



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



Siniša Stanković

**ZNAČAJ PERFUZIONE SCINTIGRAFIJE
MIOKARDA SA ^{99m}Tc -MIBI U PROGNOZI
KORONARNE BOLESTI KOD BOLESNIKA
SA DIABETES MELLITUSOM TIP 2**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2021.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



Siniša Stanković

**SIGNIFICANCE OF ^{99m}Tc -MIBI
MYOCARDIAL PERfusion
SCINTIGRAPHY IN THE PROGNOSIS OF
CORONARY DISEASE IN PATIENTS WITH
DIABETES MELLITUS TYPE 2**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2021.

Mentor: Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Naslov doktorske disertacije: Značaj perfuzione scintigrafije miokarda sa ^{99m}Tc -mibi u prognozi koronarne bolesti kod bolesnika sa diabetes mellitusom tip 2

Rezime: Perfuziona scintigrafija miokarda (PSM) je korisna u evaluaciji koronarne arterijske bolesti (KAB) kod oboljelih od tipa 2 dijabetesa (T2D). Ipak, prevalenca ishemije kod njih i mogućnost predviđanja budućih srčanih događaja su nejasni. Cilj je bio odrediti incidencu srčanih događaja kod oboljelih od T2D i vezu između njih i nalaza PSM. Prospektivno su ispitivane dvije grupe bolesnika sa srednjim do visokim rizikom za KAB, 98 sa T2D i 100 bez, koji nisu imali raniju koronarnu revaskularizaciju. Svima je urađena ^{99m}Tc -mibi PSM sa dipiridamolom. Podaci o srčanim događajima su sakupljeni tokom dvogodišnjeg praćenja. Srčani događaji su nastali kod 17,3% ispitanika sa T2D i 8,0% ispitanika bez T2D ($p=0,048$). Ispitanici sa T2D su imali kraće vrijeme preživljavanja bez srčanog događaja 24,7 mjeseci (95% CI 23,2-26,2) prema 28,5 mjeseci (95% CI 27,4-29,5) kod onih bez T2D ($p=0,046$). Nezavisni prediktori nastanka srčanih događaja su bili muški pol ($p=0,010$), raniji infarkt miokarda ($p<0,001$), prisustvo anginoznih tegoba ($p=0,014$) i sve varijable dobijene iz nalaza PSM. Kod ispitanika sa T2D, nakon korekcije i prilagođavanja sa varijablama dobijenim iz nalaza PSM, značajni prediktori su bili veličina ispada perfuzije u opterećenju ($p=0,022$), *summed stress score* (SSS) ($p=0,011$) i *summed difference score* (SDS) ($p=0,044$). Kod oboljelih od T2D, kumulativna stopa srčanih događaja je bila viša, a vrijeme preživljavanja do nastanka srčanog događaja kraće. PSM može pomoći u predviđanju budućih srčanih događaja kod oboljelih od T2D, a najvažniji prediktori su bili veličina ispada perfuzije u opterećenju, SSS i SDS.

Ključne riječi: Perfuziona scintigrafija miokarda, dijabetes, koronarna arterijska bolest, srčani događaji

Naučna oblast: Nuklearna medicina

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B 145

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za način korišćenja sadržaja doktorske disertacije: Autorstvo-nekomercijalno-dijeliti pod istim uslovima

Mentor: Dragana Šobić-Šaranović, MD, PhD, professor, Faculty of medicine, University of Belgrade

Title of the doctoral dissertation: Significance of ^{99m}Tc -mibi myocardial perfusion scintigraphy in the prognosis of coronary disease in patients with diabetes mellitus type 2

Summary: Myocardial perfusion imaging (MPI) is clinically useful for the evaluation of coronary artery disease (CAD) in patients with diabetes mellitus (DM). However, the prevalence of ischemia and its ability to predict future cardiac events is less clear. The aim was to determine the incidence of cardiac events in diabetic patients and relationship between them and MPI findings. Two cohorts of patients, 98 diabetics and 100 non-diabetics, with medium- to high-risk of CAD without previous coronary revascularization were studied prospectively. All of them were outpatients underwent ^{99m}Tc -mibi MPI with dipyridamole. The data about cardiac events were collected during follow-up period of two years. Cardiac events occurred in 17.3% diabetics and in 8.0% non-diabetics ($p=0.048$). Diabetics had shorter estimated event-free time 24.7 months (95% CI 23.2-26.2) versus non-diabetics 28.5 months (95% CI 27.4-29.5) ($p=0.046$). The independent predictors of cardiac events were male sex ($p=0.010$), previous myocardial infarction ($p<0.001$), presence of the symptoms of angina ($p=0.014$) and all variables derived from MPI findings. After adjustment for variables derived from MPI findings, the significant predictors in diabetics were size of stress perfusion defect ($p=0.022$), summed stress score ($p=0.011$) and summed difference score ($p=0.044$). In diabetic patients, the cumulative rate of cardiac events was higher and the event-free survival was worse. MPI could help in prediction of cardiac events in diabetics and the most important predictors were size of stress perfusion defect, summed stress score and summed difference score.

Key words: Myocardial perfusion imaging, diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiac events

Scientific area: Nuclear medicine

Scientific field: Medicine

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 145

Type of the selected licence of the Creative Commons how to use the content of the doctoral dissertation: Attribution-NonCommercial-ShareAlike

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Koronarna arterijska bolest.....	1
1.1.1. Koronarni protok krvi	2
1.1.2. Ateroskleroza koronarnih arterija	3
1.2. Dijabetes i koronarna arterijska bolest	6
1.2.1. Promjene u kardiovaskularnim faktorima rizika u predijabetesu i dijabetesu tip 2..	7
1.2.2. Endotelna disfunkcija.....	7
1.2.3. Subklinička inflamacija	8
1.2.4. Adipokini	8
1.2.5. Aterogena dislipidemija	9
1.2.6. Tromboza i fibrinoliza	9
1.2.7. Klasični faktori rizika za kardiovaskularne bolesti u osoba sa dijabetesom tip 2...	10
1.2.8. Markeri endotelne disfunkcije	10
1.2.9. Patofiziologija inzulinske rezistencije i kardiovaskularne bolesti u dijabetesu.....	11
1.2.10. Početak procesa ateroskleroze	11
1.2.11. Promjene uzrokovane hiperglikemijom	12
1.3. Perfuziona scintigrafija miokarda.....	13
1.3.1. Dijagnostička vrijednost perfuzione scintigrafije miokarda	17
1.3.2. Prognostička vrijednost perfuzione scintigrafije miokarda	18
1.3.3. Izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda.....	20
2. RADNE HIPOTEZE	21
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	22
4. ISPITANICI I METODE	23
4.1. Odabir i uključivanje ispitanika u istraživanje	23
4.2. Anamneza i fizički pregled.....	24
4.3. Izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda sa ^{99m}Tc -mibi i interpretacija nalaza.....	24

4.3.1. Protokol opterećenja i izvođenje SPECT perfuzione scintigrafije miokarda u opterećenju i bazalnim uslovima	25
4.3.2. Procesiranje podataka i interpretacija slika.....	26
4.4. Praćenje ispitanika.....	27
4.5. Statistička obrada podataka	27
5. REZULTATI.....	29
5.1. Opšte karakteristike ispitanika u istraživanju	29
5.1.1. Odnos ispitanika prema prisustvu <i>diabetes mellitus-a</i>	29
5.1.2. Polna struktura	29
5.1.3. Starosna struktura.....	30
5.1.4. Visina	30
5.1.5. Tjelesna težina	30
5.1.6. Index tjelesne težine (<i>BMI - body mass index</i>)	31
5.1.7. Antidiabetička terapija.....	31
5.1.8. Trajanje antidiabetičke terapije.....	32
5.1.9. Trajanje insulinske terapije	32
5.1.10. Prisustvo arterijske hipertenzije (HTA)	33
5.1.11. Prisustvo ranijeg infarkta miokarda (IM).....	33
5.1.12. Vrijeme proteklo od infarkta miokarda.....	34
5.1.13. Pušački status ispitanika	34
5.1.14. Prisustvo dislipidemije	35
5.1.15. Hereditet dijabetesa.....	36
5.1.16. Hereditet koronarne bolesti	36
5.1.17. Anginozne tegobe	37
5.1.18. Sistolni arterijski pritisak	37
5.1.19. Dijastolni arterijski pritisak.....	38
5.2. Parametri dobijeni perfuzionom scintigrafijom miokarda.....	38

5.2.1. Ejekcionalna frakcija lijevog ventrikula (LVEF)	38
5.2.2. Prisustvo uredne ejekcione frakcije lijevog ventrikula (LVEF)	39
5.2.3. Enddijastolni volumen lijevog ventrikula (EDV)	39
5.2.4. Endsistolni volumen lijevog ventrikula (ESV)	40
5.2.5. Sistolni volumen lijevog ventrikula (SV)	40
5.2.6. Uredan endsistolni volumen lijevog ventrikula (ESV)	41
5.2.7. Prisutan ispad perfuzije u opterećenju	41
5.2.8. Veličina ispada perfuzije u opterećenju	42
5.2.9. Prisutan reverzibilni ispad perfuzije	42
5.2.10. Veličina reverzibilnog ispada perfuzije	43
5.2.11. <i>Summed stress score</i> (SSS)	43
5.2.12. <i>Summed rest score</i> (SRS).....	43
5.2.13. <i>Summed difference score</i> (SDS)	44
5.2.14. Uredan <i>summed stress score</i> (SSS <4)	44
5.2.15. Stepen ispada perfuzije u opterećenju.....	44
5.2.16. Uredan <i>summed difference score</i> (SDS <2).....	45
5.2.17. Stepen reverzibilnog ispada perfuzije - ishemije	46
5.3. Vrijeme praćenja.....	46
5.4. Srčani događaji	47
5.4.1. Vrsta srčanog događaja	47
5.4.2. Vrijeme preživljavanja bez srčanog događaja	48
5.4.3. Vrijeme preživljavanja bez revaskularizacije	49
5.4.4. Odnos kategorijalnih varijabli i srčanih događaja	49
5.4.5. Odnos numeričkih varijabli i srčanih događaja	51
5.4.6. Univarijantni <i>Cox-ovi regresioni modeli</i> sa srčanim događajem kao zavisnom varijablom	52
5.5. Ispitanici sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda.....	55

5.6. Asimptomatski ispitanici (bez anginoznih tegoba)	56
5.6.1. Srčani događaji kod asimptomatskih ispitanika.....	59
5.7. Uticaj pola na učestalost poremećaja perfuzije miokarda i srčanih događaja kod ispitanika sa DM.....	61
5.7.1. Srčani događaji kod ispitanika sa DM u odnosu na pol.....	63
6. DISKUSIJA.....	65
6.1. Perfuziona scintigrafija miokarda i srčani događaji kod ispitanika sa i bez <i>diabetes mellitus-a</i>	65
6.2. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda.....	71
6.3. Asimptomatski ispitanici	75
6.4. Uticaj pola na učestalost poremećene perfuzije miokarada i srčanih događaja kod ispitanika sa <i>diabetes mellitus</i> -om.....	78
7. ZAKLJUČCI	83
8. LITERATURA	84

BIOGRAFIJA

IZJAVA 1

IZJAVA 2

IZJAVA 3

1. UVOD

U zadnje vrijeme koronarna arterijska bolest je postala široko rasprostranjen uzrok morbiditeta i vodeći uzrok mortaliteta posebno u ekonomski razvijenim i srednje razvijenim zemljama. Danas je više od 25% svih smrtnih slučajeva u Evropi i SAD posljedica ove bolesti^[1]. Pouzdano i brzo postavljanje dijagnoze je važno da bi se smanjio broj smrtnih ishoda i omogućio adekvatan terapijski pristup u što ranijem stadijumu bolesti.

Uporedo sa tim širom svijeta rapidno raste broj oboljelih od Diabetes mellitusa. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization – WHO) danas ih je oko 463 miliona. 2010. godine je procijenjeno da će do 2025. godine biti 438 miliona oboljelih, a taj broj je već sada premašen. Prema najnovijim procjenam predviđa se da će do 2030. godine ovaj broj narasti na 578 miliona, a do 2045. će premašiti 700 miliona, a više od 90% njih će imati upravo dijabetes tip 2^[2]. U nekim vodičima i preporukama dijabetes tip 2 se već smatra ekvivalentom kardiovaskularne bolesti, jer dva do četiri puta povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja^[3].

Kao posljedica ovoga došlo je do značajnog napretka kako u oblasti interventne kardiologije tako i u oblasti neinvazivnog pristupa u procjeni koronarne anatomije i perfuzije srčanog mišića. Brz tehnološki napredak omogućio je da svoje „mjesto pod suncem“ u evaluaciji ove bolesti dobiju neinvazivne slikovne metode kao što su perfuziona scintigrafija miokarda i MSCT (multislajsna kompjuterizovana tomografija).

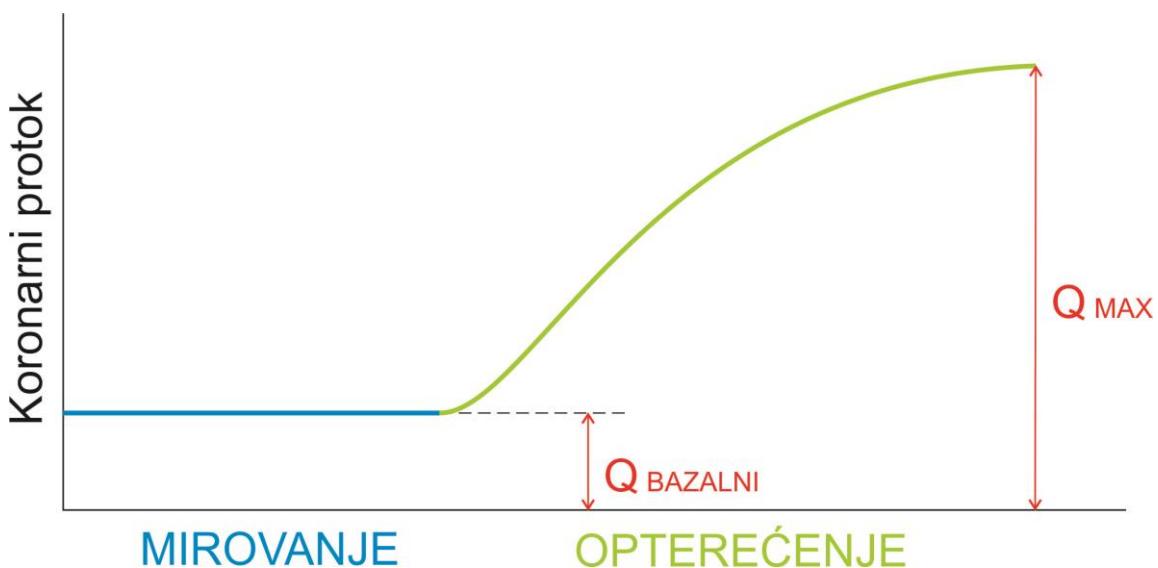
1.1. Koronarna arterijska bolest

U današnje vrijeme koronarna arterijska bolest uzrokuje više smrti i invaliditeta, a time i veće ekonomске troškove, nego bilo koja druga bolest. Faktori koji ovome najviše doprinose su visoko masna i energetski bogata ishrana, te način života sa nedovoljno fizičke aktivnosti. Patofiziološku osnovu ove bolesti predstavlja ateroskleroza koronarnih arterija koja uzrokuje

njihovo postepeno suženje - stenoze, a kasnije i smanjeno snabdijevanje krvlju srčanog mišića. U patofiziološkoj kaskadi ove bolesti, smanjena prokrvljenost najprije dovodi do gubitka kontraktilne funkcije miokardiocita, a nakon toga nastaje ishemija i nekroza, koja na kraju rezultira zamjenom srčanog mišićnog tkiva fibroznim ožiljkom.

1.1.1. Koronarni protok krvi

Srčano mišićno tkivo u bazalnim uslovima prima oko 5% sistolnog volumena krvi, što se u fizičkom opterećenju može povećati 3 do 4 puta, a djelovanjem nekih vazodilatatora i do 5 puta^[4], a shematski je prikazano na Slici 1.



Slika 1. Koronarni protok krvi u fiziološkim uslovima

Postoji gotovo linearna korelacija između koronarnog protoka krvi i količine dostavljenog kiseonika miokardiocitima^[5]. Pošto su saturacija krvi kiseonikom i njegova ekstrakcija od strane miokardiocita gotovo konstantne, veća količina kiseonika pri povećanim zahtjevima miokarda može se obezbijediti jedino povećanjem koronarnog protoka krvi.

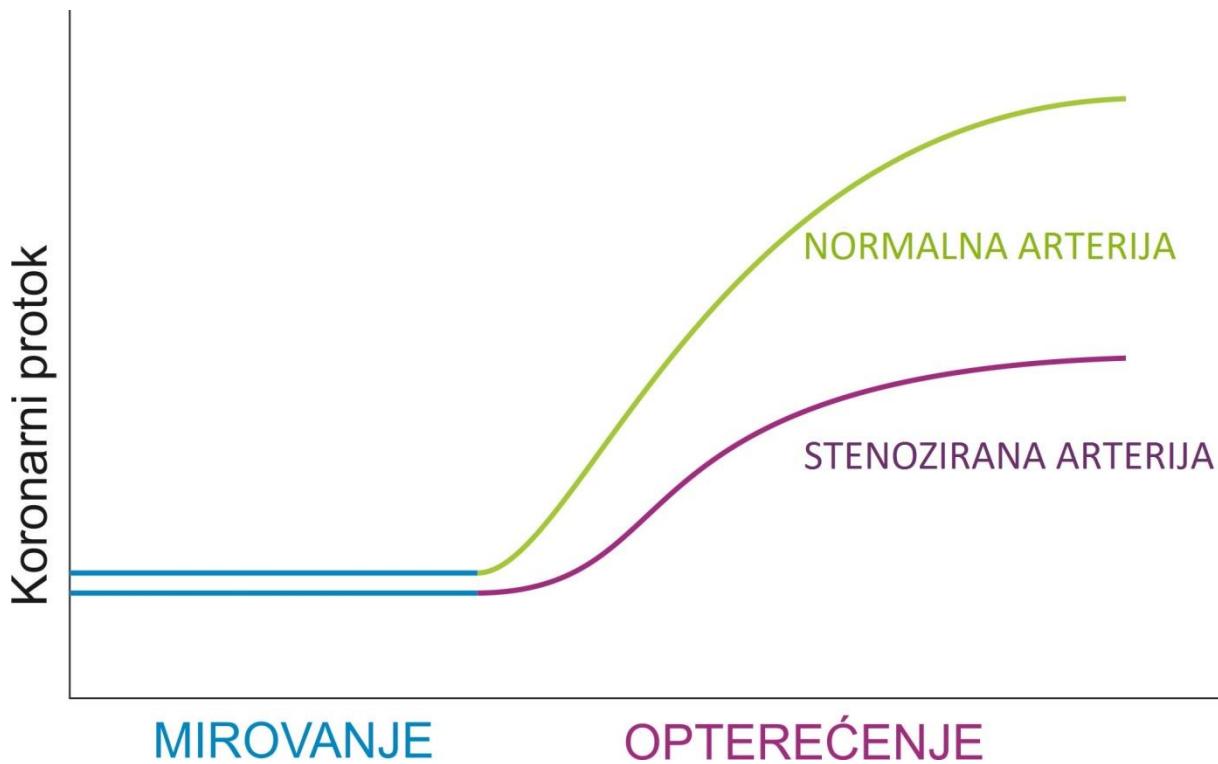
Protok krvi kroz koronarne krvne sudove je fazne prirode i uglavnom se odvija tokom dijastole. Uz pritisak u koronarnim krvnim sudovima, najveći uticaj na količinu protekli krvi ima otpor u koronarnim krvnim sudovima. Ukupni otpor protoku krvi kroz koronarne krvne sudove se sastoji od: otpora kroz velike epikardijalne arterije, otpora kroz prearteriole i otpora kroz arteriole i intramiokardijalne kapilare^[6]. U fiziološkim uslovima u odsustvu značajnog aterosklerotskog suženja epikardijalnih koronarnih arterija, otpor kroz velike epikardijalne

arterije je trivijalnog značaja, a koronarni otpor, a samim tim i koronarni protok krvi zavise od otpora kroz prearteriole i otpora kroz arteriole i intramiokardialne kapilare^[7]. Koronarni protok krvi zavisi od potrebe srca, tj. miokardiocita za kiseonikom. Ova potreba se zadovoljava sposobnošću koronarnih krvnih sudova da mijenjaju otpor protoku krvi, a time i količinu protekli krvi^[6]. Ovo je veoma značajno, jer je ekstrakcija oksigena od strane miokardiocita visoka ali nepromjenljiva^[8]. Promjene u potrebi srca za kiseonikom pri fizičkom opterećenju i emocionalnom stresu mijenjaju koronarni vaskularni otpor i na taj način regulišu količinu dostavljenog oksigena, tj. koronarni protok (metabolička regulacija)^[9]. Takođe, koronarni vaskularni otpor se mijenja i prema promjenama krvnog pritiska, mijenjajući i na taj način koronarni protok (autoregulacija)^[10].

1.1.2. Ateroskleroza koronarnih arterija

Ezikardijalne koronarne arterije predstavljaju predilekciono mjesto za nastanak ateroskleroze. Važniji faktori rizika za nastanak ateroskleroze (visoki LDL holesterol, niski HDL holesterol, pušenje, hipertenzija i diabetes mellitus) narušavaju normalne funkcije vaskularnog endotela, uključujući lokalnu kontrolu vaskularnog tonusa, održavanje antitrombotičke površine i smanjenje adhezije i dijapedeze inflamatornih ćelija^[11]. Gubitak ovih odbrambenih funkcija dovodi do neadekvatne konstrikcije, formiranja intraluminalnog tromba i abnormalne reakcije sa leukocitima (posebno monocitima) i trombocitima. Monocitna interakcija na kraju rezultuje subintimalnim nakupinama masti, glatko-mišićnih ćelija, fibroblasta i intercelularnog matriksa, tj. aterosklerotskim plakovima, koji nastaju na različitim mjestima epikardijalnog koronarnog stabla sa neregularnim brzinama protoka i na kraju dovode do suženja lumena^[12].

Predilekciona mjesta za nastanak aterosklerotskih plakova su na mjestima više turbulencije u protoku krvi, kao što su mesta grananja koronarnih arterija. Stenoza lumena mora dostići 85% – 90% da bi prevazišla autoregulatorne mehanizme i dovela do smanjenja perfuzije u bazalnim uslovima^[13]. Međutim, djelovanjem vazodilatatornih stimulusa (fizičko opterećenje ili farmakološka supstanca), smanjenje maksimalnog koronarnog protoka postaje manifestno već kod stenoze od 45% i veće^[14]. Ovo je shematski prikazano na Slici 2.



