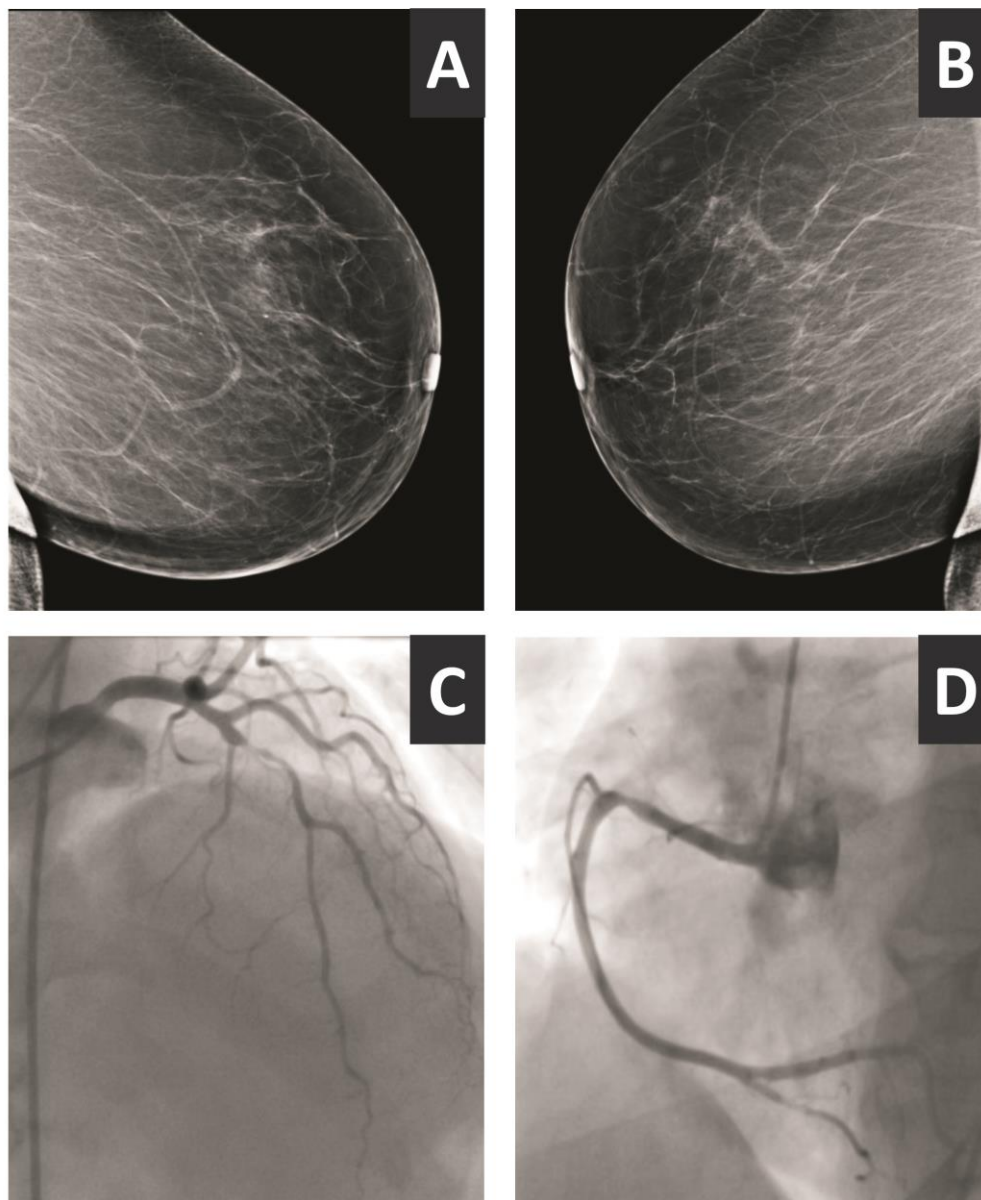
Grafikon 11. ROC karakteristike BAC skale, CAD skora i BACCADS u predikciji pacijenata sa Syntax skorom >22

CAD skor – Coronary Artery Disease skor; BACCADS – Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale



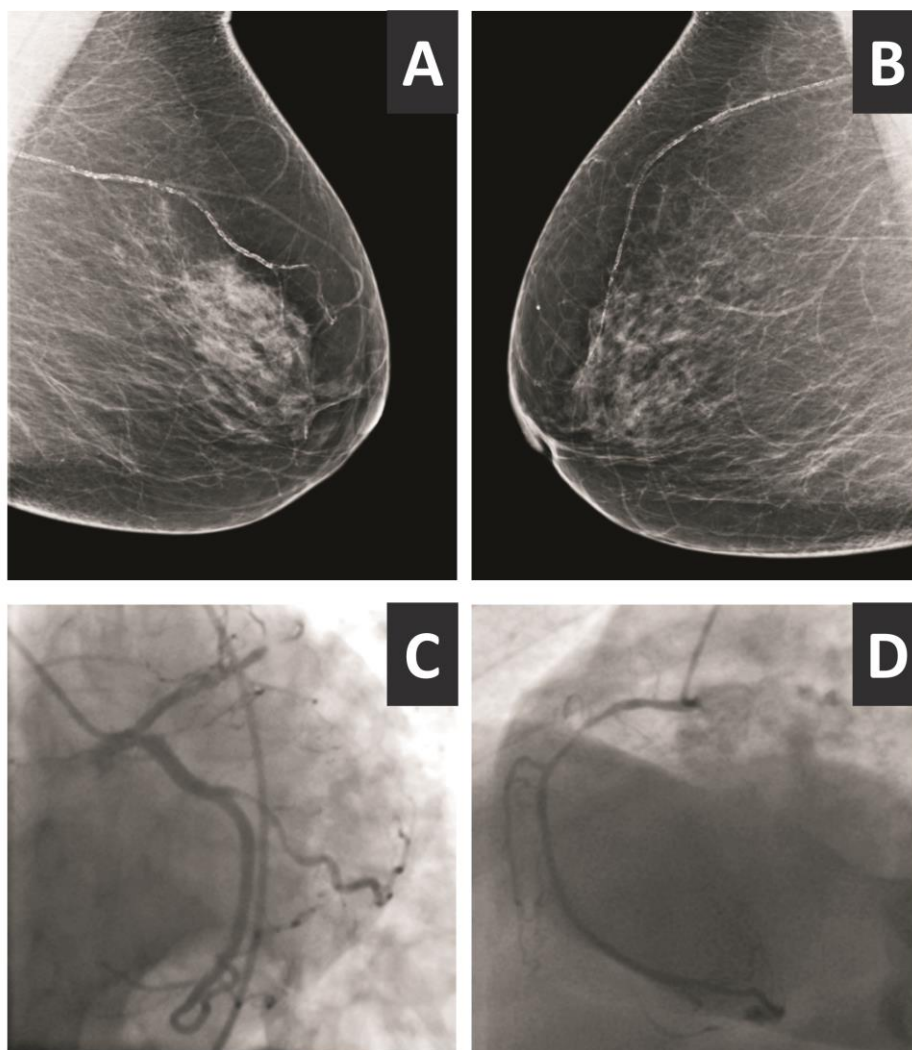
Slika 4. Korelacija arterijskih kalcifikacija dojki i stepena razvijenosti koronarne bolesti. Pacijentkinja T.D., 62 god., BAC=0, Syntax skor=0.

4A: leva dojka (mediolateralna projekcija); 4B: desna dojka (mediolaterateralna projekcija); 4C: glavno stablo (LM), prednja descendentna koronarna arterija (LAD), ostijalni segment cirkumfleksne arterije (Cx) (CRA projekcija); 4D; desna koronarna (RCA) (RAO-CRA projekcija).



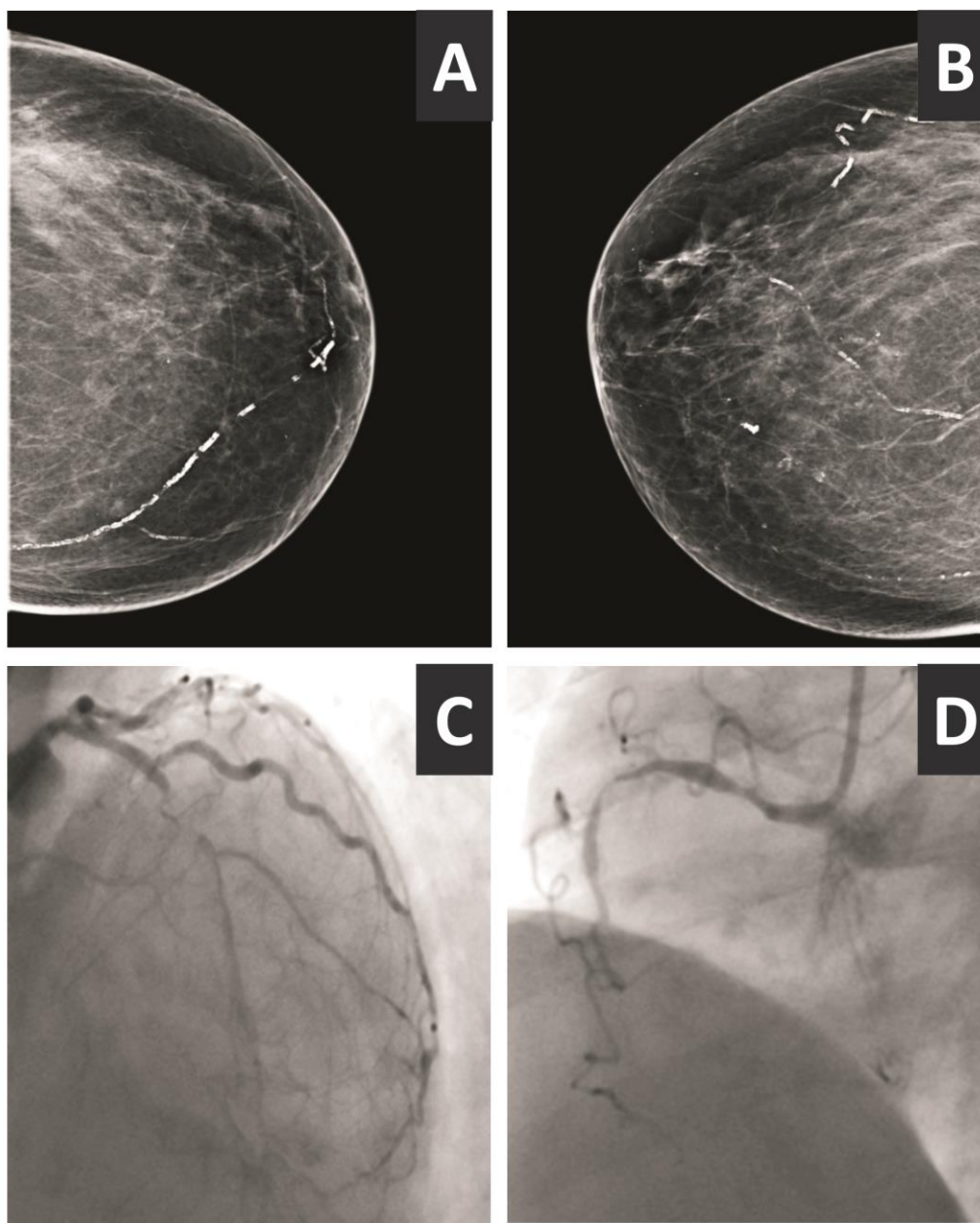
Slika 5. Korelacija arterijskih kalcifikacija dojki i stepena razvijenosti koronarne bolesti. Pacijentkinja R.S., 73 god., BAC=1, Syntax skor=11.

5A: leva dojka (mediolateralna projekcija); 5B: desna dojka (mediolateralna projekcija); 5C: glavno stablo (LM), prednja descendentna koronarna arterija (LAD), ostijalni segment cirkumfleksne arterije (Cx) (CRA projekcija); 5D: desna koronarna (RCA) (RAO-CRA projekcija).



Slika 6. Korelacija arterijskih kalcifikacija dojki i stepena razvijenosti koronarne bolesti. Pacijentkinja D.S., 65 god., BAC=2, Syntax skor=36.5.

6A: leva dojka (mediolateralna projekcija); 6B: desna dojka (mediolateralna projekcija); 6C: glavno stablo (LM), proksimalni segment prednje descendentne koronarne arterije (LAD), cirkumfleksna arterija (Cx) (CAU projekcija); 6D: desna koronarna arterija (RCA) (RAO-CRA projekcija).



Slika 7. Korelacija arterijskih kalcifikacija dojki i stepena razvijenosti koronarne bolesti. Pacijentkinja M.D., 68 god., BAC=3, Syntax skor=57.5.