Slika 2. Koronarni protok krvi u fiziološkim uslovima i koronarnoj arterijskoj bolesti

Segmentno aterosklerotsko suženje epikardijalnih koronarnih arterija prvenstveno nastaje formiranjem plakova, koji su podložni rupturi i eroziji vrha (kape) koja im onemogućava direktni kontakt sa krvlju. Izlaganjem sadržaja plaka krvlju, počinju se odvijati dva važna povezana procesa: aktivacija i agregacija trombocita, te aktivacija koagulacione kaskade, koja vodi odlaganju fibrinskih niti^[12]. Tromb sačinjen od agregata trombocita i fibrinskih niti zahvata eritrocite i može smanjiti protok krvi vodeći do nastanka klinički manifestne ishemije miokarda^[15]. Mjesto nastanka suženja ili opstrukcije koronarne arterije određuje i količinu ishemičnog miokarda, a samim tim i težinu kliničke slike. Posebno su opasne naglo nastale opstrukcije koronarnih arterija, kao što su glavno stablo lijeve koronarne arterije i proksimalni dio lijeve prednje descendantne arterije. Ozbiljna suženja koronarnih arterija i miokardna ishemija su često praćene razvojem kolateralnih sudova, posebno kada suženje nastaje postepeno^[16]. Ako su dovoljno razvijeni, ovi kolateralni krvni sudovi mogu dostaviti dovoljnu količinu krvi da spriječe nastanak nekroze srčanog mišića, tj. da očuvaju vijabilnost miokarda, pa čak i funkciju u bazalnim uslovima, ali ne i tokom opterećenja kada postoji povećana potreba miokarda za kiseonikom.

Razvija se gradijent pritiska prije i poslije stenoze, tj. dolazi do pada poststenotičkog pritiska u koronarnoj arteriji. Kada su koronarni sudovi koji određuju koronarni otpor

maksimalno dilatirani, koronarni protok postaje zavisan o poststenotičkom pritisku^[6]. U ovim okolnostima, ishemija, koja se klinički manifestuje kao angina ili promjena u ST segmentu na EKG-u, može se precipitirati povećanjem potrebe miokarda za oksigenom uzrokovane fizičkom aktivnošću, emocionalnim stresom ili tahikardijom, kao i upotrebom koronarnih vazodilatatora^[8].

Nagli razvoj izražene ishemije, koja nastaje u iznenadnoj totalnoj i subtotalnoj okluziji koronarnih arterija, dovodi do gotovo trenutnog gubitka funkcije miokardiocita, kako kontrakcije tako i relaksacije^[17]. Relativno slabija perfuzija subendokardijuma uzrokuje još intenzivniju ishemiju ovog dijela srčanog zida u poređenju sa subepikardijalnim dijelom. Ishemija većih dijelova lijevog ventrikula uzrokuje tranzitorno popuštanje lijeve komore, a ako su zahvaćeni i papilarni mišići, može se javiti i mitralna regurgitacija^[18]. Kada je ishemija prolazna, povezana je sa anginom pectoris, a kada je prolongirana, može dovesti do nekroze srčanog mišića i posljedičnog nastajanja ožiljka sa ili bez kliničke slike akutnog infarkta miokarda^[17].

Ozbiljnost i dužina trajanja poremećaja u protoku krvi kroz koronarne arterije, tj. poremećaja u opskrbi i potrebi miokarda za kiseonikom, determiniše da li će nastati reverzibilno ili permanentno (ireverzibilno) oštećenje. Obično totalne okluzije sa odsustvom kolateralna u trajanju dužem od 20 minuta dovode do nekroze miokarda^[19].

Ishemija uzrokuje karakteristične promjene u elektrokardiogramu (EKG), kao što su abnormalna repolarizacija, prikazana inverzijom T talasa, a kada je ozbiljnija izaziva i promjene u ST segmentu. Prolazna inverzija T talasa obično odražava netransmuralnu, intramiokardnu ishemiju, dok prolazna depresija ST segmenta često odražava subendokardijalnu ishemiju, a smatra se da je elevacija ST segmenta obično uzrokovana ozbilnjom transmuralnom ishemijom^[20].

Druga važna konsekvenca ishemije miokarda je električna nestabilnost, koja može dovesti do prijevremenih otkucaja, ili čak ventrikularne tahikardije i fibrilacije. Većina naglo nastalih smrtnih ishoda zbog ishemijske bolesti srca rezultat je ishemijom indukovanih ventrikularnih tahiaritmija^[21].

1.2. Dijabetes i koronarna arterijska bolest

Diabetes mellitus predstavlja jedan od vodećih faktora rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti i budućih akutnih srčanih događaja^[22]. Od dijabetesa boluje preko 460 miliona ljudi širom svijeta^[2], a vodeći uzrok smrti kod ovih bolesnika je upravo koronarna arterijska bolest (65% - 70%)^[23]. U jednoj ranijoj studiji je pokazano da prevalenca koronarne arterijske bolesti kod oboljelih od dijabetesa dostiže 55% u poređenju sa 2% - 4% u opštoj populaciji^[24]. Veoma često, kod čak 10% do 20% oboljelih od dijabetesa, postoji asimptomatska koronarna arterijska bolest^[25].

Hronična hiperglikemija dovodi do brojnih dugoročnih komplikacija u očima, bubrežima, nervima, srcu i krvnim sudovima ovih bolesnika. Osobe sa predijabetesom, nedijagnostikovanim dijabetesom tip 2 i dugotrajnim dijabetesom tip 2 imaju visoki rizik za nastanak svih komplikacija makrovaskularne bolesti, posebno koronarne arterijske bolesti, cerebrovaskularnog inzulta i periferne arterijske bolesti, stoga epidemija dijabetesa tip 2 neminovno vodi do epidemije sa dijabetesom vezane kardiovaskularne bolesti^[26].

Za razliku od bolesnika iz opšte populacije, oboljeli od dijabetesa tip 2, često već u vrijeme postavljanja dijagnoze koronarne arterijske bolesti, imaju uznapredovalu bolest (uključujući višesudovnu bolest), koju karakterišu ekstenzivna ateroskleroza, visoka incidenca disfunkcije lijeve komore i visoka učestalost akutnih srčanih događaja^[27]. Prema dosadašnjim istraživanjima kombinacija koronarne arterijske bolesti i dijabetesa dovodi se u vezu sa visokom učestalošću budućih akutnih srčanih dogadaja i lošijom prognozom. Haffner i saradnici su pokazali da oboljeli od dijabetesa, koji nisu imali infarkt miokarda imaju sličan rizik za njegov nastanak kao bolesnici bez dijabetesa, koji su već ranije imali infarkt^[28]. U FINMONICA projektu (u Finskoj provođeni dio velikog MONICA projekta Svjetske zdravstvene organizacije, označenog kao najveća svjetska studija o srčanim bolestima, srčanom udaru, faktorima rizika i populacionim trendovima, koji je provođen od 1979. god. do 2002. god.) su našli da je jednogodišnja stopa mortaliteta nakon prvog infarkta miokarda kod oboljelih od dijabetesa bila 44,2% za muškarce i 36,9% za žene, u poređenju sa 32,6% i 20,2% kod bolesnika bez dijabetesa^[29], a u 4S studiji (*the Scandinavian Simvastatin Survival Study*) su zaključili da oboljeli od dijabetesa imaju veću incidencu velikih srčanih događaja i nižu stopu preživljavanja^[30].

U jednom od novijih radova Bourque i saradnici su primijetili da je u početku niska stopa srčanih događaja kod nehospitalizovanih bolesnika sa dijabetesom upućenih na

perfuzionu scintigrafiju miokarda nakon dvije godine značajno porasla, te da je jedna trećina onih sa srčanim događajem imala ranije normalan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda, pa su zaključili da kod bolesnika sa dijabetesom treba izvršiti bolju stratifikaciju rizika^[31].

Prognoza kod oboljelih od dijabetesa tip 2 je vezana za prisustvo koronarne arterijske bolesti, a rano postavljena dijagnoza i pravovremeno uvedena odgovarajuća terapija usporavaju progresiju bolesti i smanjuju rizik za nastanak srčanih događaja^[28].

1.2.1. Promjene u kardiovaskularnim faktorima rizika u predijabetesu i dijabetesu tip 2

Predijabetes i dijabetes tip 2 sa kardiovaskularnim bolestima povezuju određeni još uvijek nedovoljno razumljivi mehanizmi. Za oba ova stanja je zajednička inzulinska rezistencija u tkivima, a kasnije se u dijabetesu razvija izražena hiperglikemija. Povišena koncentracija glukoze povećava rizik za aterotrombozu što se može objasniti sa nekoliko mogućih mehanizama^[32]. Osobe sa predijabetesom često imaju mnoštvo različitih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti: inzulinsku rezistenciju, gojaznost, posebno centralnu gojaznost, povišen krvni pritisak, povišene ukupne trigliceride i snižen HDL holesterol, te je nejasno da li je hiperglikemija u nedijabetičkom opsegu sama po sebi uzročno povezana sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti^[33]. Bolesnici sa dijabetesom tip 2 imaju u najmanju ruku inzulinsku rezistenciju kao osobe sa predijabetesom, te stoga, faktori rizika povezani sa inzulinskom rezistencijom u predijabetesu i faktori rizika povezani sa inzulinskom rezistencijom i hiperglikemijom u dijabetesu tip 2 mogu većim dijelom objasniti pojačanu aterotrombozu u ovim stanjima, uključujući endotelnu disfunkciju, subkliničku inflamaciju, promjene u adipokinima, razvoj aterogene dislipidemije, povišene nivoje slobodnih masnih kiselina i promjene u procesu tromboze i fibrinolize^[34,35].

1.2.2. Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija je prvi korak u nastanku aterosklerotske lezije, a usko je povezana sa inzulinskom rezistencijom^[36]. Od ranije se zna da je povećanje preuzimanja glukoze u mišićima, koje je stimulisano inzulinom, povezano sa povećanjem protoka krvi^[37]. Vazodilatatorno dejstvo inzulina je ovisno o azotnom oksidu (NO), jer blokiranje inzulinom indukovanih povećanja protoka krvi sa inhibitorom NO sintetaze (N^G -monomethyl-L-arginin)

smanjuje i protok krvi i preuzimanje glukoze, a NO-zavisno povećanje protoka krvi u skeletnom mišiću može biti odgovorno za 25% do 40% povećanja preuzimanja glukoze kao odovora na inzulinsku stimulaciju^[38]. Hiperglikemija smanjuje stvaranje azotnog oksida, a dovodi i do povećanja nivoa slobodnih masnih kiselina, uzrokovanih smanjenjem antilipolitičkog dejstva inzulina, što dodatno doprinosi redukciji sinteze azotnog oksida^[39]. Takođe, hiperglikemija doprinosi povećanju proizvodnje endotelina-1^[38]. I na kraju, dijabetes tip 2 dovodi do poremećaja funkcije glatkomišićnih ćelija u krvnim sudovima, a što je vezano sa poremećajem azotnim oksidom posredovane vazodilatacije, te povećanjem nivoa endotelina-1, angiotenzina II i inhibitora plazminogen aktivatora-1 (PAI-1)^[40].

1.2.3. Subklinička inflamacija

Inflamacija niskog stepena je povezana sa inzulinskom rezistencijom i uključena je u patogenezu dijabetesa tip 2, a smatra se da pospješuje nastanak inzulinske rezistencije i endotelne disfunkcije, doprinoseći na taj način kardiovaskularnim komplikacijama^[41].

Masno tkivo je aktivan endokrini i parakrini organ i oslobađa veliki broj citokina i bioaktivnih medijatora, kao što su leptin, adiponektin, IL-6 (interleukin-6) i TNF- α (tumor necrosis factor- α), koji utiču na nastanak inzulinske rezistencije, inflamacije i ateroskleroze^[42]. Pretlost, koja se često viđa kod bolesnika sa dijabetesom, je takođe povezana sa generalizovanom sistemskom inflamacijom, koja uključuje cirkulišuće inflamatorne proteine kao što su CRP (C reaktivni protein), IL-6, PAI-1, P-selektin i fibrinogen^[43].

1.2.4. Adipokini

Utvrđeno je da je nekoliko adipokina, kao što su leptin, adiponektin, TNF- α , IL-6, rezistin, visfatin i retinol-vezujući protein 4, povezano sa inzulinskom rezistencijom^[42]. Adiponektin ima važne antiaterogene, antidiabetičke i antiinflamatorne osobine i ima ga dosta u adipocitima^[44]. Nivo adiponektina je nizak u osoba sa većom količinom intraabdominalnog masnog tkiva, što se može objasniti povećanom sekrecijom TNF- α iz visceralnog masnog tkiva^[45]. Poznato je da je visok nivo adiponektina u korelaciji sa visokom inzulinskom osjetljivošću^[46].

1.2.5. Aterogena dislipidemija

Inzulinska rezistencija i dijabetes tip 2 su povezani sa promjenama u nivou cirkulišućih lipida i lipoproteina^[47]. Osobe sa inzulinskrom rezistencijom imaju više ukupne i VLDL trigliceride i niži HDL holesterol, nego osobe sa visokom inzulinskrom osjetljivošću, te su povišeni nivoi lipoproteina bogatih triglyceridima, i na tašte i postprandijalno, karakterističan nalaz kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 (VLDL, metaboliti VLDL i ostaci hilomikrona)^[48]. Nizak HDL holesterol, koji je često povezan sa visokim nivoima ukupnih i VLDL triglicerida, druga je karakteristična abnormalnost lipida u bolesnika sa dijabetesom tip 2^[49]. Osnovni defekt u metabolizmu lipida u bolesnika sa dijabetesom tip 2 je prekomjerna produkcija velikih VLDL čestica u jetri, posebno VLDL₁^[49]. Prekomjerna produkcija VLDL čestica pokreće seriju drugih promjena u lipoproteinima, dovodeći do visokih nivoa ostatnih čestica, LDL male gustine i niskog nivoa HDL holesterola, a osim smanjenja nivoa HDL holesterola i apolipoproteina A-I, postoje i abnormalnosti u veličini i kompoziciji HDL čestica u bolesnika sa dijabetesom tip 2^[49,50]. Smanjena koncentracija HDL i apolipoproteina A-I pospješuje nakupljanje holesterola u zidu krvnih sudova i vodi do ateroskleroze^[51]. Kod bolesnika sa dijabetesom tip 2, nivoi ukupnog i LDL holesterola su obično normalni, ali se javljaju kompozicijske promjene u LDL česticama (LDL male gustine, visokog sadržaja triglicerida i oksidativne modifikacije LDL čestica), kao i povećan broj LDL čestica^[52]. Pošto svaka LDL čestica sadrži molekulu apolipoproteina B, bolesnici sa dijabetesom tip 2 imaju povišen nivo apolipoproteina B, a povišen broj LDL čestica može doprinijeti aterogenezi^[52]. LDL čestice male gustine vrlo brzo ulaze u arterijski zid i mogu toksično djelovati na endotelne ćelije, uzrokovati veću produkciju prokoagulantnih faktora i mogu se oksidovati mnogo brže nego velike flotirajuće čestice^[53].

1.2.6. Tromboza i fibrinoliza

Inzulinska rezistencija i dijabetes tip 2 su povezani sa povišenim rizikom od tromboze (koagulacioni faktori VII, XII i fibrinogen) i supresijom fibrinolize uzrokovanim povećanim koncentracijama fibrinolitičkog inhibitora PAI-1^[54]. U inzulinskoj rezistenciji, endotelna disfunkcija smanjuje proizvodnju azotnog oksida i sintezu prostaciklina, a trombociti teže agregaciji^[53]. Hiperglikemija i glikozilacija doprinose nastanku ugruška otpornog na fibrinolizu^[54]. Pokazano je da je povišeni nivo PAI-1 povezan sa inzulinskrom rezistencijom i dijabetesom tip 2 nezavisno od pretilosti i loše kontrolisane glikemije^[55].

1.2.7. Klasični faktori rizika za kardiovaskularne bolesti u osoba sa dijabetesom tip 2

Oboljeli od dijabetesa tip 2, kao i osobe bez dijabetesa imaju iste glavne faktore rizika za koronarnu arterijsku bolest (povišeni ukupni i LDL holesterol, sniženi HDL holesterol, povišeni krvni pritisak i pušenje)^[56]. Ipak, za svaki od ovih faktora rizika, osobe sa dijabetesom imaju najmanje dva puta veći rizik u odnosu na osobe bez dijabetesa^[33]. Ovo ukazuje da, iako su klasični faktori rizika veoma važni u određivanju povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti u osoba sa dijabetesom tip 2, oni ne objašnjavaju viši rizik od srčanih događaja kod ovih osoba^[57]. Stoga, za razumijevanje visokog rizika za kardiovaskularne bolesti u dijabetesu tip 2, neophodno je u obzir uzeti i druge faktore rizika.

1.2.8. Markeri endotelne disfunkcije

1.2.8.1. Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija je karakterističan poremećaj u metabolizmu glukoze u bolesnika sa predijabetesom i dijabetesom tip 2^[58]. Zajedno sa njom se često javljaju povišeni krvni pritisak, gojaznost, centralna gojaznost, povišen nivo ukupnih triglicerida, nizak nivo HDL holesterola i poremećaji hemostaze^[59]. Povezanost među faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti prisutna je kako kod oboljelih od dijabetesa tip 2, tako i kod osoba bez dijabetesa, i prediktor je za koronarnu arterijsku bolest^[60]. Kod odraslih mlađe životne dobi, prevencijom inzulinske rezistencije se smanjuje rizik za nastanak infarkta miokarda za 42%, a u njegovoј prevenciji inzulinska rezistencija je značajnija od sistolnog krvnog pritiska (36%), HDL holesterola (31%), LDL holesterola (16%), kao i nivoa plazma glukoze na tašte i pušenja zajedno (9%)^[61].

1.2.8.2. Hiperglikemija

Nekoliko prospективnih studija koje su uključivale veliki broj bolesnika sa dijabetesom tip 2 su pokazale da je kontrola glikemije važna za rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti^[62–65]. Ipak, ovaj rizik nije tako visok za nastanak koronarne arterijske bolesti^[62,63]. Ranije studije sa oboljelim od dijabetesa tip 2 su pokazale da su najvažniji faktori rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti klasični faktori rizika, posebno dislipidemija (visok ukupni i LDL holesterol, visoki ukupni trigliceridi i nizak HDL holesterol)^[64,66]. Loša

kontrola glikemije je bila prediktor događaja vezanih za koronarnu arterijsku bolest i u ovim istraživanjima, mada je ta povezanost bila znatno slabija u odnosu na klasične faktore rizika. Ovi rezultati su u skladu sa ranijim studijama, koje ukazuju da je hiperglikemija vjerovatno najznačajniji faktor rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti u dijabetesu tip 1, dok su u dijabetesu tip 2 klasični faktori rizika i inzulinska rezistencija važniji faktori rizika nego hiperglikemija^[67].

1.2.9. Patofiziologija inzulinske rezistencije i kardiovaskularne bolesti u dijabetesu

Inzulinska rezistencija i dijabetes uzrokuju ubrzaru aterosklerozi preko nekoliko mehanizama djelujući na endotel, vaskularni zid, glatkomšićne ćelije i trombocite^[68,69]. Inzulinska rezistencija je vezana sa poremećajem vazodilatacije, povećanim oksidativnim stresom i visokim koncentracijama slobodnih masnih kiselina, vazokonstriktora, molekula koji pospješuju ćelijsku adheziju, PAI-1, citokina i drugih posrednika inflamacije niskog intenziteta i nastanka tromboze^[70,71]. Dijabetes tip 2 dalje pojačava ove poremećaje i indukuje brojne nepovoljne promjene u funkciji i strukturi zida krvnih sudova uključujući i pretjerano formiranje krajnjih produkata uznapredovale glikozilacije (AGEs-Advanced glycation end products)^[50,72,73].

1.2.10. Početak procesa ateroskleroze

Primarni događaj u procesu ateroskleroze je nakupljanje LDL holesterola u subendotelnom matriksu kako kod oboljelih od dijabetesa, tako i kod osoba bez dijabetesa^[74]. Male guste LDL čestice, čiji je broj povećan u dijabetesu, pospješuju aterogenezu i povećavaju rizik za kardiovaskularne bolesti u dijabetesu tip 2, a *in vitro* studije su pokazale da male guste LDL čestice brzo ulaze u arterijski zid uzrokujući veću proizvodnju prokoagulantnih faktora i mnogo brže se oksiduju^[75]. Takođe, povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina indukuju inflamaciju, pogoršavaju inzulinsku rezistenciju i vazodilataciju uzrokovanu endotelnom disfunkcijom^[76]. Niski nivoi HDL holesterola i apolipoproteina A-1 doprinose nedovoljnem uklanjanju viška holesterola iz aterosklerotskih plakova^[77].

1.2.11. Promjene uzrokovane hiperglikemijom

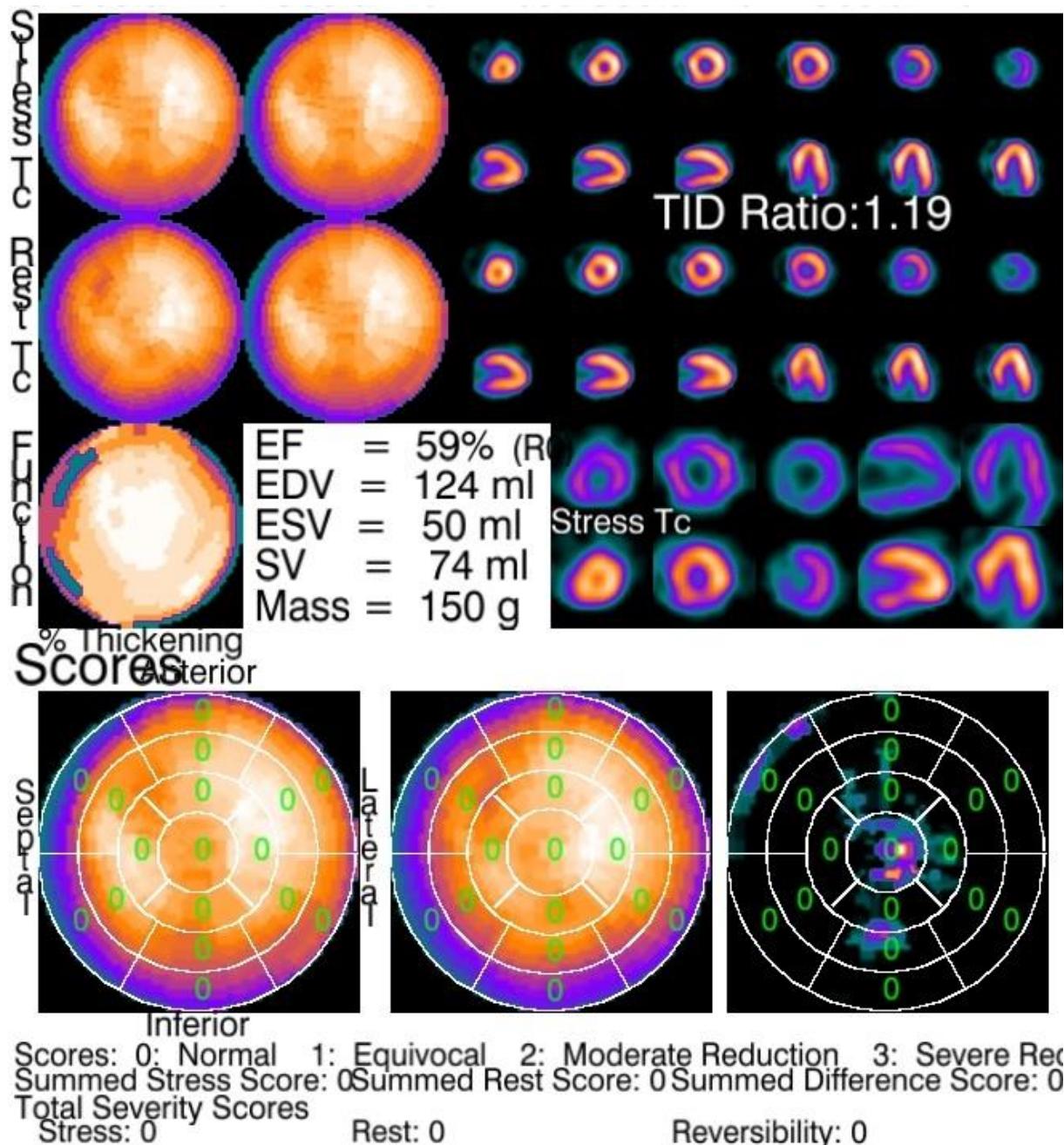
U eksperimentalnim modelima, hiperglikemija igra centralnu ulogu u ranom razvoju ateroskleroze pospješujući adheziju monocita na endotelne ćelije^[78]. Glukozom i krajnjim produktima uznapredovale glikozilacije posredovana inhibicija proizvodnje azotnog oksida (NO) od strane endotelnih ćelija je vezana sa endotelnom disfunkcijom^[79]. Visoke koncentracije glukoze mogu stimulisati proliferaciju vaskularnih glatkomičićnih ćelija i njihovu migraciju u intimu, gdje učestvuju u formiranju fibrozne kape^[80].

Akutni koronarni sindrom je obično posljedica rupture koronarnog plaka^[81]. Povećanu podložnost plaka rupturi u dijabetesu tip 2 uzrokuje zajedničko prisustvo inflamacije i tanke fibrozne kape plaka, koja nastaje zbog smanjene produkcije kolagena ili zbog degradacije kolagena i matriksa proteinazama^[50]. Aktivnost trombocita i koagulabilnost krvi su povećani u dijabetesu tip 2, a kao rezultat toga javlja se povećana sklonost formiranju tromba^[82]. U uznapredovalim aterosklerotskim lezijama u bolesnika sa dijabetesom smanjeno je vrijeme preživljavanja, a samim tim i broj, vaskularnih glatkomičićnih ćelija, te su zbog toga ovakve lezije podložnije rupturi^[83].

Nekoliko raniјe pomenutih mehanizama može doprinijeti ubrzanoj aterotrombozi u bolesnika sa dijabetesom tip 2, ali u dostupnoj literaturi postoje samo ograničeni podaci iz prospektivnih populacijskih studija, koji bi omogućili procjenu značaja ovih potencijalnih mehanizama na povećani rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti. Dosadašnja ispitivanja vezana za prevenciju događaja u kardiovaskularnim bolestima liječenjem hiperglikemije u bolesnika sa dijabetesom tip 2 nisu dala očekivane rezultate, jer je incidencija kardiovaskularne bolesti ostala visoka čak i kod dobro regulisane glikemije^[84–89]. Ovo pokazuje da inzulinska rezistencija ima dominantnu ulogu u nastanku kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa dijabetesom tip 2, te da utiče na sve mehanizme za koje se zna da bi mogli biti povezani sa kardiovaskularnim bolestima u osoba sa predijabetesom i dijabetesom tip 2^[33]. Prema tome potrebna su dodatna istraživanja kako bi bili razjašnjeni mehanizmi nastanka kardiovaskularnih bolesti, a koji su vezani za inzulinsku rezistenciju i hiperglikemiju u osoba sa predijabetesom i dijabetesom tip 2.

1.3. Perfuziona scintigrafija miokarda

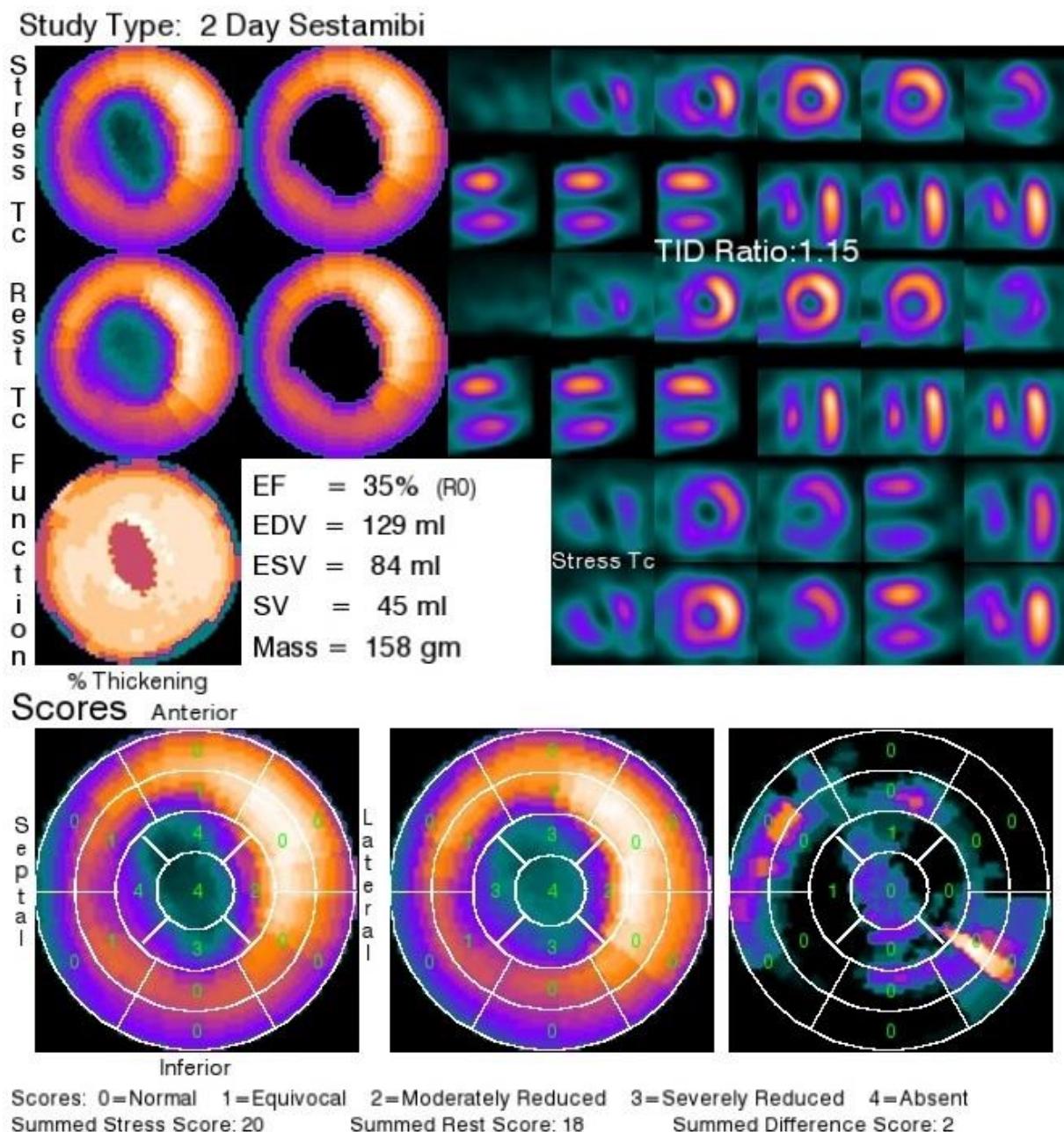
U kardiologiji odavno postoji potreba za uvođenjem novih neinvazivnih dijagnostičkih procedura. Jedna takva procedura je perfuziona scintigrafija miokarda, koja omogućava otkrivanje koronarne arterijske bolesti, procjenu funkcionalnog značaja stenoze koronarne arterije, procjenu vijabilnosti srčanog mišićnog tkiva, stratifikaciju rizika kod bolesnika sa od ranije poznatom ili sumnjom na koronarnu bolest, procjenu globalne i regionalne ventrikularne funkcije, kao i prognozu nastanka budućih kardiovaskularnih događaja^[90].



Slika 3. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda

Perfuziona scintigrafija miokarda je korisna i ekonomski isplativa metoda kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolesti i prisutnim bolom u prsima. Ona omogućava pouzdano procjenjivanje prisustva opstrukcije koronarnih arterija, kao i stepena težine poremećaja perfuzije srčanog mišića, a na osnovu toga i prognoziranje daljeg toka i ishoda bolesti. Zbog toga se koristi ne samo kao dijagnostička alatka, nego i za trijažu bolesnika između početne medikamentozne terapije i invazivne dijagnostike i eventualne revaskularizacije, tj. u donošenju odluke o daljem liječenju oboljelih. Preporučuje se kao dijagnostička procedura prvog izbora kada je ergometrijski test teško izvodljiv ili nekonkluzivan, kada je EKG u mirovanju patološki, te kada je izvjesno da se ne može postići adekvatno fizičko opterećenje^[91]. Mada je teško porediti ispitivanja koronarne funkcije i koronarne anatomije, senzitivnost perfuzione scintigrafije miokarda za otkrivanje koronarnom angiografijom potvrđene stenoze je 85-90%^[92]. Perfuziona scintigrafija miokarda je najkorisnija kod bolesnika sa srednjom vjerovatnoćom (25-75%) za postojanje koronarne bolesti, ali ju njen prognostička vrijednost čini korisnom i kod bolesnika sa visokom vjerovatnoćom^[93]. U dijagnostici, najmanje je korisna kod bolesnika sa malom vjerovatnoćom bolesti, kod kojih je upitno izvođenje bilo koje dijagnostičke pretrage, jer uredan nalaz pouzdano ukazuje na rizik od infarkta miokarda ili srčane smrti manji od 1% godišnje za 5 ili 10 godina zavisno od faktora rizika^[94,95]. Koronarna angiografija je priznata kao zlatni standard za dijagnozu koronarne bolesti, mada anatomska ispitivanje ne može uvijek odrediti vezu između koronarne bolesti i prisutnih simptoma, kao u slučaju postojanja uznapredovalog koronarnog ateroma i normalnog lumena koronarne arterije. Pojavom novih neinvazivnih funkcionalnih pretraga, kao što su perfuziona scintigrafija miokarda i stres-ehokardiografija, znatno je smanjena dijagnostička uloga koronarne angiografije. Upotreba koronarne angiografije kao metode prvog izbora nije optimalna strategija ni za bolesnika ni za zdravstveni sistem koji pokriva troškove dijagnostikovanja i menadžmenta koronarne bolesti^[96]. Kada postoji visoka pretestna vjerovatnoća postojanja koronarne arterijske bolesti, tada je strategija direktne koronarne angiografije veoma efikasna, a u većini slučajeva se izvođenjem revaskularizacije postiže poboljšanje prognoze i slabljenje simptoma^[97]. Još uvijek se nerijetko dešava da bolesnici sa srednjom i malom pretestnom vjerovatnoćom za koronarnu arterijsku bolest idu na koronarnu angiografiju bez prethodnog funkcionalnog testa, uprkos tome što je ovakav pristup klinički neefikasan i skup^[96]. Postoje brojni dokazi da se perfuziona scintigrafija može koristiti kao „propusnik“ (*gatekeeper*) za koronarnu angiografiju, što znači da se koronarna angiografija treba izvoditi samo kod bolesnika sa upornim simptomima i onih čiji perfuzioni sken ukazuje na visoki rizik^[93,98]. Nekoliko studija je pokazalo da inicijalno izvođenje

perfuzione scintigrafije miokarda, koju slijedi selektivna koronarna angiografija, predstavlja visoko isplativu (cost-effective) strategiju u poređenju sa direktnom koronarnom angiografijom^[99,100].

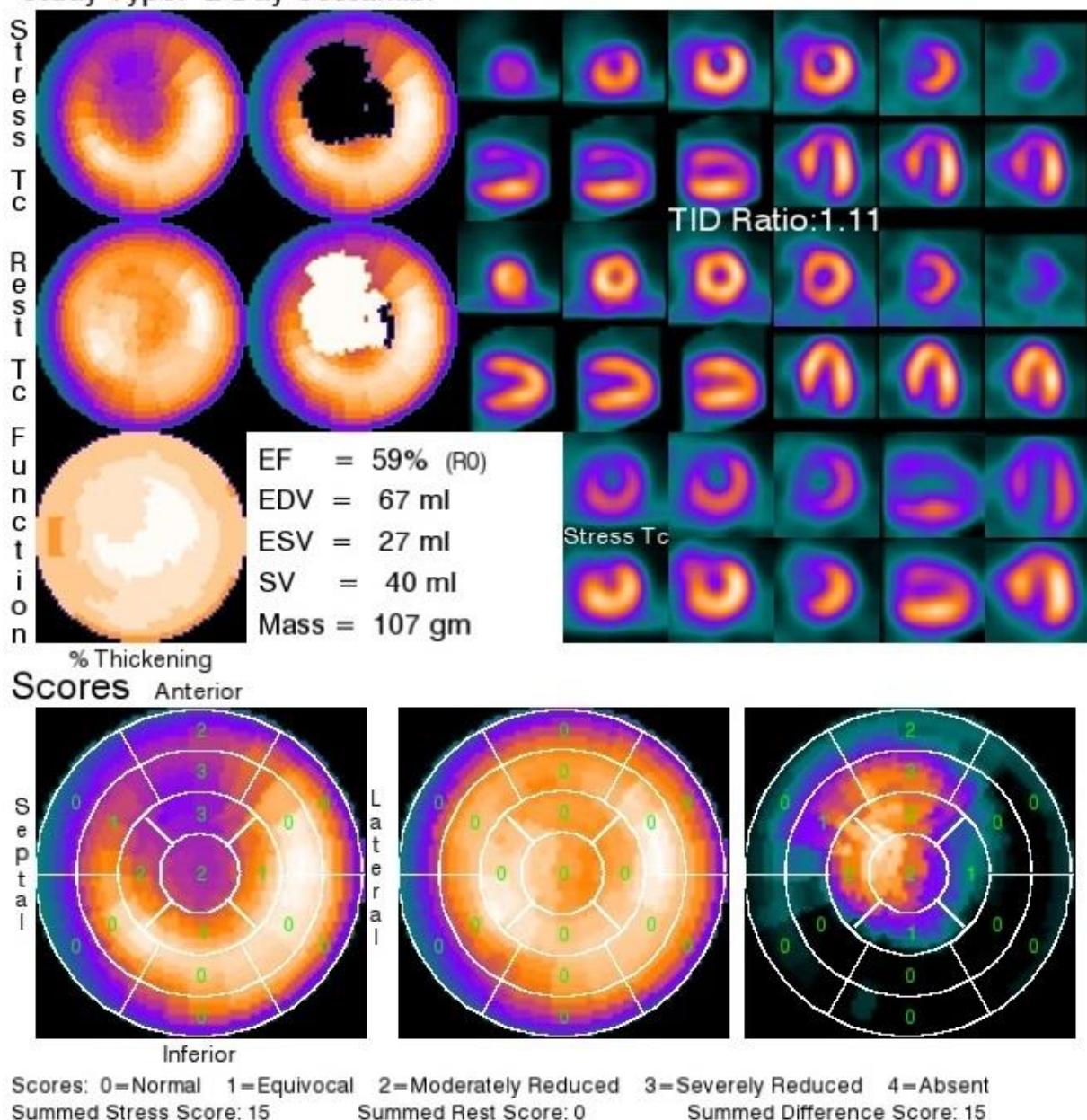


Slika 4. Nalaz perfuzione scintigrafije miokarda bolesnika sa infarktom

Perfuziona scintigrafija miokarda se već dugo koristi za stratifikaciju rizika kod bolesnika sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest^[101-103]. Ipak, još uvijek se nedovoljno zna o međusobnim odnosima simptoma i nalaza perfuzione scintigrafije miokarda kod oboljelih od dijabetesa. Ovo je od posebnog značaja u kliničkom radu, jer su simptomi

kod oboljelih od dijabetesa češće odsutni ili atipični u odnosu na bolesnike bez dijabetesa^[104,105]. U nekoliko studija u kojima je istraživana incidencija nijeme ishemije u bolesnika sa dijabetesom, stopa je bila čak do 65%, a posebno visoka u određenim kliničkim stanjima i kod prisustva faktora rizika, naročito kod bolesnika starijih od 60 godina i kod bolesnika sa više faktora rizika, kao što su periferna arterijska bolest, retinopatija, microalbuminurija i autonomna neuropatija^[25,106].

Study Type: 2 Day Sestamibi



Slika 5. Nalaz perfuzione scintigrafije miokarda bolesnika sa ishemijom

1.3.1. Dijagnostička vrijednost perfuzione scintigrafije miokarda

Perfuziona scintigrafija miokarda ima senzitivnost 88% i specifičnost 74% za detekciju angiografski verifikovane koronarne bolesti u opštoj populaciji, a slične vrijednosti su nadene i kod bolesnika sa dijabetesom^[107]. Od slikovnih metoda, koje se koriste za procjenu prisustva ishemije miokarda i koronarne arterijske bolesti uz izvođenje testa opterećenja, u dosadašnjim studijama kod bolesnika sa dijabetesom, perfuziona scintigrafija miokarda je bila najčešći izbor. Kang i saradnici su našli da kod bolesnika sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest, perfuziona scintigrafija miokarda ima senzitivnost 86% i specifičnost 56% u grupi sa dijabetesom, a 86% i 46% u grupi bez dijabetesa, što upućuje na sličnu dijagnostičku tačnost kod bolesnika sa dijabetesom i bolesnika bez dijabetesa, a prisutnom sumnjom na koronarnu arterijsku bolest^[108]. Velika DIAD studija (*Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects – Detekcija nijeme miokardne ishemije kod asimptomatskih osoba sa dijabetesom*) je dizajnirana da se utvrdi prevalenca i težina koronarne arterijske bolesti u asimptomatskim bolesniku sa dijabetesom i da se izvrši procjena mogućnosti tadašnjih ADA (*American Diabetes Association*) vodiča u otkrivanju onih sa nijemom ishemijom^[27,109]. Uključen je veliki broj bolenika sa dijabetesom tip 2, a bez ranijih simptoma koronarne arterijske bolesti, bez do tada urađenog ergometrijskog testiranja ili koronarne angiografije. Svim bolesnicima je urađena perfuziona scintigrafija miokarda, a 22% je imalo pozitivan (patološki) nalaz, dok je 6% bilo izrazito patoloških sa srednjim ili velikim defektom u nakupljanju radiofarmaka u opterećenju^[109]. Prema tadašnjim ADA vodičima 60% ispitanika uključenih u studiju su zadovoljavali kriterije za “screening” perfuzionu scintigrafiju miokarda, tj. imali su promjene u EKG-u u mirovanju koje ukazuju na ishemiju ili infarkt, perifernu arterijsku bolest, starost preko 35 godina, dva ili više faktora rizika za kardiovaskularnu bolest uz dijabetes. 22% ovih ispitanika je imalo pozitivan (patološki) nalaz perfuzione scintigrafije miokarda, identično kao i ostatak kohorte^[109]. Takođe, nije bilo razlike u incidenci izrazito patoloških nalaza između ove dvije podgrupe. Istaknuto je, da bi 41% svih pozitivnih (patoloških) nalaza bilo neprimjećeno “screeningom” samo bolesnika koji zadovoljavaju kriterije prema ADA vodičima, što je navelo autore da ukažu da svi bolesnici sa dijabetesom mogu imati koristi od “screening” perfuzine scintigrafije miokarda^[109].