7A: leva dojka (kraniokaudalna projekcija); 7B: desna dojka (kraniokaudalna projekcija); 7C: glavno stablo (LM), prednja descendentna koronarna arterija (LAD), ostijalni segment cirkumfleksne arterije (Cx) (RAO-CRA projekcija); 7D; desna koronarna (RCA) (RAO-CRA projekcija).

5. DISKUSIJA

Prosečna starost u ukupnoj studijskoj populaciji od 102 pacijentkinje iznosila je 62.97 god \pm 8.36 god. Pokazano je da je između odgovarajućih SYNTAX skor grupa postojala razlika u učestalosti pušača ili bivših pušača, hiperlipoproteinemije, kao razlika u distribuciji po BAC skoru. U ostalim kategorijskim obeležjima razlika u učestalosti nije pronađena. ANOVA testiranjem pokazano je da postoji razlika između SYNTAX skor grupa u starosti, nivoima glikemije, HbA1c, triglicerida, HDLc i fibrinogena u krvi. U ostalim kontinuiranim varijablama, nije bilo značajne razlike.

Multinomialnom logističkom regresijom dobijena su tri značajna prediktora i konstanta za ishod 22 < SYNTAX skor \geq 32 i ishod gde je SYNTAX skor > 32. Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC skor. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC skora za 1, oko 10 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi gde je 22 < SYNTAX score \geq 32, a čak 13 puta povećava šansa da pripadne grupi gde je SYNTAX score > 32. Prisustvo hiperlipoproteinemije povećava šansu nastanka pomenutih ishoda za oko 10 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, rizik ishoda sa 22 < SYNTAX score \geq 32 povećava 5 puta, a čak 8 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju SYNTAX score > 32.

Obzirom da je testiranjem pokazano da u posmatranim parametrima ne postoji razlika među grupama Syntax skora 22-32 i grupe sa Syntax skorom > 32, pacijentkinje su podeljene u 2 grupe, prvu grupu činile su pacijentkinje sa SYNTAX skorom \leq 22, druga grupa pacijentkinje sa SYNTAX skorom > 22. Multinomialnom (binomialnom) logističkom regresijom dobijena su tri značajna Syntax skor > 22. Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC za 1, oko 34.2 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi sa Syntax skorom > 22. Prisustvo hiperlipoproteinemije (definisane kao vrednost ukupnog holesterola > 5 mmol/l) povećava šansu nastanak pomenutog ishoda za oko 22.6 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, 2.5 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju Syntax skor > 22.

Za primenu kanoničke diskriminacione analize pacijentkinje su podeljene u dve grupe. Grupa pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 22 u odnosu na grupu sa SYNTAX skorom ≤ 22 imala je značajno češću pojavu hiperlipidemije, dijabetes melitusa, viših BAC skorova, a takođe je među njima bilo više pušača ili bivših pušača. U preostalim nominalnim obeležjima nije bilo razlike između pomenutih grupa pacijentkinja. U odnosu na grupu sa SYNTAX skorom ≤ 22 , pacijentkinje sa SYNTAX skorom > 22 , bile su značajno starije i imale su veće vrednosti za FBG, HbA1c, trigliceride i fibrinogen, dok su imale značajno niže vrednosti za HDLc. Između pomenutih grupa pacijentkinja, nije pronađena razlika u preostalim numeričkim obeležjima.

Prvom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 6 varijabli, čija je kanonička korelacija = 0.660 (Wilks' Lambda = 0.564; $\chi^2 = 55.554$; df = 5; p = 0.000) i tačnošću klasifikacije u grupi sa SYNTAX skor > 22 od 91.2%. Tačnost klasifikacije u grupi sa SYNTAX score ≤ 22 bila je 79.4%.

Drugom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 3 varijable, čija je kanonička korelacija = 0.581 (Wilks' Lambda = 0.663; $\chi^2 = 40.514$; df = 3; p = 0.000) i tačnošću klasifikacije u grupi sa SYNTAX skorom > 22 od 88.2%, dok je tačnost klasifikacije u grupi sa SYNTAX skorom ≤ 22 iznosila 64.7%.

Trećom kanoničkom diskriminacionom analizom dobijena je diskriminaciona funkcija sa 5 varijabli, čija je kanonička korelacija = 0.583 (Wilks' Lambda = 0.660; $\chi^2 = 40.563$; df = 5; p = 0.000) i tačnošću klasifikacije u grupi sa SYNTAX skorom > 22 od 91.2%. Tačnost klasifikacije u grupi sa SYNTAX skorom ≤ 22 iznosila je 64.7%.

ROC procedurom pokazano je da su Skorovi 1 (BASS skor) dobijeni na bazi kanoničke diskriminacione funkcije u prvoj analizi imali najbolje test karakteristike u detekciji SYNTAX skora > 22 , odnosno najveću senzitivnost, specifičnost, kao i pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost u odnosu na skorove 2 dobijene iz druge i skorove 3 dobijene iz treće diskriminacione analize. Međutim, analizom razlika u površini ispod krivih između pojedinih skorova, pronađena je značajna razlika samo između BASS skora i skora 3 (difference between areas = 0.0489; z = 0.064; p = 0.039). Nije bilo razlike u površini ispod krivih između BASS skora u odnosu na skor 2 (difference between areas = 0.0471; z = 1.692; p = 0.090), jednako kao i u površinama ispod

krivih između skorova 2 u odnosu na skorove 3 (difference between areas = 0.000173; z = 0.0425; p = 0.966).

Imajući u vidu gore pomenute rezultate formirali smo novu skalu nazvanu "The Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale (BACCADS)". Obzirom da su vrednosti regresionih koeficijenata BAC skale i CAD skora bliske sumacijom njihovih vrednosti BACCADS skor je računat. ROC procedura pokazala je veoma dobre test karakteristike u predikciji pacijenata sa Syntax skorom >22 za CAD skor, BAC skalu, i BACCADS skor

Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti u BASS studiji

Prosečna starost u populaciji od 102 pacijentkinje iznosila je 62.97 ± 8.36 godina. Prosečna starost pacijentkinja u grupi sa SYNTAX skorom ≤ 22 iznosila je 59.09 ± 7.92 godine, u grupi sa SYNTAX skorom 23-32 iznosila je 64.09 ± 6.58 , a u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom >32 bila je 62.97 ± 8.36 . Među ispitivanim grupama notirana je statistički značajna razlika u starosti među ispitivanim grupama (p=0.002). Starost kao standardni faktor rizika za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja potvrđen je u mnogim studijama (102). Takođe, studija koja je obuhvatila preko 8000 ispitanika pokazala je da u desetogodišnjem praćenju ispitanika osobe koje su imale bilo koji neželjeni kardiovaskularni događaj bile su statistički značajno starije (112). Akutni infarkt miokarda kao najteža forma ishemijske bolesti miokarda čće se javlja kod starije populacije, a godine života predstavljaju nezavisni faktor rizika za pojavu reinfarkta kod bolesnika hospitalizovanih i lečenih od AIM (113). Godine predstavljaju i nezavisni faktor rizika za lošiju ranu prognozu bolesnika sa STEMI lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Starost bolesnika predstavlja nezavisan prognostički faktor tj. da sa odmaklim dobom raste i rizik od lošeg ranog ishoda bolesnika lečenih pPCI-om (114, 115, 116). Studije koje su se bavile procenom rizika i neželjenih događaja nakon pPCI koristeći scoring sisteme (117, 118, 119, 120) daju značajni uticaj starosnoj dobi kao prediktoru lošijeg ranog ishoda, što se potvrdilo i u meta-analizi koja se bavila poređenjem navedenih studija (120). Sa druge strane analiza Teplitsky I. i sar., pokazala je da je pPCI kod pacijenata starijih od 90 godina povezana sa niskom smrtnošću kod klinički stabilnih bolesnika, dok klinički nestabilni bolesnici imaju dosta lošiju prognozu u šestomesečnom praćenju (120). Takođe, studija koja je uključila 102 bolesnika starijih od 75 godina ukazuje da je pPCI bezbedna i korisna metoda lečenja, koja doprinosi redukciji intrahospitalne i jednogodišnje smrtnosti ovih bolesnika (121).

Uloga hiperholesterolemije u nastanku kardiovaskularnih dokazana je u mnogim studijama. Sam uticaj holesterola u patogenzi ateroklerotske bolesti srca bio je kontraverzan do skora (122). Obzirom da nakon II Svetskog rata beleži se porast mortaliteta od hroničnih nezaraznih oboljenja počinje istraživanje faktora koji doprinose nastanku iste. Značaj serumskog holesterola u nastanku ishemijske bolesti srca dobio je na značajnu nakon velikih epidemioloških studija kao što su: Seven Country Study, the Ni-Hon-San study, the Nortwick Park Study, nešto novija The Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) (123, 124, 125, 126). Dalja ispitivanja usmerena su na zanačaj pojednih frakcija holesterola u nastanku aterosklerotske bolesti srca gde je pokazana veza između lipoproteina male gustine (LDL) i lipoproteina veoma male gustine (VLDL) (127). Uloga lipoproteina velike gustine (HDL) kao protektivnog faktora u nastanku ishemijske bolesti srca takođe je pokazana (128). Imajući u vidu ovakve rezultate pokušano je sa primenom lekova koji smanjuju nivoove serumskih holesterola kao i dijetom koja sardži male količnine zasićenih masnih kiselina. Prve studije intervencije pokazale su da primenom statina dolazi do sniženja neželjenih koronarnih događaja ali da nema redukcije ukupnog mortaliteta, kao i to da postoji tendencija porasta nekardiovaskularnih uzroka smrti. Međutim, nove studije koje su ispitivale uticaj inhibitora HMG koenzima A reduktaze pokazale su smanjenje neželjenog kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod visokorizičnih i pacijenata sa niskim nivom rizika za nastanak kardiovaskularnih neželjenih događaja. Mnogo češće u upotrebi je je izraz dislipidemija koji pokazuje da postoje niski nivoi HDL uz postojanje normalnih vrednosti ukupnog holesterola. Naša studija je pokazala da je učestalost dislipidemije i hiperlipidemije veća u grupi bolesnica sa višim vrednostima SYNTAX skora u odnosu na bolesnice sa SYNTAX skorom <22, što pokazuje da bolesnici sa neregulisanim lipidnim statusom imaju ozbiljniju koronarnu bolest.

Konsumacija cigareta kao najznačajniji promenljivi faktor rizika za razvoj koronarne arterijske bolesti je naznačajniji uzrok smrti koji je moguće prevenirati u USA (129). Procenat pušača u USA oko 25% populacije (130), a uzimanje cigareta je sve češće kod adolescenata i mladih (131). Iako su prepoznati neželjeni efekti pušenja, očekivano je da će doći do smanjenja broja pušača, negde oko 1 bilion osoba u svetu su pušači (132). Pokazano je da čak i nepušači koji su izloženi duvanskom dimu (tzv. pasivna ekspozicija) imaju povišen rizik za koronarnu bolest (133, 134). Studije iz 1950-tih godina pokazale su jaku vezu između pušenja i koronarne bolesti srca. Narednih 40 godina prospektivne studije jasno su dokumentovale efekte pušenja na rizik za

koronarnu bolest. Pokazano je da pušači koju konzumiraju 20 i više cigareta dnevno imaju dva do tri puta veći rizik za koronarnu arterijsku bolest; čak pokazano je da ovi efekti pušenja javljaju se u dozno zavisnom maniru (135). Takođe pušačke navike u sadejstvu sa primenom oralnih kontraceptivnih sredstava svrstava mlade žene u osobe sa visokim relativnim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Pušenje na dozno zavisni način povećava i rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara (136). Pušenje pojačava proces aterotromboze na nekoliko načina. Ubrzavanje procesa ateroskleroze, nastaje kod osoba koje dugo godina puše, ubrzavanjem oksidacije LDL, snižavanjem koncentracije HDL (137, 138). Pušenje takođe smanjuje endotelom indukovanu vazodilataciju (139, 140), povećava nivo inflamatornih suspcstanci CRP, ICAM-1, fibrinogen (141, 142), uzrokuje spontanu agregaciju trombocita (143), povećava monocitnu adheziju za endotelne ćelije (144). Rezultati naše studije u skladu sa prethodnim istrživanjem, obzirom da oni potvrđuju da kod pušača značajno je proširenija i teža koronarna bolest. Prestanak pušenja je najvažniji preventivni postupak, jer prestankom pušenja smanjuje se rizik za prvi akutni infarkt miokada za oko 65% (144). Iako prestanak pušenja smanjuje rizik za neželjeni kardiovaskularni događaj, rizik za nastanak karcionoma pluća, hroničnu opstruktivnu bolest pluća i druge bolesti perzistira po prestanku pušenja čitavu dekadu, te je primarna prevencija najvažnija.

Ova studija je pokazala da u grupama pacijenktinja sa SYNTAX skorom >22 (23-32, 33 i više) pacijenktinje su imale značajno lošiju glikoregulaciju (više vrednosti glikemije našte, HbA1C), triglicerida, HDL_c i fibrinogena u krvi.