1.3.2. Prognostička vrijednost perfuzione scintigrafije miokarda

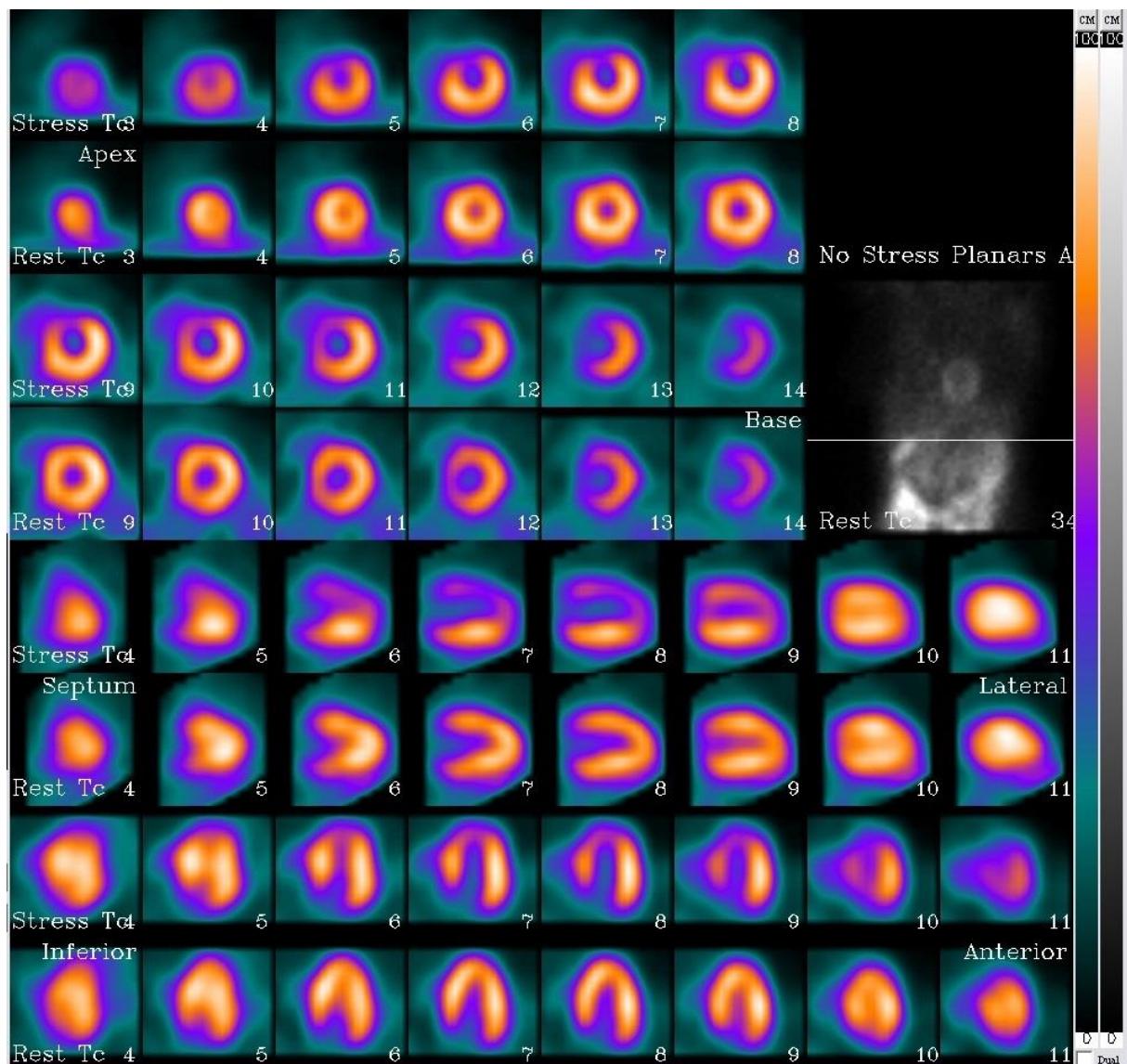
1.3.2.1. Bolesnici sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest

Više dosadašnjih studija je potvrdilo postojanje prognostičke vrijednosti perfuzione scintigrafije miokarda kod bolesnika sa dijabetesom sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest^[110-114]. U svim ovim studijama potvrđeno je da pozitivan (patološki) nalaz perfuzione scintigrafije miokarda kod bolesnika sa dijabetesom dodatno povećava rizik za nastanak srčanih događaja. Ovo je dobro dokumentovano u dvije velike studije. Giri i saradnici su u multicentričnoj studiji pokazali da su bolesnici sa dijabetesom imali značajno više srčanih događaja (naprasna srčana smrt, nefatalni infarkt miokarda i revaskularizacija) nego bolesnici bez dijabetesa (8,6% prema 4,5%; p<0,0001), te zaključili da patološki nalaz perfuzione scintigrafija miokarda dodatno povećava rizik od kardiovaskularnih događaja i kod jednih i kod drugih, gdje veći broj ishemičnih ili ožiljnih (fibroznih) segmenata ukazuje na goru prognozu^[110]. Ipitivanjem prognostičke vrijednosti perfuzione scintigrafije miokarda kod bolesnika sa dijabetesom i bez dijabetesa bavili su se i Kang i saradnici u velikoj prospektivnoj studiji. Nakon dvogodišnjeg praćenja, utvrdili su da su oboljeli od dijabetesa imali više perfuzionih defekata i veću učestalost srčanih događaja (naprasna srčana smrt, nefatalni infarkt miokarda i revaskularizacija). Prisustvo i veličina perfuzionih ispada na nalazu perfuzione scintigrafije miokarda (uredan, blago patološki i umjereno do izrazito patološki) kod oboljelih od dijabetesa, su bili prediktori naprasne srčane smrti (p<0,0001) i omogućili su stratifikaciju rizika kod ovih bolesnika^[111]. Ove studije, kao i brojne druge su pokazale da bolesnici sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda, čak i oni sa dijabetesom, imaju nisku stopu budućih srčanih događaja^[112,113,115]. Ipak, Kamalesh i saradnici su našli da je nakon dvije godine stopa srčanih događaja kod oboljelih od dijabetesa počela da raste, te zaključili da bi tokom praćenja bolesnika sa dijabetesom i urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda moglo biti korisno češće retestiranje^[115].

1.3.2.2. Asimptomatski bolesnici

Postoje brojne studije u kojima je pokazano da je perfuziona scintigrafija miokarda korisna u stratifikaciji rizika kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom^[114,116,117]. U ranijoj velikoj studiji, gdje su bolesnici bili stratifikovani prema rezultatu perfuzione scintigrafije

miokarda u grupa sa malim, srednjim i visokim rizikom, autori su našli značajne razlike među njima u godišnjoj stopi srčane smrtnosti (3,6%, 5,0% i 5,9%; p<0,001)^[116].



Slika 6. Presjeci srca na nalazu perfuzione scintigrafije miokarda bolesnika sa ishemijom

1.3.2.3. Nemogućnost izvođenja testa fizičkim opterećenjem i pol

Jedan od bitnih parametara koji ima prognostički značaj za nastanak srčanih događaja je sposobnost bolesnika da izvede test fizičkim opterećenjem. Oboljeli od dijabetesa znatno češće nego opšta populacija imaju smanjenu toleranciju na fizički napor i nisu u stanju izvesti test fizičkim opterećenjem^[118]. Postoje studije u kojima je pokazano da su bolesnici sa dijabetesom, kako oni sa simptomima, tako i asimptomatski, koji nisu bili u stanju izvesti

adekvatan test fizičkim opterećenjem imali do sedam puta veću stopu smrtnosti od koronarne bolesti u poređenju sa onim koji su bili u mogućnosti izvesti ovaj test^[113,114,119].

Odavno se zna da muški pol predstavlja faktor rizika za koronarnu arterijsku bolest. Međutim kod oboljelih od dijabetesa postoje određeni paradoksi i nedoumice u vezi toga. Berman i saradnici su koristeći perfuzionu scintigrafiju miokarda kod bolesnika sa dijabetesom i poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest u prognostičke svrhe ispitivali odnos *diabetes mellitus* i pola. Utvrđili su da su žene imale lošiji ishod za bilo koji stepen jačine perfuzionog defekta u poređenju sa muškarcima^[120]. Nasuprot tome u zadnje vrijeme su se pojavili radovi nekoliko autora u kojima se tvrdi da dijabetes ima isti ili sličan uticaj na koronarnu arterijsku bolest kod oba pola, a u nekim da je kod osoba ženskog pola sa dijabetesom prognoza bolja u odnosu na muškarce, kao što je slučaj i u opštoj populaciji^[121-123].

1.3.3. Izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda

Perfuziona scintigrafija miokarda se izvodi u dvije faze, poslije intravenskog davanja radiofarmaka nakon fizičkog (ergometrijskog) ili farmakološkog opterećenja i poslije intravenskog davanja radiofarmaka u bazalnim uslovima, tj. mirovanju. Procjena perfuzije se vrši na osnovu kvalitativnih i kvantitativnih parametara i razlika na dobijenim scintigramima nakon opterećenja i u mirovanju.

Zadnjih godina, jedan od najčešće korišćenih radiofarmaka za izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda je ^{99m}Tc-sestamibi. Prema hemijskom sastavu je C₃₆H₆₆N₆O₆Tc, a široko je poznat još i kao ^{99m}Tc-mibi, ^{99m}Tc-2-Methoxyisobutylisonitrile, ^{99m}Tc-Hexakismethoxyisobutylisonitrile, ^{99m}Tc-Hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile, gdje ovaj posljednji sinonim odgovara njegovoj pravoj hemijskoj strukturi. Sestamibi je liposolubilni, kationski hemijski spoj koji difuzijom ulazi u ćeliju bez aktivnog nakupljanja, sa koeficijentom ekstrakcije od 65%^[124]. Nakon ulaska u miokardiocit akumulira se u mitohondrijima. Rapidno se uklanja iz krvi (T_{1/2} je 4,3 minute u mirovanju i 1,6 minuta u opterećenju) i permanentno ostaje intracelularno u miokardiocitima, dok je redistribucija zanemarljiva, a glavni put za ekskreciju je hepatobilijarni sistem i kao posljedica toga javlja se nakupljanje u jetri^[125].

2. RADNE HIPOTEZE

1. Bolesnici sa dijabetesom imaju veću učestalost velikih kardiovaskularnih događaja, kako fatalnih tako i nefatalnih, u odnosu na bolesnike bez dijabetesa.
2. Perfuziona scintigrafija miokarda daje kvantitativne i kvalitativne podatke i omogućava identifikaciju i diferencijaciju bolesnika sa dijabetesom koji imaju nizak i visoki rizik za buduće kardiovaskularne događaje.
3. Bolesnici sa dijabetesom imaju veću učestalost i teži oblik koronarne bolesti u odnosu na bolesnike bez dijabetesa.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Uzimajući u obzir nalaz perfuzione scintigrafije miokarda, uporediti učestalost nastanka velikih kardiovaskularnih događaja između grupa ispitanika sa i bez *diabetes mellitusa*.
2. Utvrditi uticaj *diabetes mellitusa* na učestalost velikih kardiovaskularnih događaja kod ispitanika sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda.
3. Utvrditi učestalost poremećene perfuzije miokarada i velikih kardiovaskularnih događaja kod asimptomatskih ispitanika sa *diabetes mellitusom*.
4. Ispitati uticaj pola na učestalost poremećene perfuzije miokarada i velikih kardiovaskularnih događaja kod ispitanika sa *diabetes mellitusom*.

4. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je izvođeno kao prospективна студија у Универзитетском клиничком центру Републике Српске Банја Лука у Клиничком заводу за нукlearну медицину и болести штитне жлезде и обухватило је 2 групе испитаника (испитивану и контролну групу).

Pристанак на учествовање у истраžивању је био на добровољној основи, а испитаницима је оствљена могућност да у било ком моменту напусте истраžивање без икаквих последица по њима, као и њихово даље лечење. Прије извођења перфузионе скинтиграфије миокарда, информисани пријестанак је добијен од свих испитаника. Такође, Етички одбор Универзитетског клиничког центра Републике Српске Банја Лука је одобрио извођење овог истраžивања. Истраžивање је у потпуности било у складу са нацелима Хелсиншке декларације.

Истраžивање је provedено у 5 фаза:

- Одабир и укључивање испитаника у истраžивање
- Анамнеза и физички преглед
- Извођење перфузионе скинтиграфије миокарда са ^{99m}Tc -мібі и интерпретација резултата
- Праћење испитаника
- Статистичка обрада прикупљених података

4.1. Odabir i uključivanje ispitanika u istraživanje

Испитивану групу је чинило 98 испитаника са *diabetes mellitusom* тип 2, а контролну групу 100 испитаника без дјабетеса. Сви испитаници су били нехоспитални pacijenti са средnjim до visokim rizikom за коронарну arterijsku bolest upućeni на перфузциону скинтиграфију миокарда од стране кардиолога, ендокринолога или интернисте zbog sumnje на коронарну arterijsku bolest ili zbog evaluacije od ranije poznate koronarne arterijske bolesti. Ranija koronarna revaskularizacija, bilo perkutanom koronarnom intervencijom (*percutaneous coronary intervention - PCI*) или premosnicom koronarne arterije (*coronary artery bypass grafting - CABG*), је узета као критеријум за исključење. Сви испитаници у испитиваној групи су имали од ранije dijagnostikovan *diabetes mellitus* тип 2 и лiječeni су инзулином и/или oralnim antidiјабетичким lijekovima (OAD). Урађена је selekcija испитаника, тако да групе буду "mečovane", tj. да између њих не буде значајне razlike u odnosu na klasične faktore rizika

za koronarnu arterijsku bolest (dob, pol, gojaznost, pušenje, arterijska hipertenzija, raniji infarkt miokarda i anginozne tegobe).

Nakon detaljnog informisanja ispitanika o ciljevima i načinu provođenja istraživanja u usmenoj i pismenoj formi, ispitanici su dali saglasnost za učestvovanje u istraživanju, tj. potpisali informisani pristanak.

4.2. Anamneza i fizički pregled

Prije izvođenja perfuzione scintigrafije miokarda, svim ispitanicima su anamnestički i uvidom u raniju medicinsku dokumentaciju uzeti podaci vezani za dob, pol, trajanje diabetesa, vrstu i trajanje antidijabetičke terapije, prisustvo anginoznih tegoba, prisustvo faktora rizika za koronarnu arterijsku bolest, ranije kardiovaskularne događaje i eventualne kardiološke intervencije. Svim ispitanicima je urađen fizički pregled uz mjerjenje tjelesne težine i visine, arterijskog krvnog pritiska i pulsa.

Arterijska hipertenzija je definisana kao prisustvo krvnog pritiska iznad 140/90 mmHg ili uzimanje propisanih antihipertenzivnih lijekova. Uzimanje propisanih hipolipemika je smatrano ekvivalentom postojanja dislipidemije. Smatralo se da ispitanici imaju anginozne tegobe, ako su osjećali bol u grudnom košu ili nedostatak vazduha za koje je procijenjeno da bi mogli biti uzrokovani koronarnom arterijskom bolešću srca.

4.3. Izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda sa ^{99m}Tc -mibi i interpretacija nalaza

Perfuziona scintigrafija miokarda sa ^{99m}Tc -mibi je izvođena u 3 etape:

- a) Perfuziona scintigrafija miokarda u opterećenju
- b) Perfuziona scintigrafija miokarda u bazalnim uslovima, tj. mirovanju
- c) Obrada (procesiranje) slika i podataka

4.3.1. Protokol opterećenja i izvođenje SPECT perfuzione scintigrafije miokarda u opterećenju i bazalnim uslovima

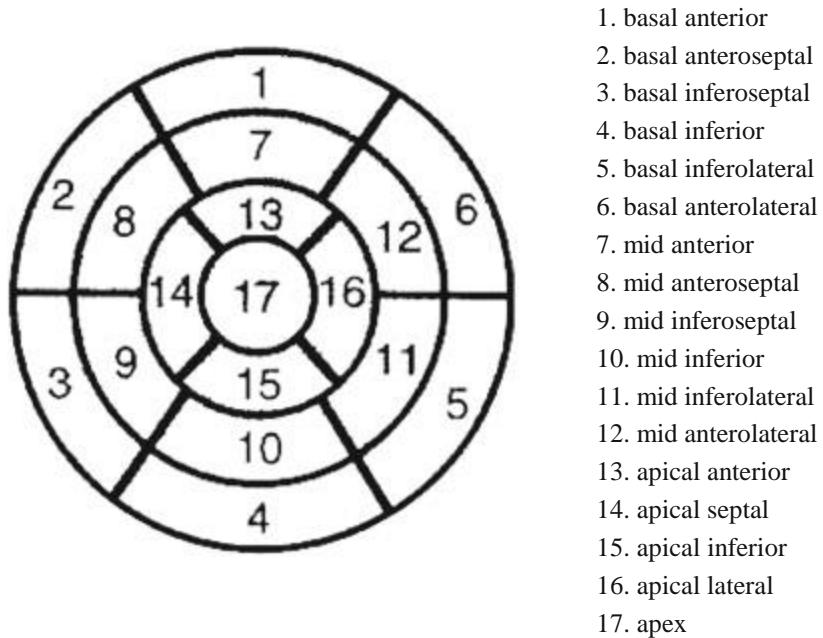
Svi ispitanici su podvrgnuti farmakološkom opterećenju sa dipiridamolom prema preporukama Evropskog udruženja nuklearne medicine (*EANM – European Association of Nuclear Medicine*)^[126]. Ispitanicima je, tokom 4 minute, intravenski dat vazodilatator dipiridamol u dozi od 0,56 mg/kg tjelesne težine. Četiri minute po završetku infuzije dipiridamola, intravenski je u bolusu injiciran radiofarmak ^{99m}Tc-sestamibi (*technetium-99m methoxy-isobutyl-isonitrile*) u dozi od oko 550 MBq (oko 15 mCi). U slučajevima gdje se pojavio bol u grudnom košu, promjena u ST segmentu u EKG-u ili neki od neželjenih simptoma uzrokovanih dipiridamolom, intavenski je dat *aminophylline* u dozi od 125 mg dvije minute nakon injiciranja radiofarmaka.

SPECT (*single photon emission tomography* – jednofotonska emisiona tomografija) perfuziona scintigrafija miokarda je izvođena prema dvodnevnom protokolu. Svim ispitanicima je urađena “gejtovana” (*gated*) SPECT perfuziona scintigrafija miokarda nakon farmakološkog opterećenja uz korištenje 8 “frejmova” (*frames*) po R-R ciklusu, kao i “negejtovana” (*non-gated*) SPECT perfuziona scintigrafija miokarda u bazalnim uslovima, tj. mirovanju. Za izvođenje SPECT perfuzione scintigrafije miokarda u bazalnim uslovima injiciran je isti radiofarmak u dozi od oko 550 MBq (oko 15 mCi) najmanje 24 časa nakon izvođenja opterećenja. “Gejtovana” SPECT perfuziona scintigrafija miokarda je omogućila dobijanje funkcionalnih parametara: ejekcione frakcije lijeve komore (LVEF), endsistolnog, sistolnog i enddijastolnog volumena (ESV, SV i EDV).

Akvizicija slika je izvođena na komercijalno dostupnom SPECT gama kamera sistemu (Optima™ NM/CT 640, GE Healthcare). Doziranje radiofarmaka, SPECT akvizicija, kao i procesiranje slika su izvođeni prema ranije pomenutim preporukama od strane EANM^[126]. Akvizicija, tj. slikanje je izvođeno 60 minuta nakon injiciranja radiofarmaka korištenjem rotirajuće dvoglave gama kamere sa niskoenergetskim (“*low-energy*”) “*parallel hole*” kolimatom visoke rezolucije (“*high-resolution*”) uz korištenje 30%-tnog ($\pm 15\%$) simetričnog energetskog prozora centriranog na 140 keV. Dobijene su slike iz 64 projekcije (40 sekundi po projekciji) uz korištenje 64x64 matrice i polukružne orbite od 180°. Nije rađena korekcija atenuacije i rasipanja (“*attenuation or scatter correction*”).

4.3.2. Procesiranje podataka i interpretacija slika

Svi podaci i slike dobijeni akvizicijom su obrađeni pomoću automatizovanog softverskog programa *Emory Cardiac Toolbox™* (ECTb™, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA), koji je omogućio izračunavanje LVEF, EDV, ESV i SV, kao i varijabli koje karakterišu proširenost i intenzitet perfuzionih ispada. Relativna distribucija perfuzije miokarda je analizirana semikvantitativno korištenjem standardizovane segmentacije na 17 miokardnih segmenata (Slika 7)^[127,128]. Svim ispitanicima su pomoću pomenutog računarskog programa i segmentacije miokarda određeni *summed stress score* (SSS – ukupan zbir bodova u opterećenju = proširenost ožiljka i ishemije), *summed rest score* (SRS – ukupan zbir bodova u mirovanju = proširenost ožiljka) i *summed difference score* (SDS – ukupna razlika bodova između SSS i SRS = proširenost ishemije), koji su korišteni u daljim komparativnim analizama. Svaki segment je bodovan korištenjem skale od 5 bodova (0 = uredno nakupljanje radiofarmaka, 1 = blago smanjeno nakupljanje, 2 = umjерeno smanjeno nakupljanje, 3 = jako smanjeno nakupljanje i 4 = potpuni defekt u nakupljanju radiofarmaka). SSS je dobit dobit zbrajanjem bodova za svaki od 17 segmenata sa slika u opterećenju. SRS je dobit dobit na sličan način zbrajanjem bodova za svaki od 17 segmenata sa slika u mirovanju. Na kraju, SDS je dobit oduzimanjem SRS od SSS i u stvari je varijabla koja predstavlja proširenost ishemije odnosno količinu ishemičnog miokarda.



Slika 7. SPECT perfuziona scintigrafija miokarda: 17-segmentni model^[128]

U skladu sa ranijim istraživanjima, perfuzioni scintigram je smatrana urednim ako je SSS bio 3 ili niži (bez ispada perfuzije), blago patološki (pozitivan) ako je SSS bio između 4 i 8 (mali ispad perfuzije), umjereno patološki (pozitivan) ako je SSS bio između 9 i 13 (umjereni/srednji ispad perfuzije) i izrazito patološki (pozitivan) ako je SSS bio veći od 13 (veliki ispad perfuzije)^[129]. SDS <2 je smatrana kao odsustvo ishemije, 2 do 4 kao blaga ishemija, 5 do 8 kao umjerena ishemija i >8 izražena (teška) ishemija^[129,130]. Prema tome ispitanici sa SDS <2 su smatrani da nemaju, a oni sa SDS ≥2 da imaju ishemiju.

4.4. Praćenje ispitanika

Period praćenja ispitanika je trajao oko 2 godine. Prikupljanje podataka o ispitanicima tokom praćenja je vršeno pregledanjem medicinske dokumentacije nastale tokom hospitalnog liječenja, kontaktiranjem ispitanikovog porodičnog doktora i/ili telefonskim kontaktiranjem samog ispitanika ili osobe koju je ispitanik ovlastio i naveo kao kontakt osobu. Datum poslednjeg pregleda dokumentacije ili kontakta je korišten za određivanje dužine vremena praćenja. *End point* (prekid daljeg praćenja) je bio nastanak nekog od srčanih događaja: srčane smrti, nefatalnog infarkta miokarda (IM) ili koronarne revaskularizacije, bilo perkutanom koronarnom intervencijom (*percutaneous coronary intervention - PCI*) ili premosnicom koronarne arterije (*coronary artery bypass grafting - CABG*). Srčana smrt je definisana kao smrtni ishod uzrokovani akutnim infarktom miokarda, srčanim aritmijama ili refraktornom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Naprasna smrt koja se nije mogla objasniti drugim uzrokom, takođe, smatrana je kao srčana smrt. Nefatalni infarkt miokarda i koronarna revaskularizacija su potvrđeni pregledom medicinske dokumentacije nastale tokom hospitalizacije. Ispitanici kod kojih je nastao smrtni ishod drugog uzroka su isključeni iz istraživanja.

4.5. Statistička obrada podataka

Statističkom obradom prikupljenih podataka i računanjem došlo se do rezultata na osnovu kojih su doneseni konkretni zaključci u skladu sa postavljenim hipotezama i ciljevima istraživanja. Po potrebi, osnovne karakteristike ispitanika su poređene *Student-ovim t* ili *Mann-Whitney-ovim U* testom za kontinuirane varijable, a *chi-kvadrat* ili *Fisher-ovim exact-nim* testom za kategoričke varijable. Za određivanje nezavisnih prediktora srčanih događaja

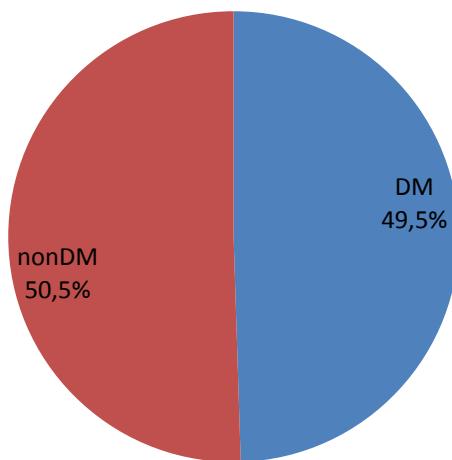
korištena je univariantna *Cox*-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza. Rizik za pojedinačne varijable je izražen kao *hazard ratio* sa odgovarajućim 95%-tним *confidence interval*-om (*CI*). Za ispitivanje veze između srčanih događaja i *diabetes mellitus*-a korištena je univariantna *Cox*-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza nakon korekcije i prilagođavanja (*adjustment*) sa varijablama dobijenim iz nalaza perfuzione scintigrafije miokarda (LVEF, end-dijastolni volumen (EDV), end-sistolni volumen (ESV), sistolni volumen (SV), prisustvo ispada perfuzije u opterećenju, prisustvo reverzibilnog ispada perfuzije (ishemije), SSS, SRS i SDS. *Kaplan-Meier*-ovim metodom su generisane krive preživljavanja bez srčanog događaja u funkciji vremena (mjeseci) i određeno očekivano vrijeme preživljavanja bez srčanog događaja. U analizi rezultata statističkih testova statistički značajnim vrijednostima smatrane su vrijednosti $p < 0,05$. Statističke analize su urađene korištenjem statističke softverske platforme *IBM® SPSS® Statistics - Version 22 (Statistical Package for Social Studies, International Business Machines Corporation, Armonk, New York, United States of America)*.

5. REZULTATI

5.1. Opšte karakteristike ispitanika u istraživanju

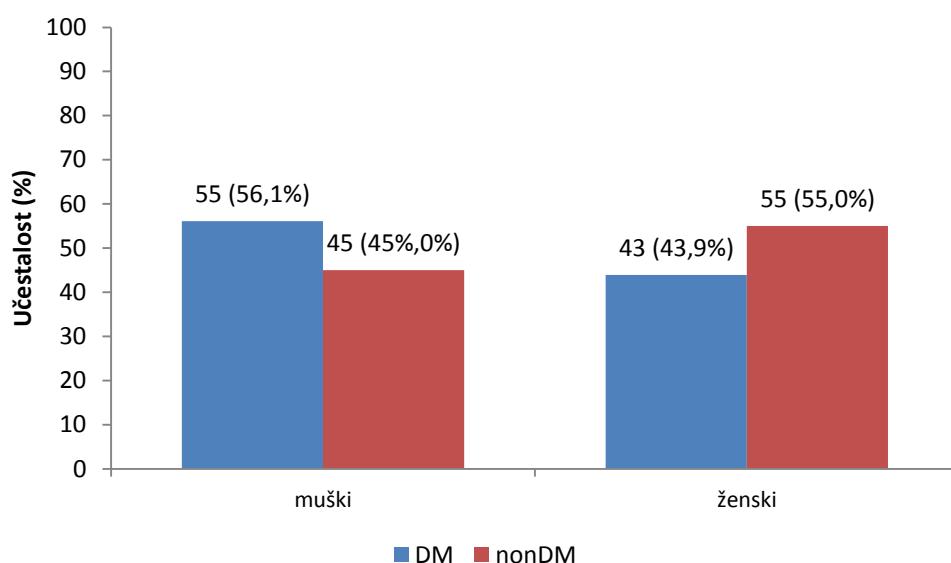
5.1.1. Odnos ispitanika prema prisustvu *diabetes mellitus-a*

U istraživanju je učestvovalo 198 ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, 98 (49,5%) je imalo DM, dok je 100 (50,5%) bilo bez DM (Slika 8).



Slika 8. Struktura ispitanika u istraživanju prema prisustvu DM

5.1.2. Polna struktura



Slika 9. Distribucija ispitanika prema polu

U grupi ispitanika sa DM bilo je 43,9% žena i 56,1% muškaraca, dok je u grupi bez DM bilo 55,0% žena i 45,0% muškaraca, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=2,449$; $p=0,118$) (Slika 9.).

5.1.3. Starosna struktura

Tabela 1. Dob ispitanika u istraživanju

Dob (godine)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	66,8	7,2	67,0	46,0	80,0
nonDM	100	66,9	7,7	68,0	46,0	82,0
Ukupno	198	66,8	7,4	68,0	46,0	82,0

Prosječna dob ispitanika sa DM iznosila je $66,8 \pm 7,2$ godine, dok je prosječna dob ispitanika bez DM bila $66,9 \pm 7,7$ godina, što nije statistički značajna razlika ($t=0,060$; $p=0,952$) (Tabela 1).

5.1.4. Visina

Tabela 2. Visina ispitanika u istraživanju

Visina (cm)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	171,3	10,2	172,0	145,0	194,0
nonDM	100	169,2	9,4	168,0	151,0	187,0
Ukupno	198	170,2	9,8	170,0	145,0	194,0

Aritmetička sredina i standardna devijacija visine ispitanika sa DM iznosila je $171,3 \pm 10,2$ cm, dok je kod ispitanika bez DM iznosila $169,2 \pm 9,4$, što nije statistički značajna razlika ($t=1,529$; $p=0,128$) (Tabela 2).

5.1.5. Tjelesna težina

Tabela 3. Tjelesna težina ispitanika u istraživanju

Tjelesna težina (kg)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	89,1	18,1	89,5	53,0	139,0
nonDM	100	83,5	16,3	83,0	44,0	140,0
Ukupno	198	86,3	17,4	85,5	44,0	140,0

Aritmetička sredina i standardna devijacija tjelesne težine ispitanika sa DM iznosila je $89,1 \pm 18,1$ kg, dok je kod nonDM ispitanika iznosila $83,5 \pm 16,3$ kg, što je statistički značajna razlika ($t=2,252$; $p=0,025$). Ispitanici sa DM su imali značajno višu tjelesnu težinu (Tabela 3).

5.1.6. Index tjelesne težine (BMI - body mass index)

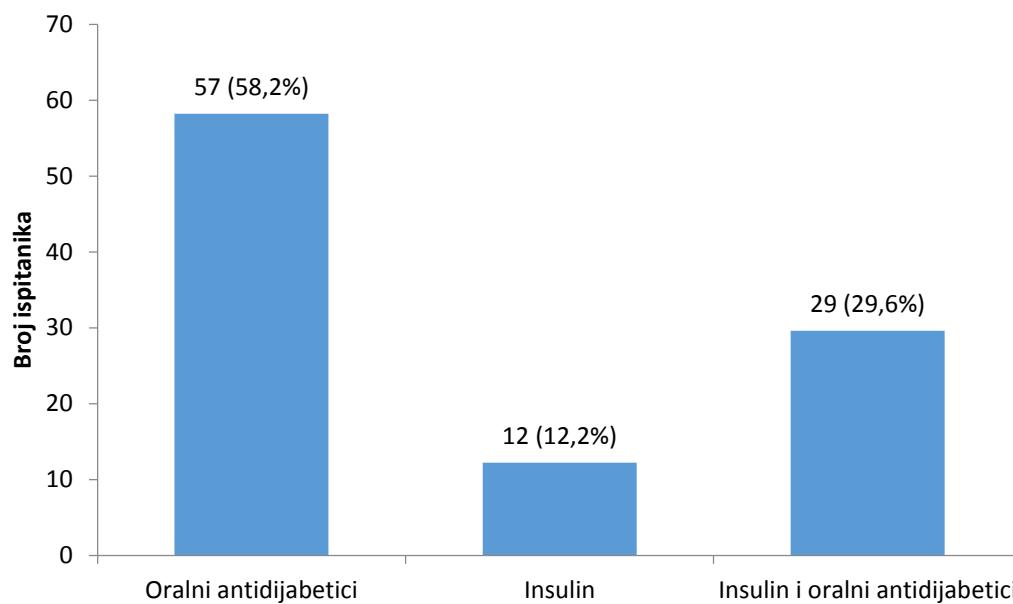
Tabela 4. BMI ispitanika u istraživanju

BMI (kg/m ²)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	30,2	4,8	29,6	18,7	43,4
nonDM	100	29,2	5,0	29,0	15,8	44,7
Ukupno	198	29,7	4,9	29,5	15,8	44,7

Aritmetička sredina i standardna devijacija BMI ispitanika sa DM iznosila je $30,2 \pm 4,8$ kg/m², dok je kod ispitanika bez DM iznosila $29,2 \pm 5,0$ kg/m², što nije statistički značajna razlika ($t=1,495$; $p=0,137$) (Tabela 4).

5.1.7. Antidijabetička terapija

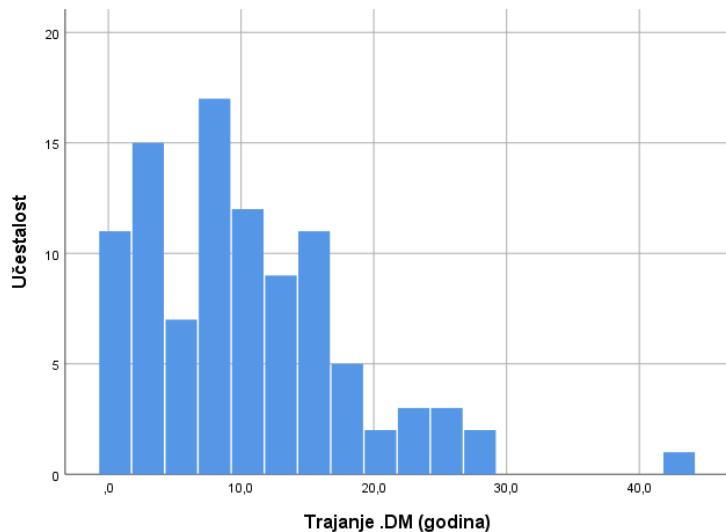
Ispitanici u istraživanju koji su imali DM najčešće su kao antidijabetičku terapiju primali oralne antidijabetike (58,2%), zatim kombinovanu terapiju insulin i oralne antidijabetike (29,6%), a najrjeđe samo insulin (12,2%) (Slika 10).



Slika 10 Distribucija ispitanika sa DM u istraživanju prema vrsti antidijabetičke terapije

5.1.8. Trajanje antidiabetičke terapije

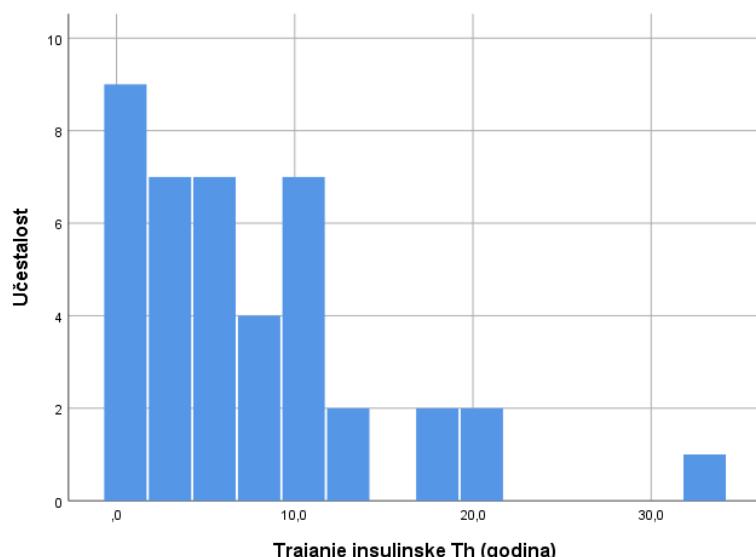
Medijana trajanja antidiabetičke terapije iznosila je 9 godina. Najkraće trajanje iznosilo je 0,5 a najduže 43 godine (Slika 11).



Slika 11. Distribucija ispitanika sa DM u istraživanju prema trajanju antidiabetičke terapije

5.1.9. Trajanje insulinske terapije

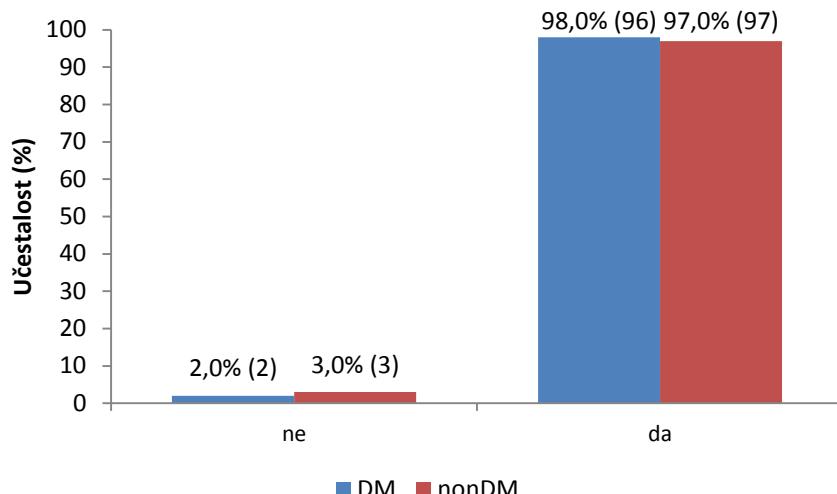
Medijana trajanja insulinske terapije iznosila je 6 godina. Najkraće trajanje iznosilo je 0,5 a najduže 34 godine (Slika 12).



Slika 12. Distribucija ispitanika sa DM u istraživanju prema trajanju insulinske terapije

5.1.10. Prisustvo arterijske hipertenzije (HTA)

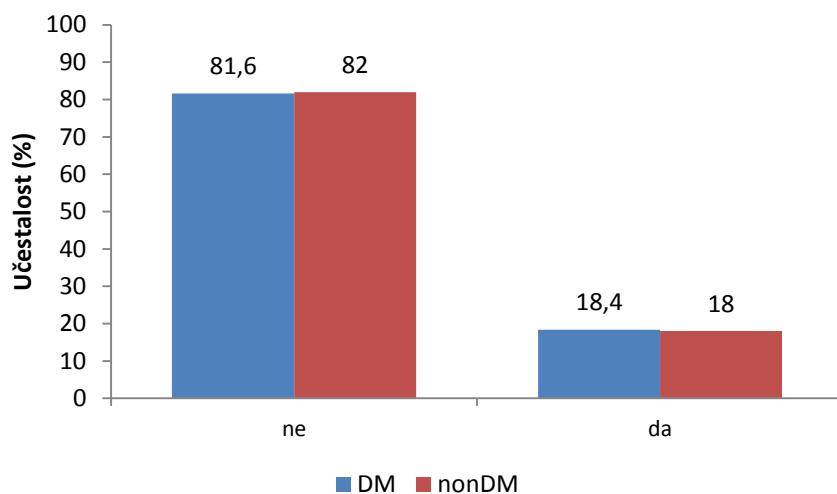
HTA je imalo 98,0% ispitanika sa DM i 97,0% ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće=1,000) (Slika 13).



Slika 13. Distribucija ispitanika prema prisustvu arterijske hipertenzije

5.1.11. Prisustvo ranijeg infarkta miokarda (IM)

Raniji infarkt miokarda je imalo 18 (18,4%) ispitanika sa DM i 18 (18,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (*hi-kvadrat*=0,004; *p*=0,947) (Slika 14).



Slika 14. Distribucija ispitanika prema prisustvu ranijeg infarkta miokarda

5.1.12. Vrijeme proteklo od infarkta miokarda

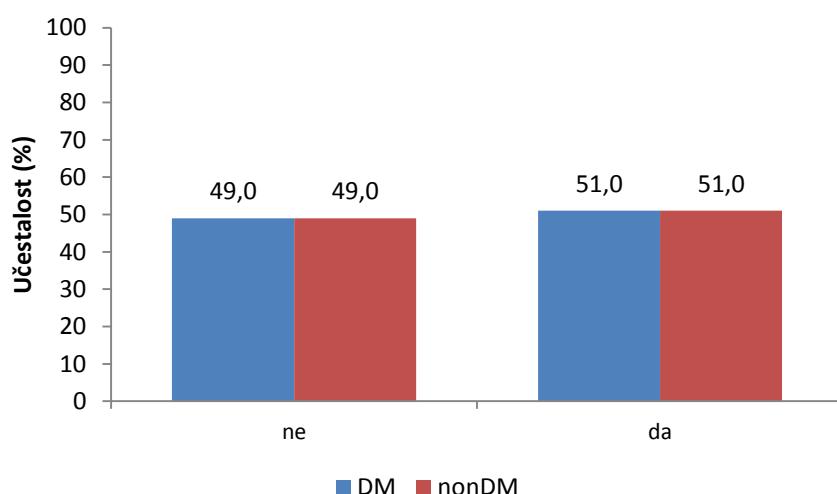
Tabela 5. Distribucija ispitanika sa ranijim infarktom miokarda prema vremenu proteklom od infarkta

Vrijeme od IM (godine)	n	as	sd	med	min	max
DM	18	6,4	5,7	7,5	0,5	20,0
nonDM	18	11,0	8,9	11,0	1,0	35,0
Ukupno	36	8,7	7,7	8,0	0,5	35,0

Medijana vremena od infarkta miokarda kod DM ispitanika iznosila je 7,5 godina (opseg, 0,5-20,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 11,0 godina (opseg, 1,0-35,0), što je statistički značajna razlika ($U=98,5$; $p=0,044$) (Tabela 5). Ispitanici sa DM imaju značajno kraće vrijeme od zadnjeg IM.

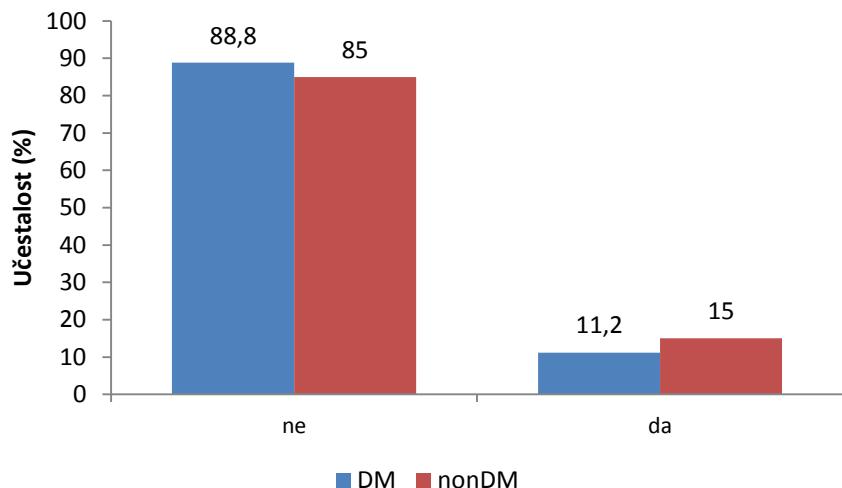
5.1.13. Pušački status ispitanika

Pušenje duvanskih proizvoda u proteklom periodu života je upražnjavalo 50 (51,0%) ispitanika sa DM i 51 (51,0%) ispitanik bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi-kvadrat<0,001$; $p=0,998$) (Slika 15).



Slika 15. Distribucija ispitanika prema pušenju duvanskih proizvoda u proteklom periodu života

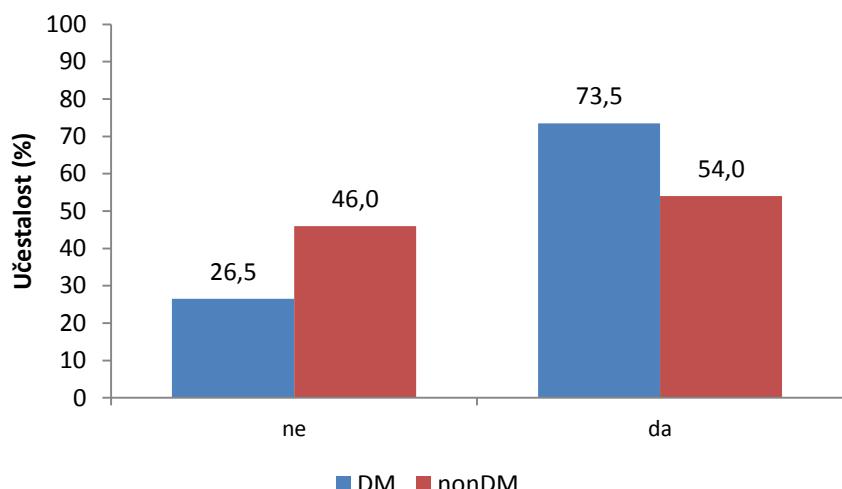
U momentu uključivanja u istraživanje, pušenje duvanskih proizvoda je upražnjavalo 11 (11,2%) ispitanika sa DM i 15 (15,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (hi -kvadrat=0,619; $p=0,432$) (Slika 16).



Slika 16. Distribucija ispitanika prema sadašnjem pušačkom statusu

5.1.14. Prisustvo dislipidemije

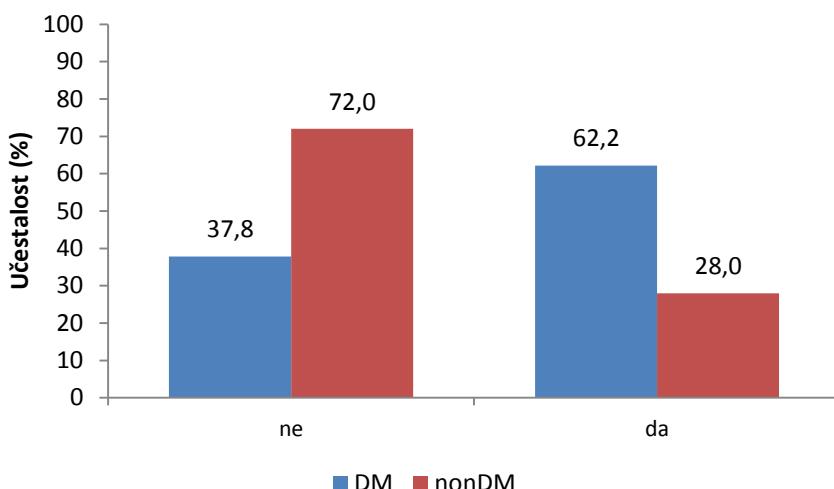
Dislipidemiju je imalo 72 (73,5%) ispitanika sa DM i 54 (54,0%) ispitanika bez DM, što je statistički značajna razlika (hi -kvadrat=8,108; $p=0,004$) (Slika 17). Ispitanici sa DM su značajno češće imali dislipidemiju.