Poznato je da $\frac{3}{4}$ smrti obolelih od diabetes mellitusa posledica su ishemijske bolesti srca (145). Takođe istraživanja pokazuju da oboleli od diabetes mellitusa imaju povećan broj komplikacija ateroskleroze kako tokom primarne prevencije tako i nakon PCI procedure (146). Poznato je da diabetes mellitus povećava rizik za neželjeni kardiovaskularni događaj za 3-5 puta (147) sa većim rizikom kod osoba ženskog pola obolelih od diabetesa (148). Rizik za nastanak neželjenog kardiovaskularnog događaja kod premenopauznih žena obolelih od diabetes mellitusa identičan je kao kod nedijabetičnih muškaraca, što znači da diabetes poništava protektivnu ulogu ženskog pola u nastanku ishemijske bolesti miokarda (149). Hiperglikemija je povezana sa mikorvaskularnim oštećenjima, a insulinska rezistencija je nazavisni faktor u akceleraciji ateroskleroze (150). Insulinska rezistencija, hiperglikemija, hiperinsulinemija povezane su

hipertriglicidemijom, niskim nivoom HDL holesterola, te predominacijom LDL holesterola, a protrombotsko stanje se pojačava povišenjem nivoa fibrinogena (151-153). Imajući u vidu navedene patofiziološke abnormalnosti povezane sa dijabetesom i epidemiološke studije koje su pokazale neželjene efekte hiperglikemije, nekoliko kliničkih studija pokazalo je efekte glikoregulacije na kardiovaskularni rizik. The Diabetes Complications and Control Trial striktno kontrole glikemije kod insulin-zavisnih pacijenata pokazao je benefite ovakve glikoregulacije na mikrovaskularne end pointe ali bez značajnih efekata na koronarne događaje (154). Slične rezultate dala je i UKPDS studija (155).

Rezultati naše studije pokazuju da je veći broj dijabetičara (5 u grupi sa najnižim SYNTAX skorom, a po 13 u preostale dve grupe sa višim SYNTAX skorom) a razlika je pokazala trend ka statističkoj značajnosti ($p=0.052$), tako da je možemo reći da smo potvrdili literaturne podatke o dijabetesu kao nezavisnom faktoru rizika za neželjene kardiovaskularne događaje koji koreliraju linearno sa višim vrednostima SYNTAX skora.

Prosečna glikemija naše u ispitivanoj populaciji izmnosila je 6.97 ± 2.87 mmol/l. Notirana je statistički značajna razlika u vrednostima glikemije naše među ispitivanim grupama, naime u grupi pacijentkinja sa najvišim vrednostima SYNTAX skora bile su i najviše prosečne vrednosti glikemije 7.65 vs 7.49 vs 5.77 ($p=0.010$). Nivoi glikemije naše kod hospitalizovanih pacijenata utiču na ishod i kod pacijenata sa diabetesom i kod nedijabetičara (156, 157, 158). Glikemija naše je nezavisni prediktor kratkoročnog mortaliteta bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (159). Hiperglikemija pri prijemu bolesnika u bolnicu, takođe poznata kao stres hiperglikemija, povezana je sa višim mortalitetom od akutnog koronarnog sindroma, nezavisno od dijabetesnog statusa (160, 161, 162). Visok nivo glukoze na prijemu koji je čest nalaz kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, povezan je sa kardiovaskularnim komplikacijama i mortalitetom (159, 163-166). Mehanizam oštećenja uzrokovan hiperglikemijom naše nije u potpunosti razjašnjen ali postojeće teorije pokazuju: endotelnu disfunkciju (163, 167, 168), oksidativni stress i produkciju reaktivnih kiseoničnih formi (ROS) (165, 167), viši nivo slobodnih masnih kiselina i oksidovanog LDL, povišena citokinska aktivacija i inflamatorni odgovor (163, 165, 169, 170), povišena simpatička aktivnost i krvni pritisak (170), povišena trombocitna aktivacija (171) i konačno visok rizik za trombotične događaje (169, 172). Navedene studije u skladu sa

rezultatima ovog istraživanja gde glikemija našte korelira sa stepenom razvijenosti koronarne bolesti.

Vrednosti HbA1C bile su značajno više u grupama pacijentkinja sa SYNTAX skorom >22 ($p=0.015$). Prosečne vrednosti HbA1C u grupi sa SYNTAX skorom <22 bila je 5.63 ± 0.71 , u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom 23-32 bila je 6.42 ± 1.43 , a u grupi sa SYNTAX skorom >32 je 6.44 ± 1.53 . U ispitivanoj populaciji HbA1C prosečno je iznosio 6.16 ± 1.32 . HbA1C je daleko prihvaćeni marker procene adekvatne dugotrajne glikoregulacije kod bolesnika sa dijabetesom i povišene vrednosti HbA1C koreliraju sa povećanim rizikom za dalja mikro i markovaskularna oštećenja ovih bolesnika (173, 174). Studije ukazuju da optimalna glikoregulacija (definisana kao vrednost HbA1C $\leq 7\%$) rezultuju nižom incidencom mikrovaskularnih komplikacija i u tipu I i u tipu II dijabetesa (175). Skorašnje studije ukazuju da su povišene vrednosti HbA1C u korelaciji sa kardiovaskularnim oboljenjima i kardiovaskularnim mortalitetom kod nedijabetesnih pacijenata (176). Gaffari et al., su pokazali da pacijenti sa višim vrednostima HbA1C koji ne boluju od diabetesa imaju značajno češće višesudovnu koronarnu bolest. Pokazano je da vrednosti HbA1C >5.8% povećava dva puta šansu za postojanje trosudovne koronarne bolesti kod pacijenata koji ne boluju od diabetesa (177). Kohortna studija koja je analizirala pacijente bez diabetes mellitusa koji su upućeni na hiruršku revaskularizaciju miokarda pokazala je da opsežnost koronarne bolesti korelira sa stepenom povećanja HbA1C (178). Ikeda et al., u svom istraživanju potvrdili su da je vrednost HbA1C povezana sa kompleksnošću koronarnih lezija. Ova korelacija primećena i kod odraslih nedijabetičara (179). Pokazano je da nivoi HbA1C koreliraju sa Gensini skorom kod mladih osoba sa koronarnom bolešću (<40 godina) i kod dijabetičara i kod nedijabetičara (180). Pokazano je da je HbA1C mnogo senzitivniji i specifičniji u dijagnozi diabetesa nego vrednost glikemije pri prijemu (181). Progresija koronarne arterijske bolesti je hronični proces, te je HbA1C senzitivniji marker u predikaciji napredovanja koronarne bolesti od disglukemije (156). Takođe, ova studija je pokazala korelaciju vrednosti HbA1C sa ozbiljnošću koronarne bolesti sa sličnim stepenom korelacije koji imaju inflamatorni biomarkeri i holesterol (156).

Naša studija je pokazala da postoji korelacija u vrednosti HbA1C i ozbiljnosti koronarne bolesti izražene SYNTAX skorom. Naime, prosečne vrednosti HbA1C u grupi sa SYNTAX skorom <22 bila je 5.63 ± 0.71 , u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom 23-32 bila je 6.42 ± 1.43 , a u grupi sa

SYNTAX skorom >32 je 6.44 ± 1.53 ., navedena razlika je statistički značajna ($p=0.015$). Ovakvi rezultati u skladu su sa rezultatima Dutta et al., koji su pokazali da vrednosti HbA1C koreliraju sa SYNTAX skor pogrupsama bolesnika (<23 , $23-32$, >32) gde su prosečne vrednosti HbA1C bile 4.9 ± 0.4 , 5.7 ± 0.3 , 6.0 ± 0.92 . Naime, ova studija je pokazala da vrednost HbA1C $> 5.1\%$ je nezavisni prediktor za SYNTAX skor > 22 kod nedijabetičara. Studija Garg et al. je pokazala visko statistički značajnu korelaciju u vrednostima HbA1C i ozbiljnosti koronarne bolesti (182).

Ovo se može objasniti činjenicom da hronična hiperglikemija ima nepovoljan uticaj na inflamaciju, povredu ćelije, apoptozu, ishemijski metabolizam miokarda, endotelijanu funkciju, koagulacionu kaskadu i agregaciju trombocita (160, 183-185).

U ovom istraživanju nađena je statistički značajna razlika u vrednosti fibrinogena kao markera hronične inflamacije, pri čemu su vrednosti fibrinogena bile najviše u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom >32 5.06 ± 0.99 g/l, dok je najniža vrednost fibrinogena bila u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom ≤ 22 4.27 ± 0.78 g/l a navedena razlika je statistički značajna ($p=0.002$). Vrednosti CRP nisu se statistički značajno razlikovale među posmatranim bolesnicama.

Plazma fibrinogen utiče značajno na agregaciju trombocita, viskoznost krvi, interreakcijom sa plazminogenom i u kombinaciji sa trombinom učestvuje u završnoj fazi koagulacionog procesa (186). Koncentracija fibrinogena u pozitivnoj je korelaciji sa starošću, gojaznošću, dijabetesom, novoom lipoproteina male gustine, a u recipročnoj korelaciji sa nivoom lipoproteina velike gustine, konzumacijom alkohola, fizičkom aktivnošću (187, 188). Imajući u vii ovakvu korelaciju fibrinogen postaje prvi "novi" faktor rizika koji je evaluiran u epidemiološkim studijama. Rani izveštaji iz Gothenburg (189), Nortwick Park (190) i Framingham (191) studije, su pokazali snažnu vezu između fibrinogena i budućeg neželjenog kardiovaskularnog događaja. Ovo je potvrđeno u nekoliko prospektivnih studija (192-199), a meta analizom pokazano je da relativni rizik za budući neželjeni kardiovaskularni događaj 1.8 puta veći kod osoba sa vrednostima fibrinogena u gornjoj tercili bazne koncentracije fibrinogena (199). Veći rizik pokazan je za osobe ženskog pola naročito ako se kao priručeni faktor javlja hormonska terapija (200). Rezultati ovih istraživanja su u pozitivnoj korelaciji sa ovom studijom koja ukazuje su najviše bazne vrednosti fibrinogena u grupi bolesnica sa SYNTAX skorom >32 , što se može objasniti gore pomenutim patofiziološkim mehanizmima. Sa druge strane kada se fibrinogen posmatra kao faktor rizika mora se voditi računa o sledećem: a) različitim laboratorijskim

tehnikama pri određivanju koncentracije fibrinogena; b) širokom individualnim varijacijama koncentracije fibrinogena tokom vremena; c) pušenje i terapija hormonskim preparatima estrogena imaju suprotan efekat na nivo fibrinogena pa se mora biti obazriv pri tumačenju koncentracije fibrinogena kod ove subpopulacije bolesnica; d) genetski determinisane varijacije u koncentraciji fibrinogena (201-203). Prestanak pušenja, gubitak u telesnoj masi, pojačana fizička aktivnost mogu dovesti do smanjenja nivoa fibrinogena.

Vrednosti HDL holesterola bile su značajno više u grupi pacijentkinja sa najnižim vrednostima SYNTAX skora (SYNTAX skor ≤ 22) $1.24 \pm 0.26 \text{ mmol/l}$ vs. $1.10 \pm 0.30 \text{ mmol/l}$ vs. $1.07 \pm 0.23 \text{ mmol/l}$ ($p=0.018$). Vrednosti LDL i ukupnog holesterola nisu se statistički značajno razlikovale među ispitivanim grupama. Naime, rezultati naše studije su u korelaciji sa dve velike studije intervencije koje su analizirane u izveštaju Boden et al. (204) gde je pokazano da odgovarajućom terapijom dolazi do porasta HDL holesterola za 6% uz redukciju ukupnog holesterola i triglicerida za 4% i 31%, što je dovelo do redukcije za 22% u kompozitnom endpointu (fatalni i nefatalni akutni infarkt miokarda). Takođe, pokazano je da porast HDL holesterola za 1% redukuje za 3% smrtnost od akutnog infarkta miokarda.

Vrednosti triglicerida bile su najviše u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom 23-32 $2.22 \pm 1.68 \text{ mmol/l}$, dok je u grupi bolesnica sa SYNTAX skorom > 32 vrednost triglicerida bila $1.91 \pm 0.95 \text{ mmol/l}$, a pacijentkinje sa najnižim vrednostima SYNTAX skora ≤ 22 imale su prosečne vrednosti triglicerida $1.45 \pm 0.62 \text{ mmol/l}$ ($p=0.025$). Nivo triglicerida korelira sa povišenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih neželjenih događaja (205).