Slika 17. Distribucija ispitanika prema prisustvu dislipidemije

5.1.15. Hereditet dijabetesa

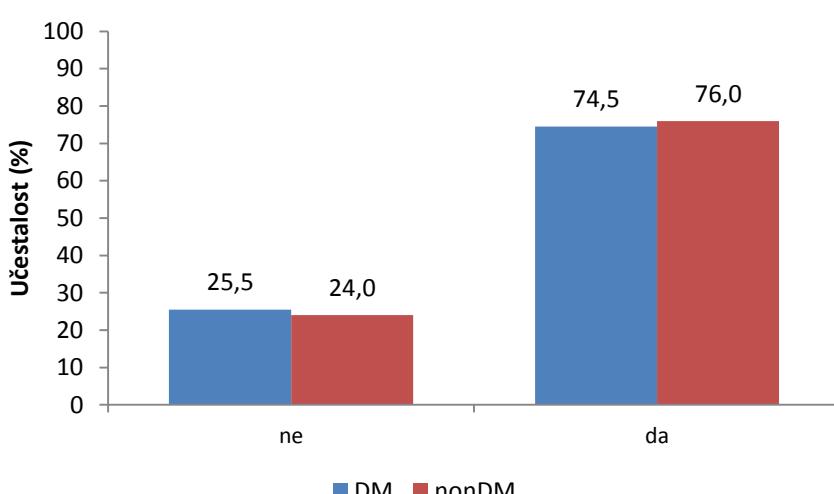
Hereditet DM imao je 61 (62,2%) ispitanik sa DM i 28 (28,0%) ispitanika bez DM, što je statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=23,457$; $p<0,001$) (Slika 18). Ispitanici sa DM su značajno češće imali hereditet dijabetesa.



Slika 18. Distribucija ispitanika prema prisustvu herediteta dijabetesa

5.1.16. Hereditet koronarne bolesti

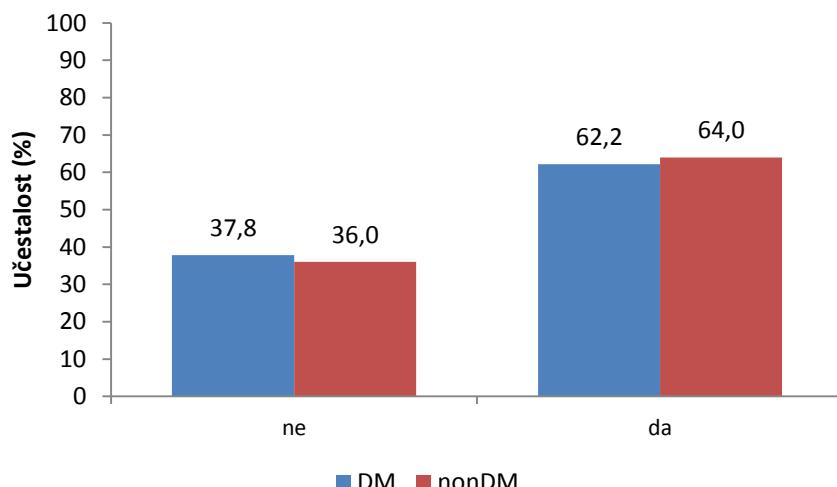
Hereditet koronarne bolesti imala su 73 (74,5%) ispitanika sa DM i 76 (76,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=0,061$; $p=0,806$) (Slika 19).



Slika 19. Distribucija ispitanika prema prisustvu herediteta koronarne bolesti

5.1.17. Anginozne tegobe

Anginozne tegobe imao je 61 (62,2%) ispitanik sa DM i 64 (64,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=0,066$; $p=0,798$) (Slika 20).



Slika 20. Distribucija ispitanika prema prisustvu anginoznih tegoba

5.1.18. Sistolni arterijski pritisak

Tabela 6. Visina sistolnog arterijskog pritiska kod ispitanika u istraživanju

Sistolni arterijski pritisak (mm Hg)		Grupa	as	sd	med	min	max	p
Prije opterećenja	DM	156,0	20,0	154,5	120,0	200,0	0,358	
	nonDM	153,4	18,6	154,0	118,0	195,0		
Pri aplikaciji radiofarmaka	DM	141,7	20,3	140,0	86,0	192,0	0,895	
	nonDM	142,1	19,5	142,5	100,0	200,0		
Bazalno	DM	151,8	23,2	150,0	118,0	230,0	0,224	
	nonDM	147,6	24,4	149,0	93,0	202,0		

Srednje vrijednosti i varijabilitet sistolnog arterijskog pritiska u odnosu na DM i vrijeme mjerena prikazane su u Tabeli 6. Ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima sistolnog arterijskog pritiska između ispitanika sa DM i bez DM prije opterećenja ($t=0,922$; $p=0,358$), pri aplikaciji radiofarmaka ($t=0,133$; $p=0,895$), kao ni bazalno ($t=1,220$; $p=0,224$).

5.1.19. Dijastolni arterijski pritisak

Tabela 7. Visina dijastolnog arterijskog pritiska kod ispitanika u istraživanju

Dijastolni arterijski pritisak (mm Hg)	Grupa	as	sd	med	min	max	p
Prije opterećenja	DM	87,1	12,0	87,0	51,0	121,0	0,280
	nonDM	89,0	12,5	89,0	60,0	126,0	
Pri aplikaciji radiofarmaka	DM	79,7	13,2	79,0	43,0	126,0	0,038
	nonDM	83,6	13,2	81,0	54,0	126,0	
Bazalno	DM	85,1	13,6	85,0	51,0	142,0	0,234
	nonDM	87,3	12,5	86,5	62,0	118,0	

Srednje vrijednosti i varijabilitet dijastolnog arterijskog pritiska u odnosu na DM i vrijeme mjerena prikazane su u Tabeli 7.

Ispitanici sa DM imaju značajno niže vrijednosti dijastolnog arterijskog pritiska pri aplikaciji radiofarmaka ($t=2,084$; $p=0,038$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima dijastolnog arterijskog pritiska između ispitanika sa DM i bez DM prije opterećenja ($t=1,083$; $p=0,280$), kao ni bazalno ($t=1,194$; $p=0,234$).

5.2. Parametri dobijeni perfuzionom scintigrafijom miokarda

5.2.1. Ejekciona frakcija lijevog ventrikula (LVEF)

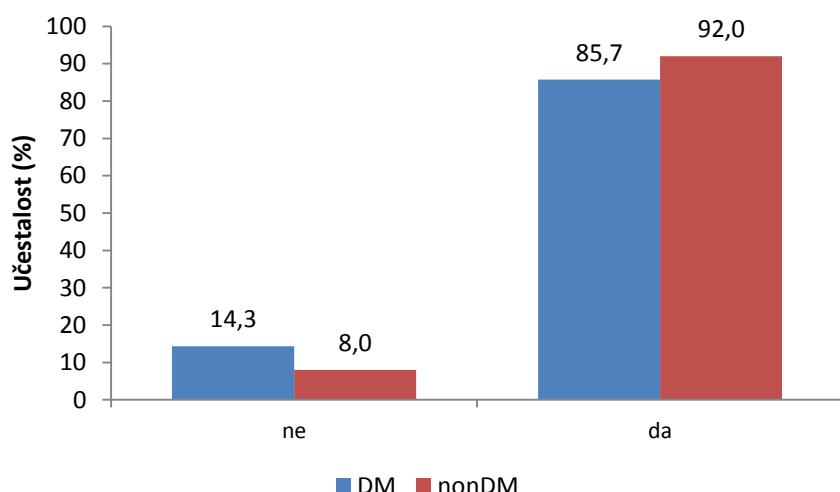
Tabela 8. Vrijednosti LVEF kod ispitanika u istraživanju

LVEF (%)	Grupa	as	sd	med	min	max	p
UZV	DM	54,7	9,9	56,0	20,0	70,0	0,013
	nonDM	57,8	6,9	60,0	30,0	70,0	
SPECT perfuziona scintigrafija miokarda	DM	64,0	14,3	65,0	23,0	90,0	0,018
	nonDM	68,6	12,3	69,0	33,0	90,0	

Srednje vrijednosti i varijabilitet LVEF u odnosu na DM i način određivanja dati su u Tabeli 8. Ispitanici sa DM imaju značajno niže vrijednosti LVEF određene ultrazvukom srca ($t=2,512$; $p=0,013$), kao i SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda ($t=2,396$; $p=0,018$).

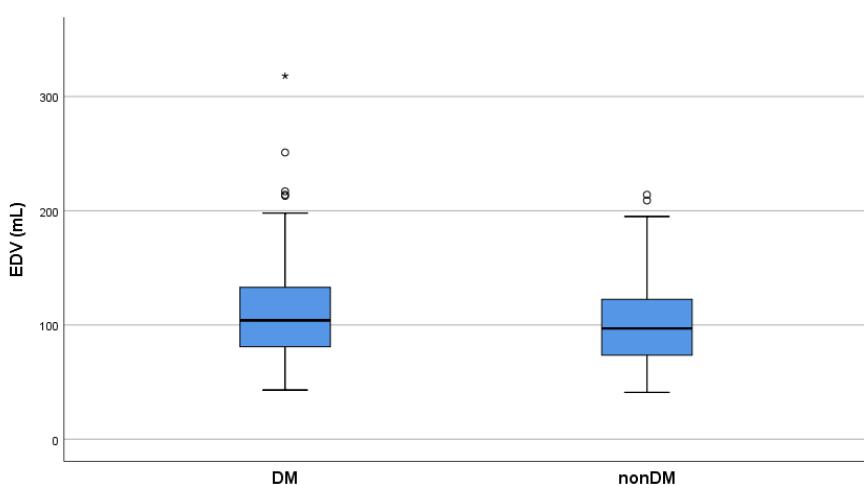
5.2.2. Prisustvo uredne ejekcione frakcije lijevog ventrikula (LVEF)

Urednu ejekcionu frakciju lijevog ventrikula određenu SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda imala su 84 (85,7%) ispitanika sa DM i 92 (92,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=1,980$; $p=0,159$) (Slika 21).



Slika 21. Distribucija ispitanika prema prisustvu uredne ejekcione frakcije lijevog ventrikula određene SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda

5.2.3. Enddiastolni volumen lijevog ventrikula (EDV)

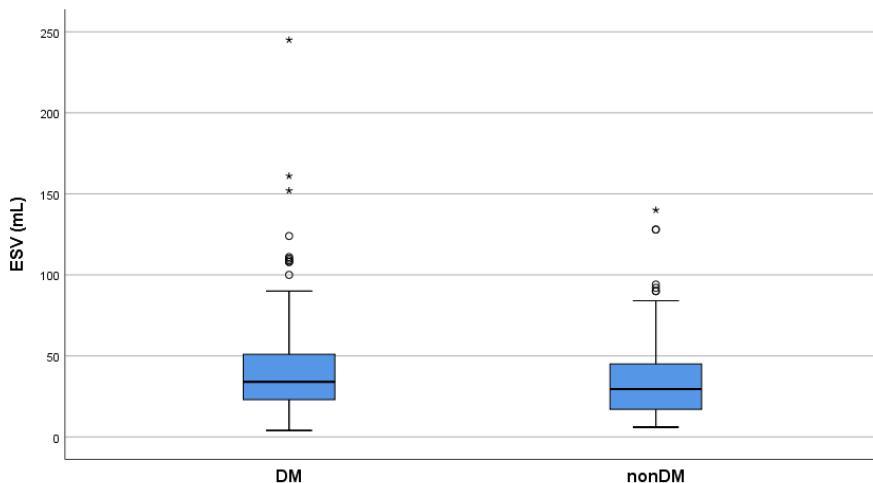


Slika 22. Vrijednosti EDV kod ispitanika u istraživanju u odnosu na DM

Medijana EDV određenog SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda kod DM ispitanika iznosila je 104,0 mL (opseg, 43,0-318,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 97,0 mL (opseg, 41,0-214,0), što nije statistički značajna razlika ($U=4295,0$; $p=0,133$) (Slika 22).

5.2.4. Endsistolni volumen lijevog ventrikula (ESV)

Medijana ESV određenog SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda kod ispitanika sa DM iznosila je 34,0 mL (opseg, 4,0-245,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 29,5 (opseg, 6,0-140,0), što je statistički značajna razlika ($U=4069,0$; $p=0,039$). Ispitanici sa DM imaju značajno više vrijednosti ESV (Slika 23).



Slika 23. Vrijednosti ESV kod ispitanika u istraživanju u odnosu na DM

5.2.5. Sistolni volumen lijevog ventrikula (SV)

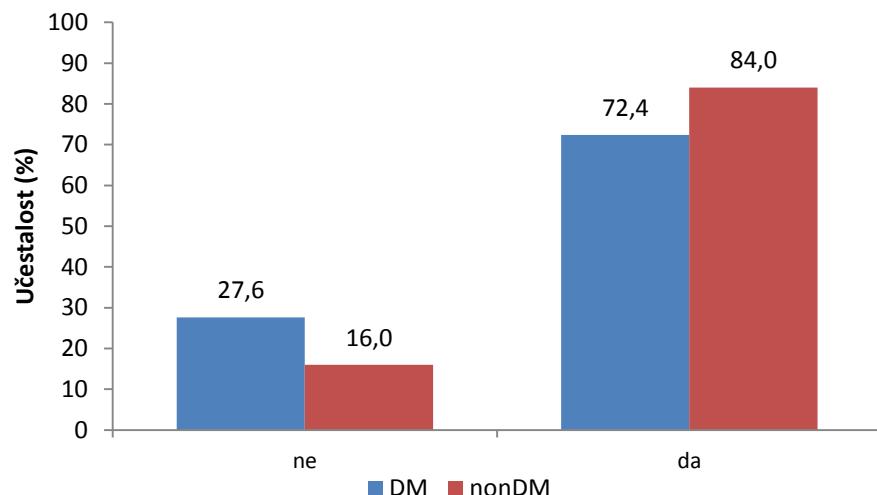
Tabela 9. Vrijednosti SV kod ispitanika u istraživanju

SV (mL)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	67,5	16,4	66,0	36,0	108,0
nonDM	100	67,5	16,8	66,5	26,0	114,0
Ukupno	198	67,5	16,6	66,5	26,0	114,0

Aritmetička sredina i standardna devijacija SV određenog SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda kod ispitanika sa DM iznosila je $67,5 \pm 16,4$ mL, dok je kod ispitanika bez DM iznosila $67,5 \pm 16,8$ mL, što nije statistički značajna razlika ($t=0,021$; $p=0,983$) (Tabela 9).

5.2.6. Uredan endsistolni volumen lijevog ventrikula (ESV)

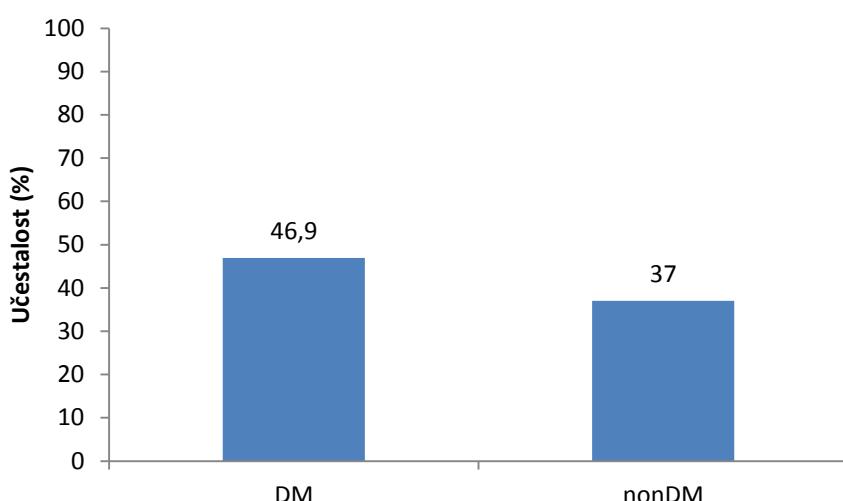
Uredan ESV određen SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda imao je 71 (72,4%) ispitanik sa DM i 84 (84,0%) ispitanika bez DM, što je statistički značajna razlika (hi -kvadrat=3,884; $p=0,049$) (Slika 24). Ispitanici bez DM su značajno češće imali uredan ESV.



Slika 24. Distribucija ispitanika prema prisustvu urednog ESV u odnosu na DM

5.2.7. Prisutan ispad perfuzije u opterećenju

Prisutan ispad perfuzije u opterećenju imalo je 46 (46,9%) ispitanika sa DM i 37 (37,0%) nonDM ispitanika, što nije statistički značajna razlika (hi -kvadrat=2,008; $p=0,156$) (Slika 25).



Slika 25. Distribucija ispitanika prema prisustvu ispada perfuzije u opterećenju

5.2.8. Veličina ispada perfuzije u opterećenju

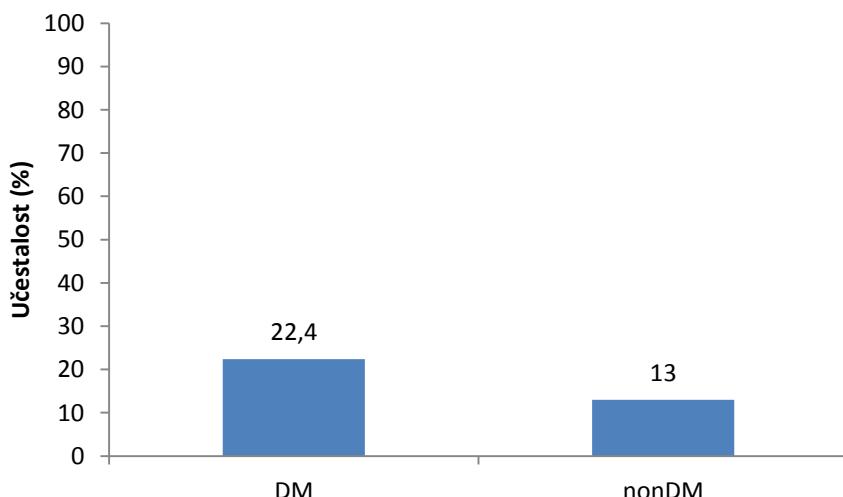
Tabela 10. Veličina ispada perfuzije u opterećenju

Veličina ispada perfuzije u opterećenju (%)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	6,5	9,8	0,0	0,0	36,0
nonDM	100	4,8	9,0	0,0	0,0	41,0
Ukupno	198	5,7	9,4	0,0	0,0	41,0

Medijana veličine ispada perfuzije u opterećenju kod ispitanika sa DM iznosila je 0% (opseg, 0-36), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 0% (opseg, 0-41), što nije statistički značajna razlika ($U=4357,0$; $p=0,133$) (Tabela 10).

5.2.9. Prisutan reverzibilni ispad perfuzije

Reverzibilni ispad perfuzije imalo je 22 (22,4%) ispitanika sa DM i 13 (13,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=3,037$; $p=0,081$) (Slika 26).



Slika 26. Distribucija ispitanika prema prisustvu reverzibilnog ispada perfuzije

5.2.10. Veličina reverzibilnog ispada perfuzije

Tabela 11. Veličina reverzibilnog ispada perfuzije kod ispitanika u istraživanju

Veličina reverzibilnog ispada perfuzije (%)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	2,8	6,3	0,0	0,0	22,0
nonDM	100	1,2	4,5	0,0	0,0	30,0
Ukupno	198	2,0	5,5	0,0	0,0	30,0

Medijana veličine reverzibilnog ispada perfuzije kod ispitanika sa DM iznosila je 0% (opseg, 0-22), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 0% (opseg, 0-30), što nije statistički značajna razlika ($U=4400,0$; $p=0,062$) (Tabela 11).

5.2.11. Summed stress score (SSS)

Tabela 12. SSS kod ispitanika u istraživanju

SSS	n	as	sd	med	min	max
DM	98	3,7	5,4	0,0	0,0	19,0
nonDM	100	2,5	4,9	0,0	0,0	23,0
Ukupno	198	3,1	5,2	0,0	0,0	23,0

Medijana SSS kod ispitanika sa DM iznosila je 0,0 (opseg, 0,0-19,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 0,0 (opseg, 0,0-23,0), što nije statistički značajna razlika ($U=4293,0$; $p=0,093$) (Tabela 12).

5.2.12. Summed rest score (SRS)

Tabela 13. SRS kod ispitanika u istraživanju

SRS	n	as	sd	med	min	max
DM	98	1,9	3,5	0,0	0,0	18,0
nonDM	100	1,7	3,3	0,0	0,0	20,0
Ukupno	198	1,8	3,4	0,0	0,0	20,0

Medijana SRS kod ispitanika sa DM iznosila je 0,0 (opseg, 0,0-18,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 0,0 (opseg, 0,0-20,0), što nije statistički značajna razlika ($U=4725,0$; $p=0,606$) (Tabela 13).

5.2.13. Summed difference score (SDS)

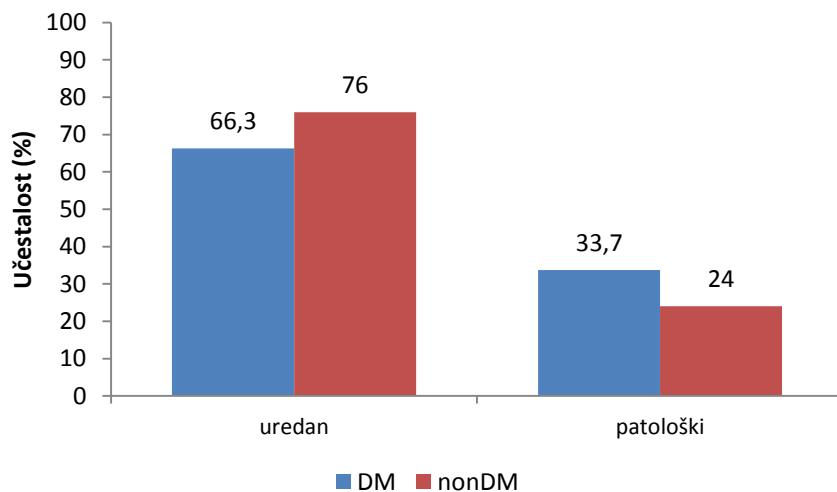
Tabela 14. SDS kod ispitanika u istraživanju

SDS	n	as	sd	med	min	max
DM	98	1,8	3,8	0,0	0,0	15,0
nonDM	100	0,8	2,8	0,0	0,0	18,0
Ukupno	198	1,3	3,4	0,0	0,0	18,0

Medijana SDS kod ispitanika sa DM iznosila je 0,0 (opseg, 0,0-15,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 0,0 (opseg, 0,0-18,0), što nije statistički značajna razlika ($U=4436,0$; $p=0,094$) (Tabela 14).

5.2.14. Uredan summed stress score (SSS <4)

Uredan SSS, tj. nalaz bez ispada perfuzije miokarda u opterećenju, imalo je 65 (66,3%) ispitanika sa DM i 76 (76,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi-kvadrat=2,259$; $p=0,133$) (Slika 27).