Vaskularne kalcifikacije dojki i koronarna bolest

Naša studija je pokazala da u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom ≤ 22 najviše pacijentkinja je imalo BAC skor 0, njih 26, BAC skor 1 imalo je 6 pacijentkinja, BAC skor 2 njih 2, a nijedna pacijentkinja nije imala BAC skor 3. Sa druge strane u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom 23-32 najviše bolesnica je imalo BAC skor 1 njih 21, njih 5 BAC skor 0 i 3, a tri bolesnica BAC skor 2. Pacijentkinje sa najvišim vrednostima SYNTAX skora >32 12 njih je imalo BAC skor 1, njih 9 BAC skor 2, 7 pacijentkinja BAC skor 3, a samo 6 BAC skor 0. Među ispitivanim grupama notirana je visoko statistička značajna razlika u distribuciji BAC skora, tako da su pacijentkinje sa najvišim vrednostima SYNTAX skora imale i najviše vrednosti BAC skora po Likertu ($p < 0.001$), što govori o značajnoj korelaciji između arterijskih kalcifikacija dojke i težine koronarne bolesti. Ovakvi rezultati u skladu su sa rezultatima drugih autora.

Studija koja je uključila 300 žena starih 47-65 godina pratila je korelaciju arterijskih kalcifikacija dojke i prisustva konvencionalnih faktora rizika životnog stila za kardiovaskularne bolesti kao što su: visok BMI, oralni kontraceptivi ili hormonska supstituciona terapija, pušenje i konzumacija alkohola. Rezultati ove studije pokazuju da prisustvo BAC korelira sa starošću pacijentkinja, višim BMI, pušenjem, konzumacijom alkohola i korišćenjem oralnih kontraceptiva (206). Više različitih studija bavilo se odnosom BAC sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti pre svega za koronarnu bolest. Rezultati ovih istraživanja ukazuju na povezanost BAC sa hipertenzijom, diabetesom i hiperlipoproteinemijom kao značajnih faktorima rizika za ishemijsku bolest miokarda (207-211). Baum et al., ukazuju a postojanje BAC na mamografiji može biti znak za koegzistenciju sa dijabetesom (208). Neki autori dovode u vezu postojanje BAC sa aterosklerotskim promenama na karotidnim krvnim sudovima i femoralnim arterijama regrutujući na taj način BAC za markera sistemske vaskularne ateroskleroze (212). Imajući u vidu različit patogenetski mehanizam nastanka BAC (još uvek neovoljno razjašnjen) i aterokslertskog plaka neki autori nisu pokazali korelaciju BAC i konvencionalnih faktora rizika za ishemijsku bolest srca (213-216). Almeida et al., koji su posmatrali 197 postmenopauzних žena nisu našli značajnu povezanost BAC i hipertenzije, dijabetesa, postojanja prethodnog šloga i akutnog koronarnog sindroma kao ni sa pušenjem i visokim BMI (217). U nekim studijama nije opisana ni značajna povezanost BAC sa navikama i životnim stilom pacijentkinja kao što su: gojaznost, pušenje, upotreba alkohola i oralnih kontraceptivnih sredstava (218). Ovako

nekonzistentni rezultati mogu se tumačiti različitim brojem pacijentkinja uključenih u ispitivanje, različitim životnim dobom ispitanica u studijama, kao i time da BAC nije imao standardizovan način kvantifikacije u ovim istraživanjima.

Postoje istraživanja koja su pratila odnos BAC i metaboličkog sindroma kod postmenopauzalnih pacijentkinja (219). Poznato je da je metabolički sindrom povezan sa proinflatornim i protrombotičkim stanjem (220) i povećanom incidencom koronarne bolesti (221). Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je korelacija između BAC i metaboličkog sindroma kod postmenopauzalnih bolesnica zavisna od starosne dobi. Naime sa starenjem povećava se incidencija BAC i korelacija sa metaboličkim sindromom je veća. Pored pomenutih studija koje su se bavile odnosom BAC sa tradicionalnim faktorima rizika za ishemijsku bolest srca, neki autori pokazuju korelaciju BAC sa visokim vrednostim CRP i homocisteina kao novih markera za ishemijsku bolest srca (222).

Karotidni intima-medija kompleks tj. debljina intimo-medijalnog kompleksa je rani marker aterosklerotske bolesti. Studije dva nezavisna autora povezuju debljinu intimo-medijalnog kompleksa sa BAC nezavisno od godina, reproduktivnih faktora (broj porođaja i dužine menopauze) i kardiovaskularnih faktora rizika: dijabetesa, sistolnog krvnog pritiska, glikemije našte, triglicerida (223, 224).

Rezultati prethodno opisanih studija uglavnom ukazuju da arterijske kalcifikacije u dojnama koreliraju sa ušestalosti hipertenzije, dijabetes mellitusa, pušenjem, fizičkom neaktivnošću, godinama, hiperholesterolemijom kao standardnim faktorima rizika ali i sa hiperhomocisteinemijom, povećanim intima-medija odnosom, povišenim vrednostima hs-CRP kao novih faktora rizika za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ovi rezultati ukazuju na potrebu preventivnog delovanja kod pacijentkinja sa vaskularnim kalcifikacijama u dojnama i nekim od pomenutih faktora rizika. Sa ovakvim rezultatima u skladu je i ova studija koja je pokazala i kvantitativno odnos faktora rizika za nastanak ishemijske bolesti miokarda i opsežnosti vaskularnih kalcifikacija u dojnama ispitanica.

Pored povezanosti vaskularnih kalcifikacija u dojčkama sa faktorima rizika za nastanak koronarne bolesti rezultati ove studije ukazuju da opsežnost vaskularnih kalcifikacija dojki izražena Likertovom skalom je u korelaciji sa težinom koronarne bolesti izražene SYNTAX skorom.

Studije povezanosti BAC i koronarne bolesti u literaturi se pojavljuju ranih 2000-tih godina. Henkin et al. ispitivali su povezanosti vaskularnih kalcifikacija dojki i koronarne arterijske bolesti. U studiju je uključeno 319 ispitanica koje su podeljene u dve grupe zavisno od nalaza koronarne angiografije: na grupu sa značajnim suženjima na koronarnim krvnim sudovima i grupu sa normalnim angiografskim nalazom. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je BAC u značajnoj korelaciji sa faktorima rizika za ishemijsku bolest srca kao što su hipertenzija, godine i dijabetes mellitus, a nije nađena korelacija BAC kod pacijenata sa značajnim suženjima koronarnih krvnih sudova na angiografiji (224). Rezultati ove studije nisu u skladu sa prethodim studijama koje su pokazale značajnu korelaciju BAC sa istorijom koronarne bolesti srca (225,226). Ova studija imala je nekoliko ograničenja koja su doprinela ovakvim rezultatima: svi pacijenti sa suženjem koronarnih krvnih sudova manjim od 50% lumen dijametra su svrstavani u grupu sa normalnim koronarografskim nalazom, iako su možda imali aterosklerotiske promene (nije rađen intrakoronarni ultrazvuk niti FFR (functional flow reserve) radi procene hemodinamskih značajnosti lezija). Mamografija nije rađena digitalnim mamografom koji je senzitivniji u prikazivanju vaskularnih kalcifikacija dojki.

Velika kohortna studija iz 2004.godine uključila je 12.761 ženu koje u u periodu od 5 godina uradile skrining mamografiju i bile su praćene retrospektivno prosečno 24.8 godina u smislu pojave nekog događaja od interesa (227). Rezultati studije pokazuju da je incidenca BAC oko 3% tj. BAC je registrovan kod 424 ispitanice. On je bio nezavisno povezan i u pozitivnoj korelaciji sa starošću, većim brojem trudnoća i dijabetesom a u obrnunoj korelaciji sa nivoom obrazovanja i pušenjem. Nakon prilagođavanja grupa u odnosu na starost, nivo obrazovanja, rasu, pušenje, konzumiranje alkohola, BMI, vrednosti holesterola, hipertenziju, dijabetes, porodičnu anamnezu o akutnom infarktu miokarda, hormonsku supsticionu terapiju, vaskularne kalcifikacije dojki povezane su sa 1.32 puta većim rizikom za koronarnu arterijsku bolest, 1.41 puta većim rizikom za ishemijski cerebrovaskularni insult, 1.52 puta većim rizikom za nastanak srčane insuficijencije. Rezultati ove studije nisu pokazali korelaciju BAC sa

hemoragijskim cerebrovaskularnim insultom i tranzitornim ishemijskim atakom. Zanimljivo je da rezultati pokazuju inverznu korelaciju BAC i pušenja. Ovakav odnos dobijen je u još nekim studijama (228). Zanimljivo je da rezultati ove studije ukazuju na pozitivnu korelaciju BAC i razvoja klinički manifestne srčane insuficijencije što se može objasniti time da ateroskleroza i potencijalne vaskularne kalcifikacije (pretežno u aorti), smanjuju vaskularnu komplijansu i povećavaju pritisak koji je potrebno savladati (afterload) te dolazi do hipertrofije leve komore i srčane slabosti (229). Međutim, u ovoj kohorti ispitanica nije merena vaskularna komplijansa ni dimenzije leve komore ultrazvučno.

Oliveira et al., u svojoj studiji slučaja i kontrole pokazao je značajnu korelaciju među vaskularnim kalcifikacijama u dojka i koronarne arterijske bolesti dokazane angiografijom ili postojanjem akutnog infarkta miokarda unutar godinu dana. U ovoj studiji odds ratio za nastanak koronarne bolesti kod pacijentkinja sa vaskularnim kalcifikacijama dojki 3.56 (CI 1.40-9.08) Tako rezultati drugih ispitivanja pokazuju da čak 16-31% žena sa koronarnom bolesti imaju vaskularne kalcifikacije dojke (230-236).

Međutim, literaturni podaci pojedinih istraživanja govore suprotno. Penugonda et al. (237), u studiji koja je uključila 94 bolesnice kojima je potvrđena koronarna bolest stress testom ili angiografski. Rezultati ove studije ukazuju da vaskularne kalcifikacije dojki nisu u korelaciji sa faktorima rizika za nastanak neželjenog kardiovaskularnog događaja kao što su: hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija, hronična bubrežna slabost, pušenje, hormonska substituciona terapija. Nije uočena ni značajna korelacija u učestalosti BAC i suženja koronarnih krvnih sudova sa stenozom >50% lumen dijametra. Pacijentkinje koje nisu imale BAC paradoksalo imale su značajno veću incidencu miokardnih revaskularizacija i veću incidencu infarkta miokarda. Ova studija je imala nekoliko ograničenja koja su uticala na ovakve zaključke: mali broj bolesnica koje su uključene u studiju i sve bolesnice su bile indikovane za koronarografiju te stoga su spadale u pacijentkinje sa srednjim i viskim rizikom za koronarnu bolest. Korišćenje BAC u skriningu asimptomatskih bolesnica nije rađeno kao ni dugoročno praćenje ovih bolesnica koje je neophodno u cilju registrovanja neželjenog kardiovaskularnog događaja.

Mogućnost korišćenja vaskularnih kalcifikacija dojki kao alata za rano predviđanje koronarne bolesti istražen je u studiji Schantz et al. (238) koju su u 5-godišnjem praćenju pokazano da 20.8% žena koje su bile BAC pozitivne razvile su koronarnu arterijsku bolest u odnosu na 5.4% bolesnica koje su BAC negativne ($p < 0.001$). Pacijentkinje koje nisu imale ishemijsku bolest miokarda na početku studije, a BAC pozitivne su razvile su značajno češće koronarnu arterijsku bolest i šlog u odnosu na pacijentkinje koje su BAC negativne (6.3% vs. 2.3% $p < 0.003$ za koronarnu bolest, 58.3% vs 13.3%, $p < 0.001$ za šlog). Ovakvi rezultati su se potvrdili i nakon prilagođavanja grupa po godinama života. Obzirom na dizajn ove studije i njen prospektivni karakter možemo reći da ovako postavljena studija daje najsigurnije podatke da li je određeni parameter faktor rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti. U ovoj studiji analizirana je i korelacija u razvoju periferne arterijske bolesti kod pacijentkinja koje su bile BAC pozitivne u odnosu na BAC negativne pacijentkinje, a rezultati ukazuju na trend ka statističkoj značajnosti ($p = 0.056$) što se može objasniti relativno malom pojavom događaja od interesa (periferne vaskularne bolesti). Međutim notirana je velika razlika u pojavi ishemijskog cerebrovaskularnog insulta kod BAC pozitivnih pacijentkinja u odnosu na BAC negativne kontrole (58.3% vs 13.3%), što zahteva dodatna istraživanja. Ipak i ova studija imala je svoja ograničenja: nepoznat uzrok smrti za određeni broj bolesnica, učešće jedino ispitanica bele rase.

Tokom prošle decenije pomenute studije ispitivale su povezanost aterijskih kalcifikacija dojki i koronarne bolesti. Rafieh et al., objavili su rezultate meta-analize koja se bavila korelacijom između koronarne bolesti verifikovane angiografijom i vaskularnih kalcifikacija dojki (95). U meta-analizu je uključeno 5 studija sa ukupno 927 pacijentkinja. Rezultati ove meta-analize pokazuju da pacijentkinje koje imaju BAC opisan na rutinskoj mamografiji imaju 1.59 puta rizik za postojanje koronarne bolesti srca. Ovi rezultati ukazuju da postojanje BAC na mamografiji može poslužiti kao marker za koronarnu arterijsku bolest kod žena. Ova meta-analiza je potvrdila povezanost BAC sa standardnim faktorima rizika za koronarnu bolest (dijabetes, hipertenzija i drugi) (239-242). Čak prisustvo BAC je povazano sa povećanim rizikom od kardiovaskularne smrti (239, 240). Višegodišnje praćenje bolesnica u holandskom projektu za prevenciju karcinoma dojke (239) pokazalo je da pacijentkinje sa BAC imaju za 29% veći mortalitet u odnosu na žene kod kojih BAC nije nađena na mamografiji. Tokom proteklog perioda samo 6 studija je koreliralo BAC sa angiografski potvrđenom koronarnom bolešću, od tih 6 pet njih je uključeno u ovu meta-analizu (242, 91, 94, 243, 244, 245). Tri istraživanja su

pokazala korelaciju između BAC i koronarne bolesti (242, 91, 243). Moshayed et al. (242) uradili su retrospektivnu analizu 182 ispitanice i pokazali korelaciju između BAC i koronarne bolesti kada je prisutan dijabetes mellitus. Topal et al. (91) poredili su učestalost BAC i ozbiljnosti koronarne bolesti koristeći dva scoring sistema. BAC je pokazao značajnu povezanost samo sa jednim scoring sistemom. Samo jedna od 5 studija je pokazala značajnu povezanost BAC i koronarne arterijske bolesti (243). Ipak, iako se rezultati ove meta-analize slažu sa rezultatima naše studije postojalo je par ograničenja ove meta-analize: dve studije u meta-analizi (242, 243) su retrospektivne prirode i nisu uključili konsekutivne bolesnike; samo visoko-rizične grupe bolesnica bile su selektovane za koronarografiju a mamografija im je rađena naknadno. Ali najveći nedostatak ove meta-analize bio je mali broj studija koja je poredila BAC i koronarnu bolest potvrđenu koronarnografijom, kakav dizajn upravo ima naša studija.

Studija preseka Bae MJ et al., bavila se povezanošću vaskularnih kalcifikacija dojki, metaboličkog sindroma i desetogodišnjeg rizika za koronarnu bolest miokarda (246). Uključeno je 101 bolesnica sa BAC i 101 bolesnica bez BAC u momentu uključivanja u studiju, a posmatrane grupe match-ovane su po godinama. Metabolički sindrom i dijabetes ($p < 0.05$) observirani su češće u grupi bolesnica sa BAC nego u BAC negativnoj grupi, a desetogodišnji rizik za nastanak koronarne bolesti srca bio je viši u BAC pozitivnoj nego u BAC negativnoj grupi ($p = 0.007$) kod pacijentkinja starijih od 40 godina, čak šta više izraženije vaskularne kalcifikacije dojki povećavale su desetogodišnji rizik za ishemijsku bolest srca, što je u skladu sa BASS studijom, gde najviši BAC skor korelira sa najvišim vrednostima SYNTAX skora.

Sve do sada opisane studije ispitivale su povezanost BAC sa faktorima rizika sa ishemijsku bolest miokarda, zatim povezanost sa samom ishemijskom bolešću miokarda ali kod bolesnica bele rase. Newallo et al., objavili su istraživanje koje se bavilo korelacijom vaskularnih kalcifikacija u dojkama i koronarnom bolešću kod Afro-Američkih bolesnica. U istraživanje je uključeno 204 žene a u 20.6% ispitanica registrovan je BAC. BAC u ovoj studiji značajno je korelirao sa kalcijumskim skorom, aterokslertoskim neravninama i suženjima koronarnih krvnih sudova detektovanih na CT angiografiji koronarnih krvnih sudova. Jedna velika epidemiološka studija pokazala je da je učestalost BAC najviša kod žena hispano rase, zatim afroamerikanki zatim bele rase, a najniža kod azijatkinja, a kada su analizirane žene mlađe ≤ 65 godina afroamerikanke su imale značajno veću učestalost BAC nego žene bele rase (247). Woodard et

al. ukazuju čak na moguću drugačiju vezu između procesa ateroskleroze u različitim vaskularnim departmantima kod različitih rasa (248).

U našoj studiji dobijena su tri značajna prediktora (Tabela 10) za ishod $22 < \text{SYNTAX skor} \geq 32$ i ishod gde je $\text{SYNTAX skor} > 32$. Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC skor. Rezultati ove studije pokazuju da su hiperlipoproteinemija, vaskularne kalcifikacije dojki izražene BAC skorom i fibrinogen značajni prediktori ishemijske bolesti srca. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC skora za 1, oko 10 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi gde je $22 < \text{SYNTAX skor} \geq 32$, a čak 13 puta povećava šansa da pripadne grupi gde je $\text{SYNTAX skor} > 32$. Prisustvo hiperlipoproteinemije povećava šansu nastanka pomenutih ishoda za oko 10 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, rizik ishoda sa $22 < \text{SYNTAX skor} \geq 32$ povećava 5 puta, a čak 8 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju $\text{SYNTAX skor} > 32$. Ovakvi rezultati u korelaciji su sa rezultatima gore pomenutih studija ali i meta-analize koja je dokazala povezanost BAC i koronarne bolesti. Naši rezultati ukazuju a BAC ne predstavlja samo uzgredan nalaz na rutinskoj mamografiji već da u mnogome povećavaju rizik za ishemijsku bolest srca naročito ako pacijentkinje imaju neke od konvencionalnih ili “novih” faktora rizika (hiperlipoproteinemija, fibrinogen). Ovom studijom pokazano je i da intenzitet (opsežnost) vaskularnih kalcifikacija dojki korelira sa težinom koronarne bolesti. Naime, porast BAC skora za 1 povećava 13 puta verovatnoću da pacijentkinje imaju tešku koronarnu bolest, odnosno najviše vrednosti SYNTAX skora, koje koreliraju sa lošom prognozom za ove bolesnice kako u kratkoročnom tako i u dugoročnom praćenju. Ovoj činjenici govori u prilog i to da niže vrednosti BAC skora su upravo notirane u grupi pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 32 . Takođe porast BAC skora za 1 povećava 5 puta rizik da bolesnica ima SYNTAX skor od 23 do 32, što takođe govori u prilog opsežnosti koronarne bolesti ovih pacijentkinja. Rezultati ukazuju da BAC ne bi trebalo shvatiti samo kao uzgredan mamografski nalaz, naročito kod bolesnica sa pridruženim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti odnosno svojoj bolesnici sa ovakvim nalazom trebalo bi proceniti kardiovaskularni rizik i preduzeti odgovarajuće dijagnostičko-terapijske postupke.

Paraleleno sa studijama koje su pratile korelaciju vaskularnih kalcifikacija u dojka i ishemijske bolesti srca u vidu angiografski verifikovane angine pektoris, neželjenih kardiovaskularnih događaja, faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, pojedini autori bavili su se korelacijom vaskularnih kalcifikacija dojki i kalcifikacija koronarnih arterija (CAC) detektovanih multislajsnom kompjuterizovanom tomografijom (MSCT).

Studija koja je uključila 74 postmenopauzalne ispitanice (249) koje su bile na rutinskom mamografskom pregledu podvrgnute su MSCT koronarnih krvnih sudova. Rezultati studije ukazuju da prisustvo i ekstenzivnost vaskularnih kalcifikacija dojki korelira sa koronarnim arterijskim kalcifikacijama.

Matsumura M, et al. u studiju uključili su 98 BAC pozitivnih žena i 101 BAC negativnu ženu nakon mamografije i podvrgli ih MSTC koronarnih krvnih sudova. Pokazano je da BAC pozitivne žene koreliraju sa CAC skorom >400 , koji je definisan kao CAC skor “visokog” rizika. CAC skor 0 podjednako često se javljao i u grupi BAC pozitivnih bolesnica i u grupi BAC negativnih bolesnica. Multivarijantnom logističkom regresijom pokazano je a BAC korelira sa CAC skorom >400 (skor “visokog rizika”) (250), što je potvrđeno i u ovoj studiji. Međutim ova studija je je kvantifikovala BAC samo dihotomno.

Studija preseka (251) urađena na 150 žena starijih od 40 godina kojima je indikovano MSCT koronarnih arterija uključene su u studiju. CAC skor je opisan kvantitativno kao normalan nalaz, nesignifikantna stenoza, signifikantna stenoza, BAC kao normalan, blag, umeren i izražen BAC. Rezultati ove studije kada su pacijentkinje matchovane po godinama, nisu pokazale značajnu korelaciju BAC sa CAC skorom. Međutim, kvantifikacija BAC i CAC skora kvalitativno bila je značajan limitirajući faktor za ovu studiju.

Studija koja je ispitivala BAC kao potencijalni pol-specifični faktor rizika za kardiovaskularne bolesti utvrđivala je povezanost BAC i CAC skora kod ispitanica koje su unutar godine od MSCT koronarografije radile mamografiju. Pacijentkinje nisu imale lečeni dijabetes niti prethodnu koronarnu bolest. Rezultati ove studije su pokazali da prisustvo BAC na mamografijama korelira sa CAC skorom umerenog i visokog rizika. Takođe BAC je korelirao sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti kao što su novootkriveni dijabetes mellitus i hrnoičnu bubrežnu slabost (252). Ova studija imala je nekoliko nedostataka: studija je imala

retrospektivni karakter, pacijentkinje koje su selektovane u studiju su već imale indikaciju za MSCT te rezultati možda nisu primenljivi na opštu populaciju, BAC je definisan na dihotomni način, takođe mali broj pacijentkinja mlađih od 50 godina za koje bi rezultati ove studije bili od značaja jer ove pacijentkinje obično nisu skriningovane za kardiovaskularne bolesti.

Mostafavi L et al. (253) ispitala je korelaciju BAC opisanih na digitalnoj mamografiji i koronarne bolesti dijagnostikovane MSCT koronarografijom u populaciji i simptomatskih i asimptomatskih bolesnica za ishemijsku bolest miokarda. 100 konsekutivnih bolesnica starosti od 34-86 godina uključene su u studiju. Rezultati ove studije ukazuju na snažnu korelaciju BAC i koronarne bolesti miokarda i predlažu BAC kao nezavisnog faktora rizika za kardiovaskularne bolesti.

Studija objavljena u maju 2016.godine (102) ispitala je kvantitativni odnos između BAC i CAC skorom i faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. U studiju je uključeno 292 ispitanice kojima je urađena digitalna mamografija i MSCT koronarografija. BAC je kvantitativno evaluiran od 0-12, kao i CAC skor (0-12). Ova dva skora korelirani su međusobno i sa Framingham risk skorom (FRS) i 2013 Cholesterol Guidelines Pooled Cohort Equations (PCE). Rezultati ove studije ukazuju na jaku kvantitativnu povezanost BAC i CAC. BAC je bio superiorniji od standardnih faktora rizika. BAC se pokazao podjednako efikasnim i sa FRS i sa PCE u identifikaciji pacijentkinja sa visokim rizikom za ishemijsku bolest miokarda. Rezultati ove studije su u skladu sa aktuelnim istraživanjem ali Margolies et al., nisu u obzir uzimali težinu koronarne bolesti.