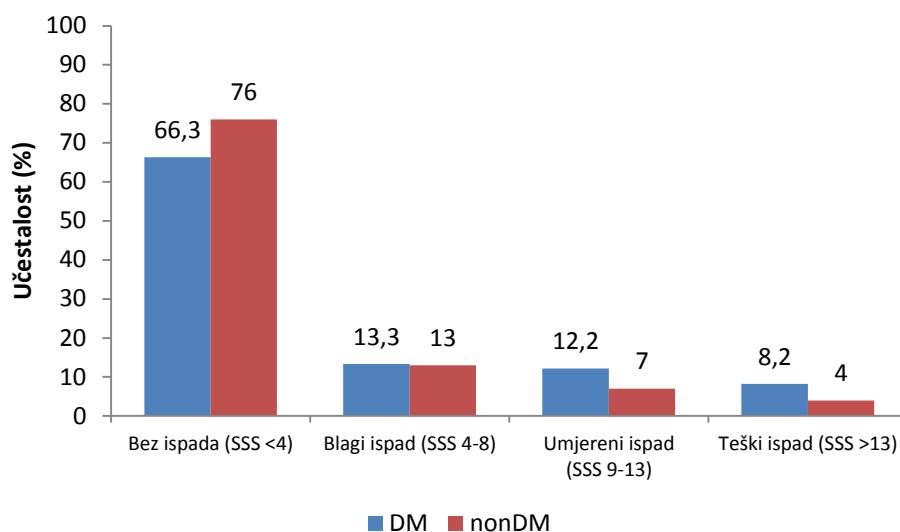


Slika 27. Distribucija ispitanika prema prisustvu urednog SSS

5.2.15. Stepen ispada perfuzije u opterećenju

Ispitanici sa DM u odnosu na ispitanike bez DM su nešto rjeđe bili bez ispada perfuzije u opterećenju (66,3% prema 76,0%, respektivno), a nešto češće su imali umjereni i teški ispad perfuzije u opterećenju (12,2% prema 7,0% i 8,2% prema 4,0%), dok su blagi ispadi perfuzije u opterećenju bili približno jednako zastupljeni (13,3% prema 13,0%) (Slika 28). Statističkom

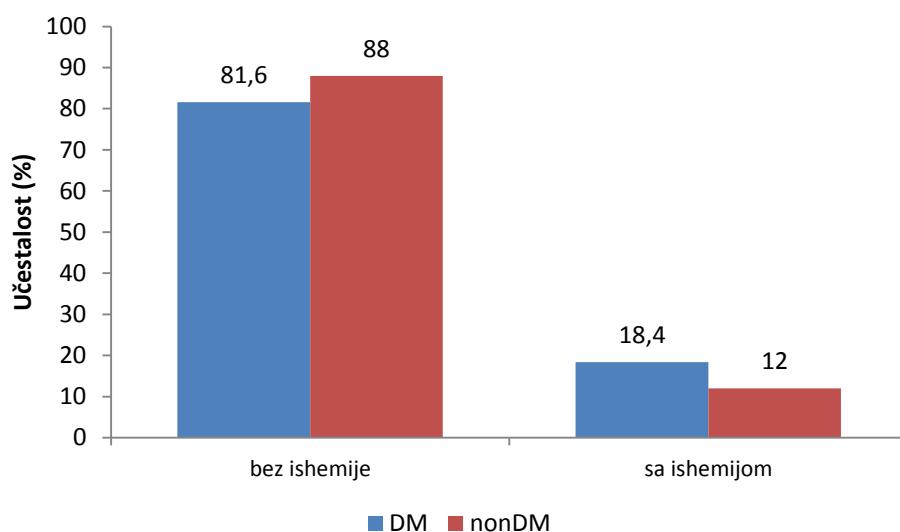
analizom je utvrđeno da ne postoji značajna razlika u učestalosti različitih stepena ispada perfuzije u opterećenju između ispitanika sa DM i bez DM ($U=4363,5$; $p=0,095$).



Slika 28. Distribucija ispitanika prema stepenu ispada perfuzije u opterećenju

5.2.16. Uredan summed difference score (SDS <2)

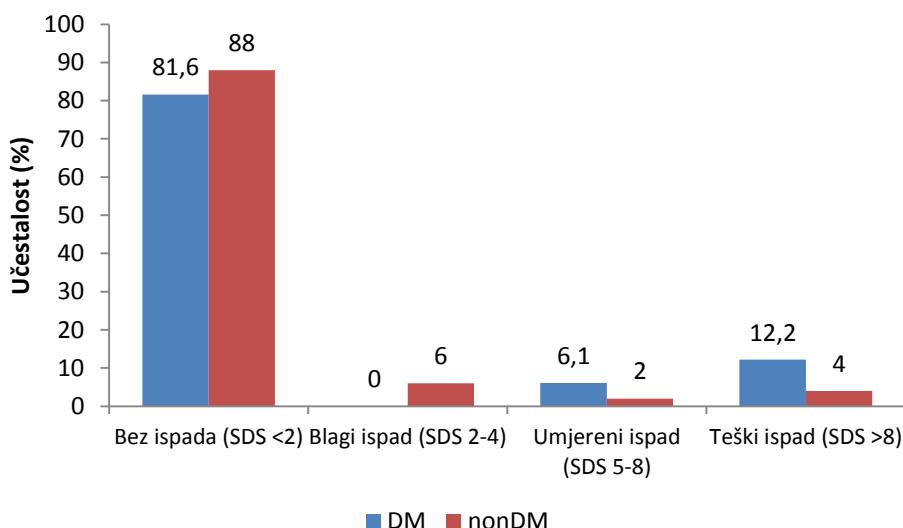
Uredan SDS<2, tj. nalaz bez ishemije imalo je 80 (81,6%) ispitanika sa DM i 88 (88,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=1,561$; $p=0,212$) (Slika 29).



Slika 29. Distribucija ispitanika prema prisustvu urednog SDS

5.2.17. Stepen reverzibilnog ispada perfuzije - ishemije

Ispitanici sa DM u odnosu na ispitanike bez DM su nešto rjeđe imali nalaz bez ishemije i sa blagom ishemijom (81,6% prema 88,0% i 0,0% prema 6,0%), a nešto češće su imali umjerenu i tešku ishemiju (6,1% prema 2,0% i 12,2% prema 4,0%) (Slika 30). Statističkom analizom je utvrđeno da ne postoji značajna razlika u učestalosti različitih stepena ishemije između ispitanika sa DM i bez DM ($U=4534,0$; $p=0,145$).



Slika 30. Distribucija ispitanika prema stepenu reverzibilnog ispada perfuzije – ishemije

5.3. Vrijeme praćenja

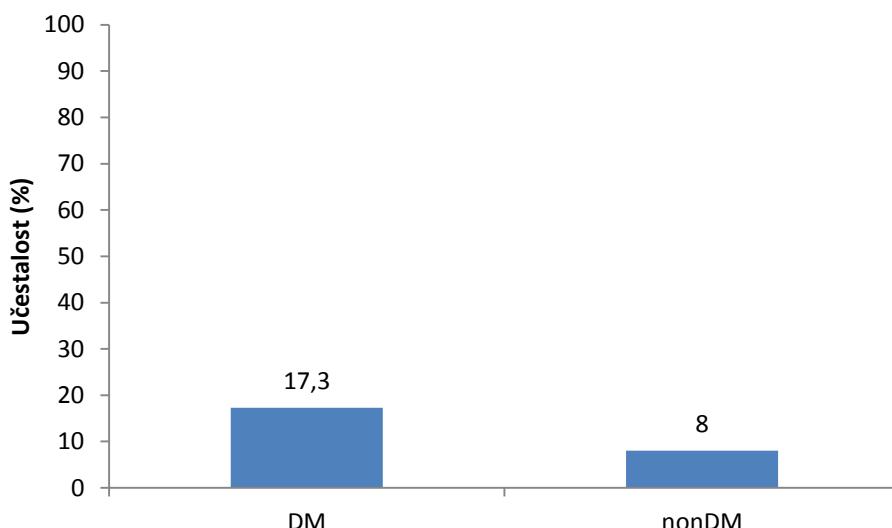
Tabela 15. Vrijeme praćenja ispitanika u istraživanju

Vrijeme praćenja (mjeseci)	n	as	sd	med	min	max
DM	98	22,61	6,71	26,0	2,0	28,0
nonDM	100	23,71	4,47	24,0	3,0	30,0
Ukupno	198	23,17	5,72	25,0	2,0	30,0

Medijana vremena praćenja kod ispitanika sa DM iznosila je 26,0 mjeseci (opseg, 2,0-28,0), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 24,0 mjeseca (opseg, 3,0-30,0), što nije statistički značajna razlika ($U=4363,5$; $Z-score=-1,330$; $p=0,184$) (Tabela 15).

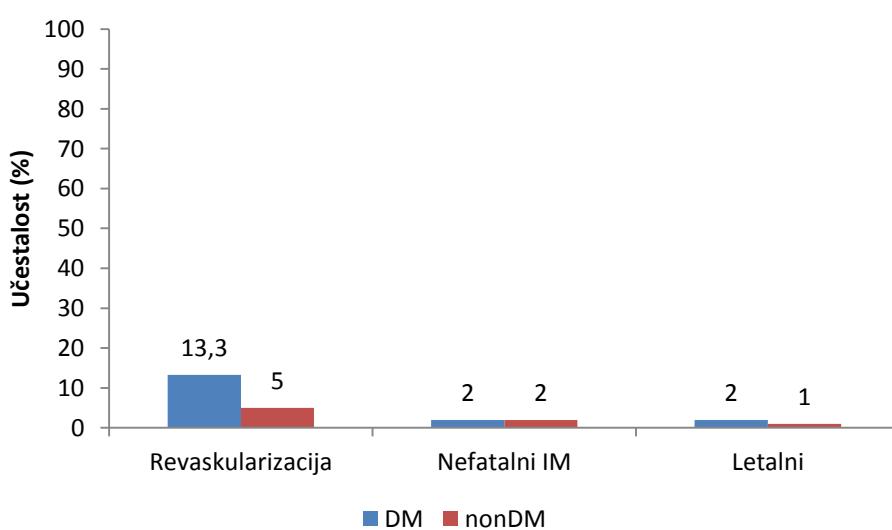
5.4. Srčani događaji

Srčani događaj imalo je 17 (17,3%) ispitanika sa DM i 8 (8,0%) ispitanika bez DM, što je statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=3,920$; $p=0,048$) (Slika 31). Ispitanici sa DM su imali značajno češće srčane događaje.



Slika 31. Distribucija ispitanika prema nastanku srčanog događaja

5.4.1. Vrsta srčanog događaja



Slika 32. Distribucija ispitanika prema vrsti srčanog događaja

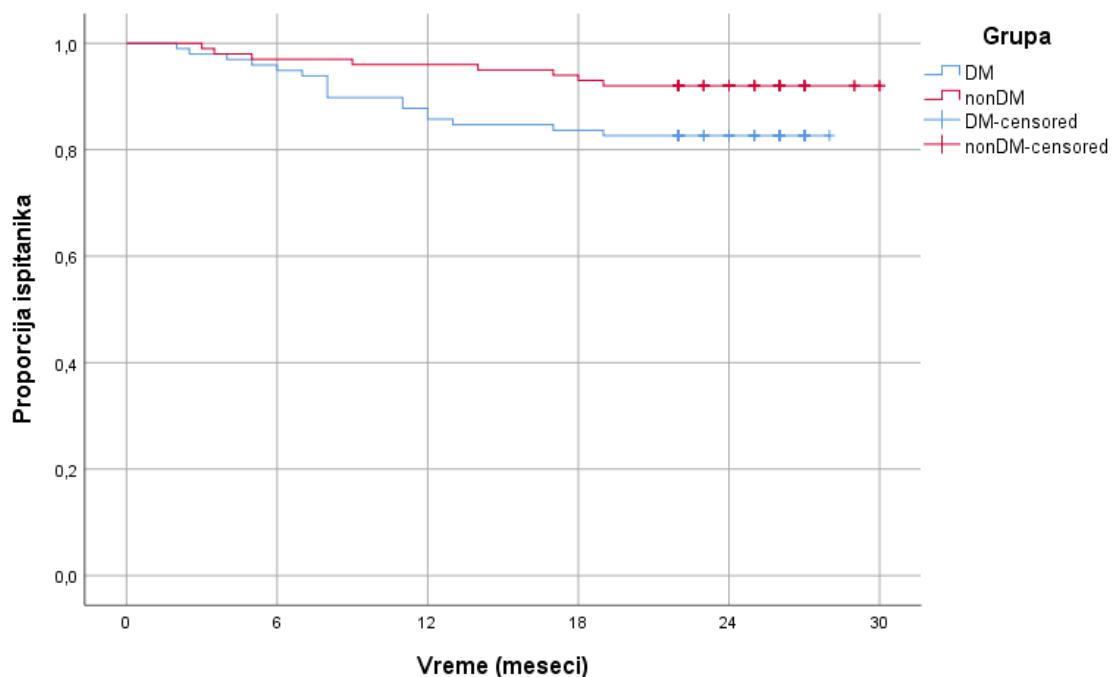
Na Slici 32 je prikazana distribucija ispitanika prema vrsti srčanog događaja. Revaskularizaciju je imalo 13 (13,3%) ispitanika sa DM i 5 (5,0%) ispitanika bez DM, što je statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=4,091$; $p=0,043$). Ispitanici sa DM su značajno češće imali revaskularizaciju.

Nefatalni infarkt miokarda su imala 2 (2,0%) ispitanika sa DM i 2 (2,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=1,000$).

Smrtni ishod usled zastoja srca imala su 2 (2,0%) ispitanika sa DM i 1 (1,0%) ispitanik bez DM, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=0,619$).

5.4.2. Vrijeme preživljavanja bez srčanog događaja

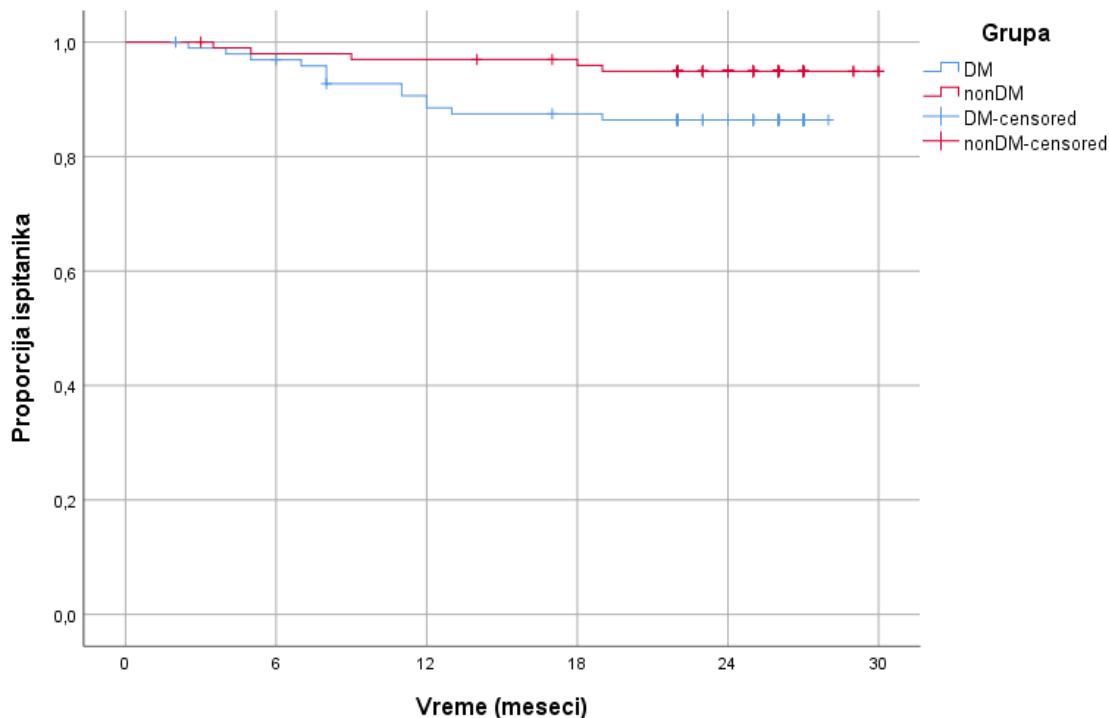
Korištenjem *Kaplan-Meier*-ovog metoda konstruisane su krive preživljavanja bez srčanog događaja i procijenjeno vrijeme do nastanka srčanog događaja (*event free survival curves and time*) (Slika 33).



Slika 33. *Kaplan-Meier*-ove krive preživljavanja bez srčanog događaja

Procijenjena aritmetička sredina vremena do nastanka srčanog događaja kod ispitanika sa DM iznosila je 24,7 mjeseci (95% CI 23,2-26,2), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 28,5 mjeseci (95% CI 27,4-29,5). Postoji statistički značajna razlika u vremenu do nastanka srčanog događaja u odnosu na DM ($hi\text{-kvadrat}=3,994$; $p=0,046$), tj. kod ispitanika sa DM je značajno kraće vrijeme do nastanka srčanog događaja.

5.4.3. Vrijeme preživljavanja bez revaskularizacije



Slika 34. Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja bez revaskularizacije

Procijenjena aritmetička sredina vremena do revaskularizacije kod ispitanika sa DM iznosila je 25,5 mjeseci (95% CI 24,1-26,8), dok je kod ispitanika bez DM iznosila 29,0 mjeseci (95% CI 28,1-29,9). Postoji statistički značajna razlika u vremenu do revaskularizacije u odnosu na DM ($hi\text{-kvadrat}=4,210$; $p=0,040$). Kod ispitanika sa DM je značajno kraće vrijeme do revaskularizacije (Slika 34).

5.4.4. Odnos kategorijalnih varijabli i srčanih događaja

Odnos kategorijalnih varijabli i srčanih događaja je prikazan u Tabeli 16. Srčani događaj statistički značajno češće su imali: ispitanici sa DM ($p=0,048$); muškarci ($p=0,006$); ispitanici sa ranijim IM ($p<0,001$); pušači (sadašnji+bivši) ($p=0,025$); ispitanici sa anginoznim tegobama ($p=0,006$); ispitanici sa sniženom LVEF ($p<0,001$); povišenim ESV ($p<0,001$); ispitanici sa prisutnim ispadom perfuzije u opterećenju ($p<0,001$); prisutnim reverzibilnim ispadom perfuzije ($p<0,001$); ispitanici sa patološkim SSS ($p<0,001$) i SDS ($p<0,001$).

Tabela 16. Odnos kategorijalnih varijabli i srčanih događaja

Varijable	Srčani događaj		Bez srčanog događaja		p
	n	%	n	%	
Grupe					
DM	17	68,0	81	46,8	0,048
nonDM	8	32,0	92	53,2	
Pol					
muški	19	76,0	81	46,8	0,006
ženski	6	24,0	92	53,2	
HTA	24	96,0	169	97,7	0,495
Raniji IM	13	52,0	23	13,3	<0,001
Pušenje (sadašnji i bivši)	18	72,0	83	48,0	0,025
Pušenje (sadašnji)	3	12,0	23	13,3	0,858
Dislipidemija	17	68,0	109	63,0	0,628
Hereditet DM	14	56,0	75	43,4	0,235
Hereditet koronarne bolesti	19	76,0	130	75,1	0,926
Anginozne tegobe	22	88,0	103	59,5	0,006
Uredna LVEF (SPECT)	16	64,0	160	92,5	<0,001
Uredan ESV	10	40,0	145	83,8	<0,001
Prisutan ispad perfuzije u opterećenju	25	100,0	58	33,5	<0,001
Prisutan reverzibilni ispad perfuzije	23	92,0	12	6,9	<0,001
Uredan SSS (SSS <4)	0	0,0	141	81,5	<0,001
Uredan SDS (SDS <2)	2	8,0	166	96,0	<0,001

5.4.5. Odnos numeričkih varijabli i srčanih događaja

Odnos numeričkih varijabli i srčanih događaja je prikazan u Tabeli 17. Ispitanici sa srčanim događajem imali su statistički značajno: niže vrijednosti LVEF ($p<0,001$); više vrijednosti EDV ($p<0,001$) i ESV ($p<0,001$); veći ispad perfuzije u opterećenju ($p<0,001$); veći reverzibilni ispad perfuzije ($p<0,001$); više vrijednosti SSS ($p<0,001$), SRS ($p<0,001$) i SDS ($p<0,001$).

Tabela 17. Odnos numeričkih varijabli i srčanih događaja

Varijable	Grupa	as	sd	med	min	max	p
Dob, god.	DM	67,3	6,4	64,0	56,0	80,0	0,730
	nonDM	66,8	7,6	68,0	46,0	82,0	
BMI, kg/m²	DM	29,9	5,4	28,7	19,5	44,7	0,849
	nonDM	29,7	4,9	29,6	15,8	43,4	
LVEF, %	DM	56,0	13,8	55,0	30,0	79,0	<0,001
	nonDM	67,8	12,8	68,0	23,0	90,0	
EDV, ml	DM	141,8	52,7	140,0	58,0	251,0	<0,001
	nonDM	103,4	38,8	99,0	41,0	318,0	
ESV, ml	DM	67,4	41,6	52,0	16,0	161,0	<0,001
	nonDM	36,9	29,9	31,0	4,0	245,0	
SV, ml	DM	74,3	20,3	73,0	39,0	108,0	0,070
	nonDM	66,5	15,8	65,0	26,0	114,0	
Veličina ispada perfuzije u opterećenju, %	DM	23,5	8,5	21,0	12,0	41,0	<0,001
	nonDM	3,1	6,3	0,0	0,0	31,0	
Veličina reverzibilnog ispada perfuzije, %	DM	14,2	6,8	15,0	0,0	30,0	<0,001
	nonDM	0,3	1,8	0,0	0,0	21,0	
SSS	DM	13,2	4,6	11,0	7,0	23,0	<0,001
	nonDM	1,6	3,3	0,0	0,0	20,0	
SRS	DM	4,4	4,4	5,0	0,0	14,0	<0,001
	nonDM	1,4	3,1	0,0	0,0	20,0	
SDS	DM	8,8	4,2	9,0	0,0	18,0	<0,001
	nonDM	0,2	1,0	0,0	0,0	11,0	

5.4.6. Univarijantni Cox-ovi regresioni modeli sa srčanim dogadjajem kao zavisnom varijabljom

Tabela 18. Univarijantni Cox-ov regresioni model sa srčanim dogadjajem kao zavisnom varijabljom

Varijabla	HR (95% CI)	p
DM	2,3 (0,99-5,3)	0,053
Pol (ž/m)	0,3 (0,1-0,8)	0,010
BMI, kg/m²	1 (0,9-1,1)	0,867
HTA	0,6 (0,1-4,2)	0,574
Raniji IM	5,9 (2,7-12,9)	<0,001
Pušenje (sadašnji+bivši)	2,7 (1,1-6,4)	0,027
Pušenje (sadašnji)	0,9 (0,3-3)	0,877
Dislipidemija	1,3 (0,5-2,9)	0,596
Hereditet dijabetesa	1,7 (0,7-3,6)	0,213
Hereditet koronarne bolesti	1 (0,4-2,6)	0,938
Anginozne tegobe	4,5 (1,4-15,1)	0,014
LVEF (SPECT), %	0,9 (0,9-1)	<0,001
Uredna LVEF (SPECT)	0,2 (0,1-0,4)	<0,001
EDV, mL	1,01 (1,01-1,02)	<0,001
ESV, mL	1,01 (1,01-1,02)	<0,001
Uredan ESV	0,2 (0,1-0,4)	<0,001
SV, mL	1,02 (1,00-1,05)	0,025
Prisutan ispad perfuzije u opterećenju	119,1 (4-3574,9)	0,006
Veličina ispada perfuzije u opterećenju, %	1,1 (1,1-1,2)	<0,001
Prisutan reverzibilni ispad perfuzije	82,4 (19,3-351,1)	<0,001
Veličina reverzibilnog ispada perfuzije, %	1,2 (1,1-1,2)	<0,001
Summed stress score (SSS)	1,2 (1,2-1,3)	<0,001
Summed rest score (SRS)	1,1 (1,1-1,2)	<0,001
Summed difference score (SDS)	1,3 (1,2-1,4)	<0,001
Patološki SSS (SSS ≥4)	498,2 (3,6-69325,6)	0,014
Stepen ispada perfuzije u opterećenju	5,2 (3,5-7,8)	<0,001
Patološki SDS (SDS ≥2)	112,5 (26,3-481)	<0,001
Stepen ishemije	4,6 (3,2-6,6)	<0,001

Statistički značajni prediktori srčanih događaja iz univariatnog Cox-ovog regresionog modela su: muški pol ($p=0,010$), postojanje ranijeg IM ($p<0,001$), pušenje (sadašnji+bivši) ($p=0,027$), postojanje anginoznih tegoba ($p=0,014$), niže vrijednosti LVEF ($p<0,001$) i prisustvo snižene LVEF ($p<0,001$), više vrijednosti EDV ($p<0,001$), ESV ($p<0,001$) i SV ($p=0,025$), prisustvo povišenog ESV ($p<0,001$), prisustvo ispada perfuzije u opterećenju ($p=0,006$), veličina ispada perfuzije u opterećenju ($p<0,001$), prisustvo reverzibilnog ispada perfuzije ($p<0,001$), veličina reverzibilnog ispada perfuzije ($p<0,001$), više vrijednosti SSS ($p<0,001$), SRS ($p<0,001$) i SDS ($p<0,001$), prisustvo patološkog nalaza SSS ($p=0,014$) i SDS ($p<0,001$), veći stepen ispada perfuzije u opterećenju ($p<0,001$) i ishemije ($p<0,001$) (Tabela 18).