Imajući u vidu sve gore navedene studije koje nedvosmisleno pokazuju korelaciju BAC i koronarne bolesti možemo objasniti time da životna dob kada se mamografski pregledi rade rutinski (50-75 godina) predstavljaju i period u životu osoba ženskog pola kada je registrovano i povećano oboljevanje od ishemijske bolesti srca. Iako su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta i kod žena, nacionalni skrining programi za ranu detekciju koronarne bolesti još ni u jednoj nisu uspostavljeni. U ovom trenutku vodiči koriste samo standardne faktore rizika da izračunaju rizik za ishemijsku bolest miokarda (254, 255). Imajući u vidu ovo, cilj ove studije bio je pronaći scoring sistem koji može predvideti ne samo povećan rizik za koronarnu bolest, već i da li pacijentkinje sa opsežnim vaskularnim kalcifikacijama dojke imaju i ozbiljnu koronarnu bolest izraženu SYNTAX skorom. Za ovu analizu koristili smo metodu

kanoničke diskriminacione analize koja je na našem uzorku preoznala dve grupe pacijentkinja za pomatrani ishod. Prva grupa pacijentkinja je imala SYNTAX skor ≤ 22 , druga grupa SYNTAX skor > 22 . Prvom diskriminacionom analizom prediktori ishoda SYNTAX skor > 22 bili su: starost, pušenje, HbA1C i trigliceridi kao metaboličke varijable, fibrinogen kao parametar inflamacije. Svi navedeni parametri činili su deo skora 1 (ali najviši koeficijent u ovom skoru imao je BAC što ga čini najznačajnijim prediktorom. Ovaj skor ima senzitivnost 92.65%, specifičnost 82.35%, odličnu pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost. Da bismo utvrdili stvarni uticaj BAC u predikciji ozbiljnosti koronarne bolesti učinjene su još dve diskriminacione analize: druga koja je u obzir uzimala BAC sa starošću pacijentkinja kojom je dobijen skor 2 u kome je takođe BAC imao najviši koeficijent i bio najjači prediktivni faktor. Skor 2 imao je daleko manju senzitivnost (79.41%), približno istu specifičnost (88.24%) ali manju negativnu prediktivnu vrednost u proceni pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 22 ; treća diskriminaciona analiza kao prediktore ozbiljne koronarne bolesti imala je sve pomenute (starost, fibrinogen, HbA1C, pušenje, trigliceride) sem BAC-a. Dobijeni Skor 3 imao je senzitivnost 89.71%, specifičnost 73.53%, koji su manji značajno u odnosu na Skor 1. Analizom razlika u ova tri skora, pokazana je statistički značajna razlika u moći predikcije, među skorovima 1 i 3 u korist skora 1, što ukazuje da BAC u kombinaciji sa standardnim faktorima rizika i “novim” faktorima rizika ima najjaču moć u prepoznavanju pacijentkinja sa ozbiljnom ishemijskom bolesti miokarda. Skor 1 je definisan kao BASS skor.

Obzirom da je ovom analizom dobijen skor koji je pokazao značajnu prediktivnu moć u detekciji pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 22 , razvijena je BACCADS skala kao instrument merenja koja je u mogućnosti u svakodnevnoj praksi pomogne kliničaru u detekciji bolesnica sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Naime vrednosti BACCADS skale > 1.25 sa senzitivnošću od 86.5% i specifičnošću od 73.53% vrše predikciju pacijentkinja sa SYNTAX skorom > 22 .

Već pomenute studije pratile su korelaciju BAC i ishemijske bolesti miokarda. Dok su pojedinačne studije imale oprečne rezultate, sistematski pregled literature je pokazao korelaciju između BAC i koronarne arterijske bolesti (HR 1.32-1.44), ali koronarna bolest u ovim studijama bila je različito definisana. Pojedini autori nisu utvrdili korelaciju BAC sa ishemijskom bolesti miokarda (91, 244). Naime u ovim studijama nije potvrđena korelacija BAC sa angiografski dijagnostikovanom koronarnom bolešću. Zgheib et al. (244) uključio je 172 žene kojima je

indikovana koronarografija, a rezultati nisu pokazali značajnu korelaciju. Ograničenje ove studije je da pacijentkinje nisu bile adjustirane u odnosu na godine života. Moradi et al. (251) na 150 žena je pokazao da ne postoji korelacija BAC sa kalcifikacijama koronarnih krvnih sudova, niti sa stepenom stenozе koronarnih krvnih sudova. Obzirom da se radi o simptomatskim pacijentkinja koje su prvo radile mamografiju, a nakon toga MSCT koronarnih krvnih sudova veći broj ispitanica je neophodan. Neke od navedenih studija nisu koristile digitalni mamograf.

Naša studija imala je nekoliko ograničenja: ispitivana je relativno mala grupa pacijentkinja koje su upućene na koronarografiju na osnovu poznate ili suspektne koronarne bolesti. Kontrolna grupa pacijentkinja bez koronarne angiografije nije uključena, ali distribucija pacijentkinja prema stepenu razvijene koronarne bolesti je pravilno bila zastupljena, kao i pacijentkinje kojima koronarografijom nije dokazana koronarna bolest. Velike populacione prospektivne studije su neophodne u evaluaciji uticaja BAC u predikciji koronarne bolesti. Glavno ograničenje SYNTAX skora je procena samo anatomske kompleksnosti lezija i distribucije koronarne bolesti. SYNTAX II skor kombinuje anatomske i kliničke karakteristike ispitanika, ali je potrebna njegova evaluacija u prospektivnim kohortnim studijama. Nadalje, BAC je kvantifikovana semikvantitativnom skalom, te preciznija kvantifikacija BAC bila bi korisna. Nove studije trebalo bi i da nam pruže i podatke o molekularnoj i patofiziološkoj osnovi posmatrane korelacije (inflamatorni medijatori, genetska predispozicija).

Ovaj studija predlaže da kod pacijentkinja sa BAC ($BAC > 0$, prema Likertovoj skali) i vrednostima BACCADS skale > 1.25 , bi trebalo razmotriti dopunske dijagnostičke testove u cilju detekcije koronarne arterijske bolesti, naročito ako su prisutni i ostali faktori rizika uz povišen fibrinogen. Imajući na umu visoku prediktivnu moć BAC, možda bi bilo razumno uputiti ove pacijentkinje na dalja neinvazivna kardiološka testiranja prema procenjenom dugoročnom kardiovaskularnom riziku i pretest verovatnoći za koronarnu arterijsku bolest. Nadalje, ovi rezultati ukazuju da bi BAC trebalo rutinski navoditi na mamografskim nalazima.

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije pokazali su:

1. Postojanje visoko statistički značajne korelacije između arterijskih kalcifikacija dojki i koronarne arterijske bolesti;
2. U ovoj studiji žena starijih od 45 godina pokazana je korelacija opsežnosti BAC i ozbiljnosti koronarne bolesti. BAC, fibrinogen, hiperholesterolemija ($>5\text{mmol/l}$) su nezavisni prediktori pacijentkinja sa Syntax skorom >22 ;
3. BACCADS skala može biti korišćena kao dopunsko dijagnostičko sredstvu proceni rizika za postojanje koronarne arterijske bolesti. BACCADS skala doprinosi razvoju odgovarajućih dijagnostičkih strategija naročito kod asimptomatskih peri i postmenopauzalnih pacijentkinja sa BAC otkrivenim na rutinkoj mamografiji, u cilju prevencije neželjenih kardiovaskularnih događaja.

7. LITERATURA

1. Ferrari R, Lettino M, Ceconi C, Tavazzi L. STEMI 128 questions nad answers. 2007.
2. US Consensus Bureau Global Population Profile:2002.Washington, DC, US Government N Printing Office, 2004.
3. Lopez AD, MathersCD, EzzatiM, et al. Global burden of disease and risk factors, Oxford University press and Washington, DC, The World Bank,Oxford, England 2006.
4. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortalityacross the WHO MONICA Project. population. Lancet2000; 355:688-700.
5. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, et al. Fourty-year coronary mortality trends and changes in major riskfactors in the first 10 years of follow up in the seven countries study. Eur J Epidemiol 2007;22:747–54.
6. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, LevyD. Assessment offrequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: acohort study. Lancet 2001;358: 1682–6.
7. US Department of Health and Human Services. The Helath Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990.
8. Baigent C,Keech A, Kearnez PM, at all. Cholesterol Treatment Trialists’(CT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol- lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366:1267–78.
9. kardiologija
10. Poirier P,Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Circulation 2006;113:898–918.
11. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2601–7.
12. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, at al. Association of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in olderwomen: the Women’s Health Study. Arch Intern Med 2000;160:2117–28.

13. Calson J, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, et al. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21:363–73.
14. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–6.
15. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–94.
16. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:953–62.
17. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
18. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;25:1049–56.
19. Daies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
20. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999;100:1016-30.
21. Fox KA. Acute coronary syndromes: Presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000; 84:93.
22. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJC, et al. Q-wave versus non-Q wave myocardial infarction: A meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:576-82.
23. Goodman SG, Langer A, Ross AM, et al. Non-Q wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy: angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries: I. Angiographic substudy. GUSTO-I angiographic investigators. *Circulation* 1998;97:444-50.

24. Fuster V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242–9.
25. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657–71.
26. Gaw A. Healthy ageing: addressing acute coronary syndrome? *EurHeart J* 2001;(suppl N):N11–5.
27. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD-40 ligand in acute coronary syndromes. *Engl J Med* 2003;348: 1104-118.
28. Herlitz K, Karlson BW, Sjolín M, et al. Ten year mortality in subsets of patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2001;86:391–6.
29. Collinson J, Flather M, Fox KA, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450–7.
30. Leibowitz J. The history of Coronary Heart Disease. Barkley, University of California Press, 1970.
31. Osler W. The Principles and Practice of Medicine. Baltimore, Appleton, 1982.
32. Virchow R. Cellular Pathology. London, John Churchill, 1858.
33. Rokitansky K. The Organs of circulation: A manual of Pathological Anatomy. Vol IV. Philadelphia, Blanchard & Lea, 1855.
34. Anitschkow N, Chalutow S. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes (1913). Reprinted in *Arteriosclerosis* 1938;3:178-82.
35. Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation: Insights from intravascular ultrasound. *Circulation* 1995;91:1706-13.
36. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, et al. Antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASA P) study: a randomized trial of the effect of vitamin E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000; 248:177– 86.
37. Belcher JD, Balla J, Balla G, et al. Vitamin E, LDL, and endothelium: Brief oral vitamin supplementation prevents oxidized LDL mediated vascular injury in vitro. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1779–89.

38. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347:781–6.
39. Stampfer MJ, Malinow R, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877–81.
40. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999; 159:1077–80.
41. Till U, Rohl P, Jentsch A, et al. Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, vitamins B6 and B12. *Atherosclerosis* 2005; 181:131–5.
42. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
43. Gyöngyösi M, Christ G, Lang I, et al. Two-year results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) registry beyond the SYNTAX (synergy). *Chinese Medical Journal* 2011; 124(5):704-09.
44. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 331-41.
45. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the Syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1072-81.
46. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Interv* 2005; 1:219–27.
47. Ross MJ, Herrmann HC, Moliterno DJ, et al. Angiographic variables predict increased risk for adverse ischemic events after coronary stenting with glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from the TARGET trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 981-88.
48. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1190-97.

49. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease: a meta-analysis on 24 268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 611-15.
50. Park DW, Yun SC, Lee SW, et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008; 117:2079-86.
51. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358: 331-41.
52. "Breast Cancer: Screening". United States Preventive Services Task Force.
53. "Breast Cancer Early Detection". cancer.org. 2013-09-17. Retrieved 29 July 2014.
54. "Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years". Retrieved 2013-02-21.
55. <http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-13-breast-screening.html>
56. American Society of Plastic Surgeons (24 April 2014), "Five Things Physicians and Patients Should Question", Choosing Wisely: an initiative of the ABIM Foundation, American Society of Plastic Surgeons. Retrieved 25 July 2014.
57. "Mammography-leaflet; Screening for breast cancer with mammography". Retrieved 2012-06-24.
58. Gøtzsche PC, Nielsen M "Screening for breast cancer with mammography". 2011: *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD001877.
59. Welch HG; Frankel BA. "Likelihood That a Woman With Screen-Detected Breast Cancer Has Had Her "Life Saved" by That Screening". *Archives of Internal Medicine* 2011;171(22): 2043–6.
60. Taylor P, Potts HW. "Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: Two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate". *European Journal of Cancer*. 2008;44(6): 798–807.
61. Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Monckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics* 1999;19:1401–3.
62. Lindbom A. Arteriosclerosis and arterial thrombosis in the lower limb: a roentgenological study. *Acta Radiol* 1950; 80(suppl):1-80.

63. VanNoord PA, Beijerinck D, Kemmerenen JM, et al. Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of the DOM cohort. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:483-7.
64. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1999.
65. Leinster SJ, Whitehouse GH. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. *Br J Radiol* 1987; 60:457-8.
66. Baum JK, Comstock CH, Joseph L. Intramammary arterial calcifications associated with diabetes. *Radiology* 1980; 136:61-2.
67. Schmitt EL, Norbeck JM, Threatt B. Incidence of mammary intra-arterial calcification: an age-matched control study. *South Med J* 1985; 78:1440-2.
68. Sommer G, Kopssa H, Zazgornil J, et al. Breast calcification in renal hyperparathyroidism. *AJR* 1987; 148:855-7.
69. Molloy S, Mehraien T, Iribarren I et al. Reproducibility of Breast Artery Calcium Mass Quantification Using Digital Mammography. *Acad Radiol.* 2009;16(3):275-82.
70. U.S. Preventive Services. Task Force Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009 17;151(10):716-26.
71. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:709–23.
72. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Erikssen G, Jorgensen L, Cohn PF. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study). *Am J Cardiol.* 1993;72:629–33.
73. Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1490–6.
74. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:473–82.

75. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National registry of myocardial infarction 2 participants. *N Engl J Med*. 1999;341:217–25.
76. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91:1466–9, A1466.
77. Maynard C, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Influence of sex on the use of cardiac procedures in patients presenting to the emergency department. A prospective multicenter study. *Circulation*. 1996;94(9 Suppl):II93–8.
78. Tria Tirona M. Breast cancer screening update. *Am Fam Physician*. 2013;15;87(4):274-8.
79. Van Noord PA, Beijerinck D, Kemmeren JM, van der Graaf Y. Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of the DOM cohort. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5:483–487.
80. Leinster SJ, Whitehouse GH. Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. *Br J Radiol*. 1987;60:457–8.
81. Blackman GAL, Coughlin B, et al. Breast arterial calcifications on mammography: incidence in various age groups (Abstract). *Radiology*. 2002;225:553.
82. Dale PS, Mascarhenas C, Richards M, Mackie G. Mammography as a screening tool for coronary artery disease. *J Surg Res*. 2008;148:1–6.
83. Reddy J, Son H, Smith SJ, et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol*. 2005;15:344–50.
84. Kemmeren JM, van Noord PA, Beijerinck D, et al. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women: the DOM project. *Doorlopend Onderzoek Morbiditeit en Mortaliteit*. *Am J Epidemiol*. 1998;147:333–41.
85. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:381–89.discussion 390-2.
86. Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 1):233–41.
87. Doerger K, Whaley D, Berger P, et al. Breast arterial calcification detected on mammography is a risk factor for coronary artery disease. *Radiology*. 2002;225-553.

88. Kataoka M, Warren R, Luben R, et al. How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? *American Journal of Roentgenology*. 2006;187:73–80.
89. Doerger K, Whaley D, Berger P, et al. Breast arterial calcification detected on mammography is a risk factor for coronary artery disease. *Radiology*. 2002;225:553.
90. Fuiza Ferreira EMP, Szjenfeld J, Faintuch S. Correlation Between Intramammary Arterial Calcifications and CAD. *Academic Radiology* 2007;14(2) 144-50.
91. Topal U, Kaderli A, Topal NB. Relationship between the arterial calcification detected in mammography and coronary artery disease. *European Journal of Radiology* 63 (2007) 391–395.
92. Ferreira JA, Pompei LM, Fernandes CE, et al. Breast arterial calcification is a predictive factor of cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12:439–44.
93. Oliveira EL, Freitas-Junior R, Afiune-Neto A, Murta EF, Ferro JE, Melo AF. Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease. *Clinics*. 2009;64:763–7.
94. Henkin Y, Abu-Ful A, Shai I, Crystal P. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. *J Med Screen*. 2003;10:139–142.
95. Abi Rafeh N, Castellanos MR, Khoueiry G. et al. Association Between Coronary Artery Disease Diagnosed by Coronary Angiography and Breast Arterial Calcifications on Mammography: Meta-Analysis of the Data. *J Woman Health* 2008;10:1053-58.
96. Maas AH, van der Schouw YT, Atsma F. et al. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their etiology is predominantly different. *Eur J Radiol*. 2007;63:396–400.
97. Dale PS, Graham J, Nichols K et al. Mammography as a screening tool for peripheral vascular disease. *Am J Surg*. 2006;192:488–491.
98. Dale PS, Mascarhenas C, Richards M et al. Mammography as a screening tool for coronary artery disease. *J Surg Res*. 2008;148:1–6.
99. Yildiz S, Yildiz A, Ertug N, Kaya I et al. Association of breast arterial calcification and carotid intima-media thickness. *Hear Vessel*. 2008;23:376–82.

100. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol*. 2011;79:250–6.
101. Ahn KJ, Kim YJ, Cho HJ et al. Correlation between breast arterial calcification detected on mammography and cerebral artery disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:957–64.
102. Margolies L, Salvatore M, Hecht SH, et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 9(4):350-60.
103. Loberant N, Salamon V, Carmi N et al. Prevalence and Degree of Breast Arterial Calcifications on Mammography: A Cross-sectional Analysis. *J Clin Imaging Sci* 2013; 27(3):36.
104. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:e29-e322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
105. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33:S62-S69.
106. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143–3421.
107. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
108. Meulman JJ, van der Kooij AJ, Heiser WJ. Principal components analysis with nonlinear optimal scaling transformations for ordinal and nominal data. In: Kaplan D, editor. *Handbook of quantitative methodology for the social sciences*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Inc; 2004:49–70.
109. Heiser WJ, Meulman JJ. Homogeneity analysis: exploring the distribution of variables and their nonlinear relationships. In: Greenacre M, Blasius J, editors. *Correspondence analysis in the social sciences: recent developments and applications*. New York: Academic Press; 1994:179–209.
110. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Multivariate data analysis: with readings*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall; 1995.

111. Diamantopoulos A, Siguaw JA. Formative versus reflective indicators in organizational measure development: a comparison and empirical illustration. *Br J Manag* 2006; 17:263–282.
112. Sardarinia M, Akbarpour S, Lotfaliany M. Risk Factors for Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in a Middle Eastern Population over a Decade Follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One*. 2016 Dec 8;11(12):e0167623.
113. Cao CF, Li SF, Chen H. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(10):836-39.
114. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 2009, 20:415–21.
115. Hiew C, Williams T, Hatton R, et al. Influence of Age on Long-Term Outcome After Emergent Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Invasive cardiol*. 2010;22(6): 273-77.
116. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Westerhout CM, Wagner GS, et al. Usefulness of the QRS Score as a Strong Prognostic Marker in Patients Discharged After Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:630–34.
117. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, et al. Predicting 30-day major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention. The RISK-PCI score, *Int J Cardiol* (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.071.
118. Mrdovic I, Savic L, Perunicic J, et al. Development and Validation of a Risk Scoring Model to Predict Net Adverse Cardiovascular Outcomes after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients Pretreated with 600 mg Clopidogrel: Rationale and Design of the RISK-PCI Study. *J Interven Cardiol* 2009;22:320–28.
119. Martinoni A, De Servi S, Politi A, et al. Defining high-risk patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A comparison among different scoring systems and clinical definitions. *Int J Cardiol* (2011), doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.007.
120. Teplitsky I, Assali A, Lev E, et al. Results of percutaneous coronary interventions in patients > or =90 years of age. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007; 70(7):937-43.

121. Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, et al. Outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction in patients aged over 75 years. *Chin Med J (Engl)*. 2006; 119(14):1151-56.
122. Steinberg D. The cholesterol controversy is over: Why did it take so long?. *Circulation*. 1989;80: 1070-78.
123. Anitschkow N, Chalator S. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes (1913). Reprinted in *Atherosclerosis*. 1983;3:178-82.
124. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2000: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
125. Pearson T, Fuster V: 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management with the Hazard for coronary disease events. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:957-1047.
126. Kane JP, Kunitake ST. Isolation of plasma lipoproteins by ultracentrifugation and immunosorption. In Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J (eds): *Lipoproteins in health and disease*. New York, NY, Oxford University Press, 1999.
127. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y: High-density lipoproteins cholesterol as a predictor of coronary heart disease. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996; 124:S11-S20.
128. Keys A. *Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge, Harvard University Press, 1980.
129. Centers for Disease Control: *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction*. A report of the surgeon general. Rockville, Md, U.S. department of health and human services, Public Health Service, centers for disease control, 1988.
130. Fiore MC. Trends in cigarette smoking in the United States: The epidemiology of tobacco use. *Med Clin North Am*. 1992;76:289-303.
131. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking: An epidemiological overview. *Br Med Bull*. 1996;52:3-11.
132. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation*. 1991;83:1-12.
133. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation*. 1997; 95:2374-79.

134. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med.* 1987;317:1303-09.
135. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and risk of stroke in middle-age men. *JAMA.* 1995;274:155-60.
136. Morrow J, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulation product of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers: Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med.* 1995;332:1198-1203.
137. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J.* 1991; 277:133-38
138. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation;*1995;1094-100.
139. Celermajer S, Sorensen KE, Georgakopoulos d et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88:2149-55.
140. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 1997;17:2167-76.
141. Blann A, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res.* 1997;85:433-38.
142. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res.* 1999;93:271-78.
143. Adams MR, Jessup W, Celermajer S, et al. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: Reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:491-97.
144. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. "Low yield" cigarettes and the risk of nonfatal myocardial infarction in women. *N Engl J Med.* 1989;320:1569-73.
145. Gu K, Cowie CC, Haris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population. *Diabetes Care.* 1998;21:1138-45.
146. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91:979-89.

147. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6.
148. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-47.
149. Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard L, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991; 265:627-31.
150. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:952-57.
151. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition*. 1997;13:65-66.
152. Panahloo A, Yudkin JS. Diminished fibrinolysis in diabetes mellitus and its implication for diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Risk*. 1997; 4:91-99.
153. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham experience. *Am Heart J*. 1990;120:672-76.
154. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
155. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;325:837-53.
156. Arbel Y, Zlotnik M, Halkin A, Havakuk O. Admission glucose, fasting glucose, HbA1c levels and the SYNTAX score in non-diabetic patients undergoing coronary angiography. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(3):223-7.
157. Sadhu AR, Ang AC, Ingram-Drake LA, et al. Economic benefits of intensive insulin therapy in critically ill patients: the targeted insulin therapy to improve hospital outcomes (TRIUMPH) project. *Diabetes Care*. 2008;31:1556-61.
158. Verges B, Zeller M, Dentan G, et al. Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2136-40.

159. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111:754–60.
160. Kolman L, Hu YC, Montgomery DG, et al. Prognostic value of admission fasting glucose levels in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:470–74.
161. Jensen CJ, Eberle HC, Nassenstein K, et al. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. *Clin Res Cardiol*. 2007; 100:649–59.
162. Dziewierz A, Giszterowicz D, Siudak Z et al. Admission glucose level and in-hospital outcomes in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99:715–21.
163. Yang Z, Laubach VE, French BA, et al. Acute hyperglycemia enhances oxidative stress and exacerbates myocardial infarction by activating nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;137:723–29.
164. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diabet Vasc Dis Res*. 2008;5:260–68.
165. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:e436–e39.
166. Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, et al. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J*. 2007;28:546–52.
167. Yosefy C. Hyperglycaemia and its relation to cardiovascular morbidity and mortality: has it been resolved? *Acta Diabetol*. 2003;40(Suppl 2):S380–S88.
168. Akalin A, Temiz G, Akcar N, et al. Short term effects of atorvastatin on endothelial functions and oxidized LDL levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2008;55(5):861–66.
169. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM: Mon J Assoc Physicians*. 2006;99:237–43.
170. Karabulut A, Iltumur K, Toprak N, et al. Insulin response to oral glucose loading and coronary artery disease in nondiabetics. *Int Heart J*. 2005;46:761–70.

171. Geisler T, Mueller K, Aichele S et al. Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI: prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:743–752
172. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabet Vasc Dis Res.* 2007; 4:84–88.
173. Dutta B, Neginhal M, Iqbal F. Glycated Hemoglobin (HbA1c) Correlation with Severity of Coronary Artery Disease in Non-diabetic Patients - A Hospital based Study from North-Eastern India. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):OC20-OC23.
174. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26:650–61.
175. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2010;123:S3–11.
176. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention/clinical perspective. *Circulation.* 2011;124:704–11.
177. Ghaffari S, Niafar F, Separham A, et al. Association between HbA1c levels with severity of coronary artery disease and short term outcomes of acute ST-elevation myocardial infarction in nondiabetic patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9(5):305–13.
178. Kowalska I, Prokop J, Bacho´rzewska-Gajewska H, et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Post load glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2001;24:897–901.
179. Ikeda N, Iijima R, Hara H, et al. Glycated hemoglobin is associated with the complexity of coronary artery disease, even in non-diabetic adults. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:1066–72.
180. Ayhan SS, Tosun M, Ozturk S, et al. Glycated haemoglobin is correlated with the severity of coronary artery disease independently of traditional risk factors in young patients. *Endokrynol Pol.* 2012;63(5):367–71.
181. Oswald GA, Yudkin JS. Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. *Diabet Med.* 1987;4:68–70.

182. Garg N, Moorthy N, Kapoor A, et al. Hemoglobin A(1c) in nondiabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(7):908–16.
183. Ilany J, Marai I, Cohen O, et al. Glucose homeostasis abnormalities in cardiac intensive care unit patients. *Acta Diabetol.* 2009;46:209–16.
184. Anantharaman R, Heatley M, Weston CF. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target? *Heart.* 2009;95:697–703.
185. Undas A, Wiek I, Stepien E, et al. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2008; 31:1590–95.
186. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-63.
187. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10.500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME study. *Thromb Haemost.* 1998;80:749-56.
188. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo d, et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population-relation to environmental and genetic determinants. *Throb Haemost.* 1998; 80:805-10.
189. Wilhelmesen L, Svardsudd K, Korosan K, et al. Fibrinogen as an factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984; 311:501-05.
190. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease. Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986;2:533-37.
191. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1987;258:1183-86.
192. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:54-59.
193. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM et al. Fibrinogen viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation.* 1991;83:836-44.

194. Cremer P, Nagel D, Labort B, et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest.* 1994;24:444-53.
195. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1347-52.
196. Wu KK, Folsom AR, Heiss G, et al. Association of coagulation factors and inhibitors with carotid artery atherosclerosis: Early results of the Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) study. *Ann Epidemiol.* 1992;2:471-80.
197. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 1995;15:1269-79.
198. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1477-82.
199. Woodward, Lowe G, Rumley A et al. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J.* 1998;19:55-62.
200. Rosenson RS, Tangney CC, Hafner JM. Intraindividual variability of fibrinogen levels and cardiovascular risk profile. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1928-32.
201. Kannel WB, Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1006-010.
202. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med.* 1993;328:1069-75.
203. Humphries SE. Genetic regulation of fibrinogen. *Eur Heart J.* 1995; 16(Suppl A):16-19; discussion 19-20.
204. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol.* 2000;86(12A):19L-22L.

205. Gotto AM Jr. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82(9A):22Q-25Q.
206. Kosovic V., Krolo I., Zadravec D., et al. Correlation between mammography detected breast arterial calcifications and lifestyle risk factors. *Acta Clin Croat* 2015; 54:143-48.
207. Moshayed AC, Puthawala AH, Kurland RJ, et al. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. *Radiology.* 1995;194:181-3.
208. Baum JK, Comstock CH, Joseph L. Intramammary arterial calcifications associated with diabetes. *Radiology.*1980;136:61-2.
209. Cetin M, Cetin R, Tamer N. Prevalence of breast arterial calcification in hypertensive patients. *Clin Radiol.* 2004;59:92-5.
210. Kemmeren JM, van Noord PA, Beijerinck D, et al. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women: the DOM Project. *Doorlopend Onderzoek Morbiditeit en Mortaliteit. Am J Epidemiol.*1998;147:333-41.
211. Crystal P, Crystal E, Leor J, et al. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2000;86:216-7.
212. Markopoulos C, Mantas D , Revenas K , et al. Breast arterial calcifications as an indicator of systemic vascular disease. *Acta Radiol.* 2004;45(7):726-9.
213. Kataoka M, Warren, Luben R, et al . How predictive is breast arterial calcification of cardiovascular disease and risk factors when found at screening mammography? *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(1):73-80.
214. Hekimoğlu B, Simsir BD, Oztürk E, et al. The association of intramammary arterial calcification with coronary artery disease and its factors. *J Belge Radiol.* 2012; 95(4):229-34.
215. Zafar AN, Khan S, Zafar SN. Factors associated with breast arterial calcification on mammography. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013;23(3):178-81.
216. Almeida OJ, Veira MM, Alvares BR, et al. Association between breast arterial calcifications and cardiovascular risk factors in menopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014; 29;36(7):315-9.
217. Akinola RA, Oqbera OA, Onakoya JA, et al. Mammograms and breast arterial calcifications: looking beyond breast cancer: a preliminary report. *BMC Res Notes.* 2011; 20;4:207.

218. Leinster SJ, Whitehouse GH . Factors which influence the occurrence of vascular calcification in the breast. *Br J Radiol.*1987; 60(713):457-8.
219. Yildiz S, Toprak H, Aydin S, et al. The association of breast arterial calcification and metabolic syndrome. *Clinics.* 2014;69(12):841-846.
220. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.*Circulation.*2005;112(17):2735-52.
221. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9.
222. van Noord PA, Beijerinck D, Kemmeren JM, et al.Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arteriosclerotic related diseases in women of the DOM cohort. *Eur J Cancer Prev.* 1996;5(6):483-7.
223. Yildiz S, Yildiz A, Ertug N, Kaya I, Yilmaz R, Yuksel E, et al. Association of breast arterial calcification and carotid intimamedia thickness. *Hear Vessel.* 2008;23(6):376-82.
224. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol.* 2011;79(2):250-6.
225. Henkin Y, Abu-Ful A, Shai I, et al. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. *J Med Screen* 2003;10:139-42.
226. Crystal P, Crystal E, LearJ, et al. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cordial* 2000;86:216-17.
227. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health (Larchmt).* 2004;13(4):381-9.
228. Sickles EA, Galvin HB. Breast arterial calcification in association with diabetes mellitus. Too weak a correlation to have clinical utility. *Radiology.* 1985;155:577.
229. Jacob R, Gulch RW. Functional significance of ventricular dilatation. Reconsideration of Linzbachs concept of chronic heart failure. *Basic Res Cardiol.* 1988;83:461.
230. Oliveira ELC, Freitas-Junior R, Afiune-Neto A, et al. Vascular calcifications seen on mammography:an independent factor indicating coronary artery disease. *Clinics.* 2009;64(8):763-767.

231. Ferreira EMPF, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation between intramammary arterial calcifications and CAD. *Acad Radiol.* 2007;14:144-150.
232. Kemmeren JM, Beijerinck D, Noord PAV, et al. Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. *Radiology* 1996; 201:75-78.
233. Ratti C, Chiurlia E, Grimaldi T. Breast arterial calcifications and coronary calcifications: a common link with atherosclerotic subclinical disease? *Ital Heart J Suppl.* 2005;6(9):569-574.
234. Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA Jr, et al. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause.* 2008;15(2):276-281.
235. Hekimoğlu B, Simşir BD, Oztürk E, et al. The association of intramammalian arterial calcifications detected on mammography with coronary artery disease and its risk factors. *JBR-BTR.* 2012;95(4):229-234.
236. Cetin M, Cetin R, Tamer N, et al. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *J Diabetes Complication* 2004;18:363–366.
237. Penugonda N, Billecke SS, Yerkey MW. Usefulness of breast arterial calcium detected on mammography for predicting coronary artery disease or cardiovascular events in women with angina pectoris and/or positive stress tests. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):359-361.
238. Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 1):233-41.
239. Kemmeren JM, van Noord PA, Beijernick D, et al. Arterial calcifications found on breast screening mammograms and cardiovascular mortality in women. *Am J Epidemiol* 1998;147:333–41.
240. Kemmeren JM, Beijernick D, van Noord PA, et al. Breast arterial calcifications: Association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. *Radiology* 1996;201:75–78.
241. Rotter MA, O'Sullivan DM. Breast arterial calcifications found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause* 2008;15:276–81.
242. Moshayed AC, Puthawala AH, Kurland RJ, et al. Breast arterial calcification: Association with coronaryartery disease. Work in progress. *Radiology* 1995;194:181–83.
243. Fiuza Ferreira EM, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation between intramammary arterial calcifications and CAD. *Acad Radiol* 2007;14:144–50.

244. Zgheib MH, Buchbinder SS, Abi Rafeh N, et al. Breast arterial calcifications on mammograms do not predict coronary heart disease at coronary angiography. *Radiology* 2010; 254:367–73.
245. Sarrafzadegan N, Ashrafi F, Noorbakhsh M, et al. Association of breast artery calcification with coronary artery disease and carotid intima-media thickness in premenopausal women. *East Mediterr Health J* 2009;15:1474–82.
246. Bae MJ, Lee SY, Kim YJ, Lee JG et al. Association of breast arterial calcifications, metabolic syndrome, and the 10-year coronary heart disease risk: a cross-sectional case-control study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(7):625-30.
247. J. Reddy, H. Son, S.J. Smith, et al. Prevalence of breast arterial calcifications in an ethnically diverse population of women. *Ann. Epidemiol.* 2005;15:344e-50e.
248. GA Woodard, VV Narla, R Ye, et al. Racial differences in the association between carotid plaque and aortic and coronary artery calcification among women transitioning through menopause. *Menopause*. 2012;19:157e-63e.
249. Pecchi A, Rossi R, Coppi F, et al. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of post-menopausal women. *Radiol Med*. 2003;106(4):305-12.
250. Matsumura ME, Maksimik C, Martinez MW et al. Breast artery calcium noted on screening mammography is predictive of high risk coronary calcium in asymptomatic women: a case control study. *Vasa*. 2013;42(6):429-33.
251. Moradi M, Adibi A, Abedi M. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT Calcium scoring and coronary CT angiography results. *Adv Biomed Res*. 2014;3:79.
252. Chadashvili T, Litmanovich D, Hall F, et al. Do breast arterial calcifications on mammography predict elevated risk of coronary artery disease? *Eur J Radiol*. 2016;85(6):1121-24.
253. Mostafavi L, Marfori W, Arellano C, et al. Prevalence of coronary artery disease evaluated by coronary CT angiography in women with mammographically detected breast arterial calcifications. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122289.
254. Nasir K, McEvoy JW. Recognizing Breast Arterial Calcification as Atherosclerotic CVD Risk Equivalent: From Evidence to Action. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):361-3.

255. Amin NP, Martin SS, Blaha MJ, et al. Headed in the right direction but at risk for miscalculation: a critical appraisal of the 2013 ACC/AHA Risk Assessment Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2789–94.

8. BIOGRAFIJA

Dr Dušan Ružičić, rođen je 26.09.1985.godine u Valjevu, majka Zorica, otac Predrag. Osnovnu i srednju Medicinsku školu „Dr Miša Pantić“ završio je u Valjevu kao nosilac Vukove diplome i Đak generacije, uz mnogobrojne nagrade na Republičkim takmičenjima iz biologije, hemije, istorije, srpskog jezika, prve pomoći. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je školske 2004/2005 godine, diplomirao je 04.06.2010.godine kao prvi u generaciji sa prosečnom ocenom 9.81. Dobitnik je mnogih nagrada i priznanja tokom studija: Nagrada Dekana Medicinskog fakulteta u Beogradu za najboljeg studenta II, III, IV, V godine (2007., 2008., 2009., 2010. godine), Nagrada iz Fonda prof. dr Živojin Sudarov kao najboljem studentu V godine Medicinskog fakulteta u Beogradu, Nagrada EFG Eurobank šolarina za 100 najboljih studenata u Srbiji, stipendista Fonda za mlade talente Republike Srbije, itd. Tokom studiranja u sklopu programa profesionalne razmene studenata, obavio je stručnu prasku i profesionalno usavršavanje u Univerzitetskim klinikama za kardiologiju u Češkoj Republici (Brno) i Republici Nemačkoj (Ulm i Hamburg). Dr Ružičić aktivno tokom studiranja učestvuje u nastavno-naučnoj deletnosti Medicinskog fakulteta kao: član Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu iz reda studenata, član redakcije „Medicinski podmladak“ stručno-naučnog časopisa studenata Medicinskog fakulteta (naučna publikacija kategorije M53), bio je demonstrator na Katedri za medicinsku i kliničku biohemiju, kao i član odbojkaške sekcije sportskog društva „Medicinar“ u okviru studentskog parlamenta Medicinskog fakulteta. Po završenim osnovnim akademskim studijama dr Ružičić upisuje specijalističke akademske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu školske 2010/2011. godine iz oblasti Kardiologije. Završni akademski specijalistički rad *„Klinički i laboratorijski prediktori ranog mortaliteta bolesnika sa akutnim infarktom miokarda lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom“* pod mentorstvom prof. dr Igora Mrdovića, odbranio je 28.02.2012.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Dr Ružičić je autor i koautor 15 radova objavljenih na nacionalnim i internacionalnim kongresima, 5 radova objavljenih u naučnim časopisima međunarodnog značaja (M20), kao i 5 radova objavljenih u naučnim časopisima nacionalnog značaja (M50). Doktorske studije iz oblasti Kardiologije upisao je školske 2012/2013. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Dr Ružičić zaposlen je, od 01. decembra 2010.god, u Opštoj bolnici Valjevo, Odeljenju kardiologije i koronarne jedinice, Odseku za invazivnu kardiološko-radiološku dijagnostiku sa pace maker centrom. Specijalizaciju iz Interne medicine upisao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u aprilu 2013.godine, specijalistički ispit sa odličnim položio 16. januara 2018. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Oženjen je suprugom Milijanom.

PRILOZI

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани Др Душан Ружичић

Број уписа КА 03/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом “Повезаност степена развијености артеријских калцификација дојки и степена развијености коронарне артеријске болести квантификоване SYNTAX скором (BASS студија)”

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 28. 03. 2019.

Потпис докторанда



Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Др Душан Ружичић

Број уписа КА 03/12

Студијски програм Кардиологија

Наслов рада "Повезаност степена развијености артеријских калцификација дојки и степена развијености коронарне артеријске болести квантификоване SYNTAX скором (BASS студија)"

Ментор: Проф. Др Бранко Белеслин

Потписани Др Душан Ружичић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

у Београду, 28.03.2018.

Потпис докторанда



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: “Повезаност степена развијености артеријских калцификација дојки и степена развијености коронарне артеријске болести квантификоване SYNTAX скором (BASS студија)” која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 28.03.2019.

Потпис докторанда