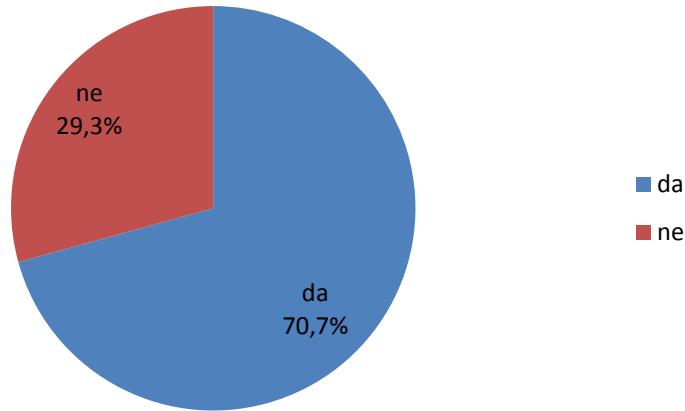
Tabela 19. Univariantni Cox-ov proporcionalni hazardni regresioni model sa srčanim događajem kao zavisnom varijablom i dijabetesom kao prediktorom nakon korekcije i prilagođavanja (*adjustment*) sa varijablama dobijenim iz nalaza perfuzione scintigrafije miokarda

Adjusting varijabla	HR (95% CI)	p-vrijednost
LVEF (SPECT), %	1,8 (0,8-4,2)	0,180
Uredna LVEF (SPECT)	2,1 (0,9-4,8)	0,094
EDV, mL	1,9 (0,8-4,5)	0,148
ESV, mL	1,9 (0,8-4,4)	0,153
Uredan ESV	1,8 (0,8-4,3)	0,167
SV, mL	2,3 (1-5,3)	0,054
Prisutan ispad perfuzije u opterećenju	1,9 (0,8-4,5)	0,129
Veličina ispada perfuzije u opterećenju, %	2,8 (1,2-6,6)	0,022
Prisutan reverzibilni ispad perfuzije	1,6 (0,7-3,8)	0,263
Veličina reverzibilnog ispada perfuzije, %	2,2 (0,9-5,3)	0,069
<i>Summed stress score</i> (SSS)	3,2 (1,3-7,9)	0,011
<i>Summed rest score</i> (SRS)	2,3 (1-5,3)	0,052
<i>Summed difference score</i> (SDS)	2,4 (1-5,8)	0,044
Patološki SSS ($SSS \geq 4$)	1,8 (0,8-4,2)	0,161
Stepen ispada perfuzije u opterećenju	1,7 (0,7-4)	0,223
Patološki SDS ($SDS \geq 2$)	2,2 (0,9-5,1)	0,079
Stepen ishemije	0,9 (0,4-2,2)	0,802

Za ispitivanje veze između srčanih događaja i *diabetes mellitus-a* korištena je univarijantna Cox-ova proporcionalna hazardna regresiona analiza nakon korekcije i prilagođavanja (*adjustment*) sa varijablama dobijenim iz nalaza perfuzione scintigrafije miokarda (Tabela 19). Ispitanici sa DM imaju statistički značajno veći HR (*hazard ratio*) za srčani događaj za: veličinu ispada perfuzije u opterećenju (HR=2,8; p=0,022), SSS (HR=3,2; p=0,011) i SDS (HR=2,4; p=0,044), te su to ujedno i najznačajniji prediktori za nastanak srčanog događaja za ovu grupu ispitanika.

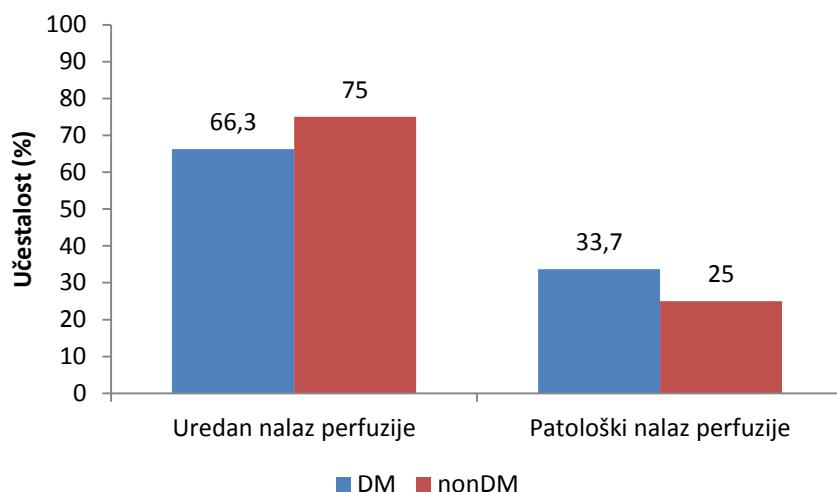
5.5. Ispitanici sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda

Od ukupnog broja ispitanika uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda ($SSS < 4$ i $SDS < 2$) imalo je 140 (70,7%) (Slika 35).



Slika 35. Distribucija ispitanika prema prisustvu urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda

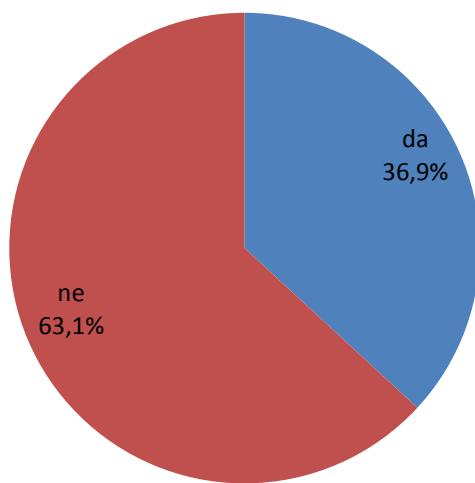
Od toga je bilo 65 (66,3%) ispitanika sa DM i 75 (75,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=1,798$; $p=0,180$) (Slika 36).



Slika 36. Distribucija ispitanika prema prisustvu urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda u odnosu na dijabetes

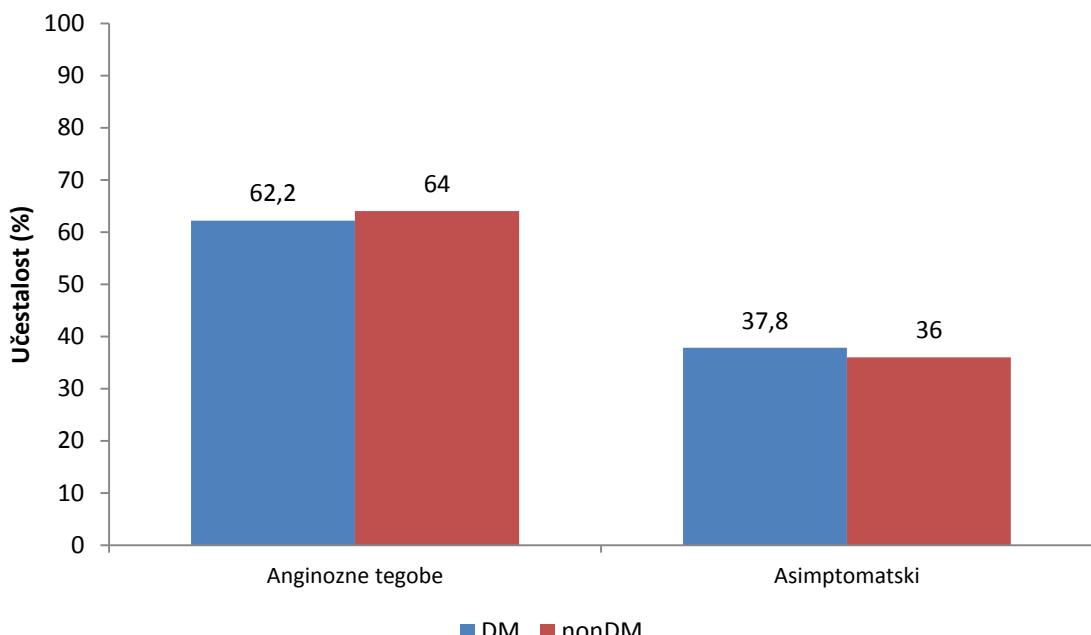
Nijedan ispitanik sa urednim nalazom perfuzije iz obe grupe nije imao srčani događaj.

5.6. Asimptomatski ispitanici (bez anginoznih tegoba)



Slika 37. Distribucija ispitanika prema odsutnosti anginoznih tegoba

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje asimptomatskih je bilo 73 (36,9%) (Slika 37). Od tog broja njih 37 (37,8%) je bilo sa DM i 36 (36,0%) bez DM, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=0,066$; $p=0,798$) (Slika 38).



Slika 38. Distribucija ispitanika prema odsutnosti anginoznih tegoba u odnosu na DM

Tabela 20. Odnos kategorijalnih varijabli i DM kod asimptomatskih ispitanika

Varijable	DM		nonDM		p
	n	%	n	%	
Uredna LVEF (SPECT)	31	83,8	35	97,2	0,107
Uredan ESV	26	70,3	31	86,1	0,102
Prisutan ispad perfuzije u opterećenju	12	32,4	15	41,7	0,414
Prisutan reverzibilni ispad perfuzije	4	10,8	3	8,3	1,000
Uredan SSS (SSS <4)	30	81,1	28	77,8	0,727
Uredan SDS (SDS <2)	34	91,9	33	91,7	1,000

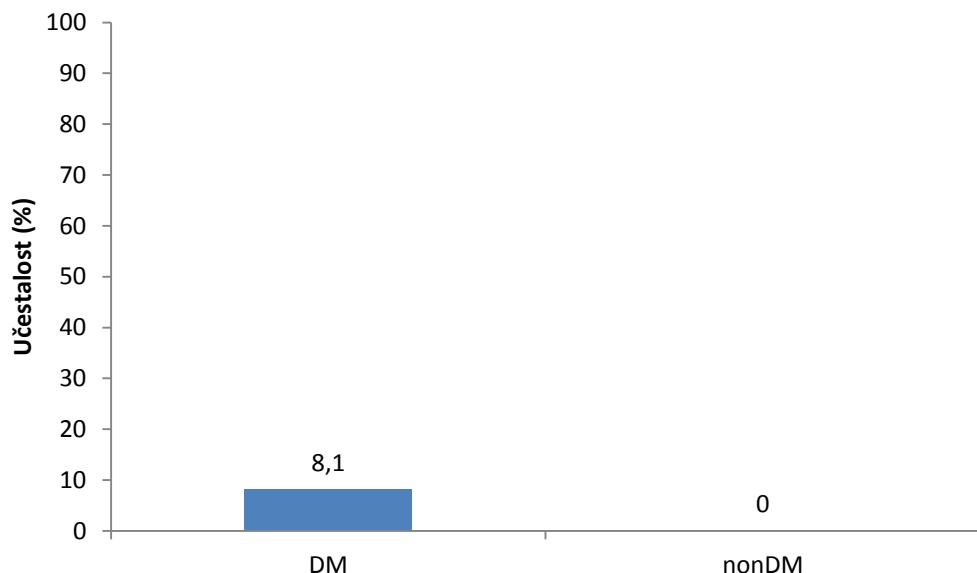
Kod asimptomatskih ispitanika, ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorijalnih parametara perfuzije i funkcije u odnosu na DM (Tabela 20).

Tabela 21. Odnos numeričkih varijabli i DM kod asimptomatskih ispitanika

Varijable	Grupa	as	sd	med	min	max	p
LVEF, %	DM	63,6	14,5	64,0	36,0	90,0	0,132
	nonDM	68,2	11,0	67,5	33,0	87,0	
EDV, mL	DM	116,2	49,8	108,0	43,0	251,0	0,843
	nonDM	110,5	33,2	106,5	66,0	209,0	
ESV, mL	DM	47,5	37,0	34,0	4,0	161,0	0,515
	nonDM	37,9	24,9	32,5	9,0	140,0	
SV, mL	DM	68,7	19,5	70,0	36,0	106,0	0,402
	nonDM	72,6	13,6	71,5	49,0	114,0	
Veličina ispada perfuzije u opterećenju, %	DM	4,6	9,5	0,0	0,0	36,0	0,541
	nonDM	3,9	6,5	0,0	0,0	21,0	
Veličina reverzibilnog ispada perfuzije, %	DM	1,2	4,5	0,0	0,0	21,0	0,666
	nonDM	0,1	0,5	0,0	0,0	2,0	
SSS	DM	2,4	4,9	0,0	0,0	19,0	0,545
	nonDM	1,9	3,0	0,0	0,0	10,0	
SRS	DM	1,6	3,5	0,0	0,0	14,0	0,434
	nonDM	1,8	2,9	0,0	0,0	10,0	
SDS	DM	0,8	2,6	0,0	0,0	11,0	0,674
	nonDM	0,2	0,6	0,0	0,0	2,0	

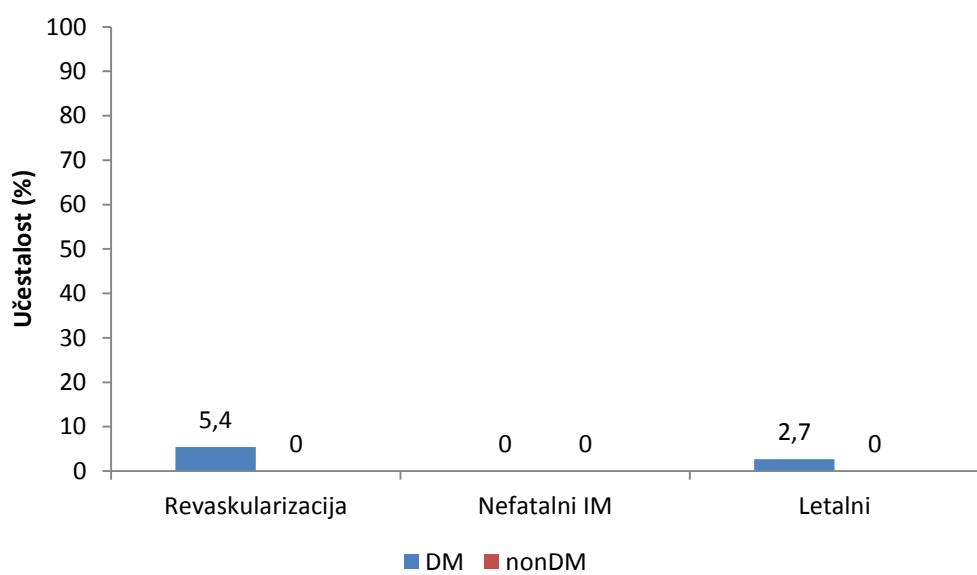
Kod asimptomatskih ispitanika, ne postoji statistički značajna razlika u vrijednostima numeričkih parametara perfuzije i funkcije u odnosu na DM (Tabela 21).

5.6.1. Srčani događaji kod asimptomatskih ispitanika



Slika 39. Distribucija ispitanika prema nastanku srčanih događaja kod asimptomatskih ispitanika u odnosu na DM

Srčani događaj imala su 3 (8,1%) asimptomatska ispitanika sa DM, dok nijedan (0,0%) asimptomatski ispitanik bez DM nije imao srčani događaj, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=0,240$) (Slika 39).



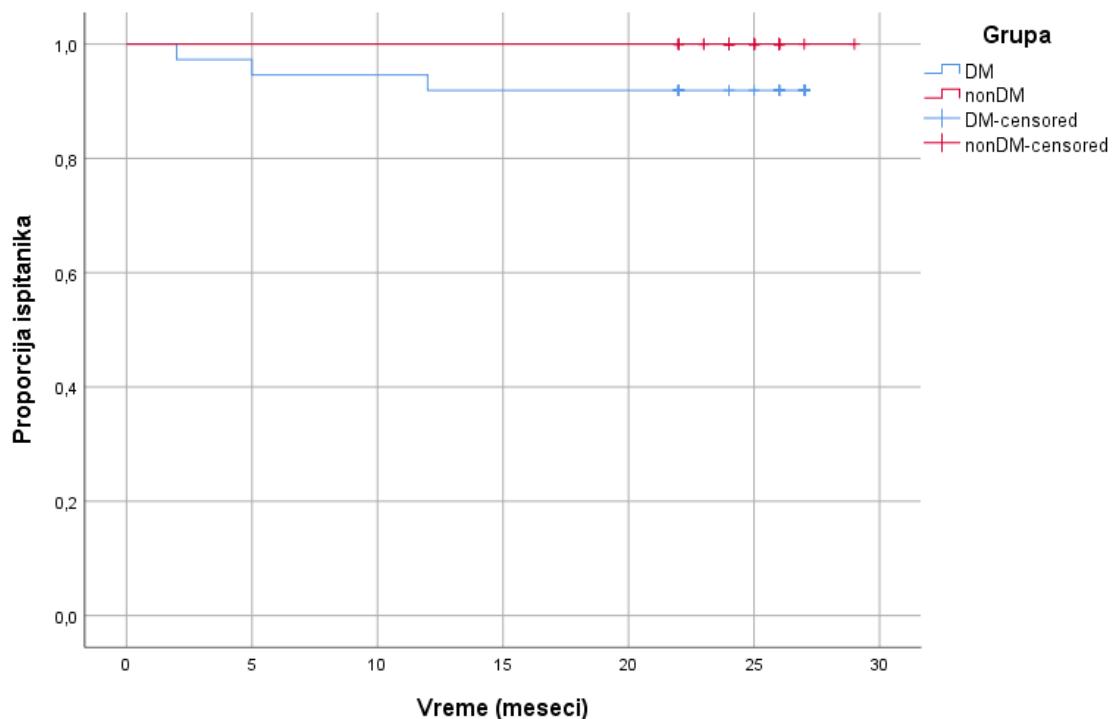
Slika 40. Distribucija asimptomatskih ispitanika prema vrsti srčanog događaja u odnosu na DM

Distribucija asimptomatskih ispitanika prema vrsti srčanog događaja je prikazana na Slici 40.

Kod asimptomatskih ispitanika, revaskularizaciju su imala 2 (5,4%) ispitanika sa DM i 0 (0,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=0,493$).

Nefatalni IM je imalo 0 (0,0%) ispitanika sa DM i 0 (0,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=1,000$).

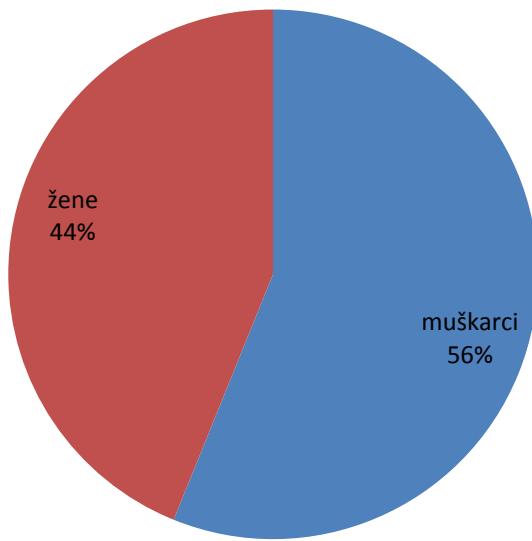
Letalni ishod imao je 1 (2,7%) ispitanika sa DM i 0 (0,0%) ispitanika bez DM, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=1,000$).



Slika 41. Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja bez srčanog događaja kod asimptomatskih ispitanika u odnosu na DM

Kod asimptomatskih ispitanika, ne postoji statistički značajna razlika u vremenu do nastanka srčanih događaja u odnosu na DM (hi -kvadrat=3,001; $p=0,083$) (Slika 41).

5.7. Uticaj pola na učestalost poremećaja perfuzije miokarda i srčanih događaja kod ispitanika sa DM



Slika 42. Distribucija ispitanika sa DM prema polu

Od ispitanika sa DM uključenih u istraživanje muškog pola je bilo 55 (56,1%), a ženskog pola je bilo 43 (43,9%) (Slika 42), što nije statistički značajna razlika ($p=0,118$).

Tabela 22. Odnos kategorijalnih varijabli i pola kod ispitanika sa DM

Varijable	muškarci		žene		p
	n	%	n	%	
Uredna LVEF (SPECT)	43	78,2	41	95,3	0,016
Uredan ESV	37	67,3	34	79,1	0,195
Prisutan ispad perfuzije u opterećenju	26	47,3	20	46,5	0,940
Prisutan reverzibilni ispad perfuzije	13	23,6	9	20,9	0,750
Uredan SSS (SSS <4)	34	61,8	31	72,1	0,285
Uredan SDS (SDS <2)	43	78,2	37	86,0	0,318

Žene su imale statistički značajno češće urednu LVEF ($p=0,016$) (Tabela 22).

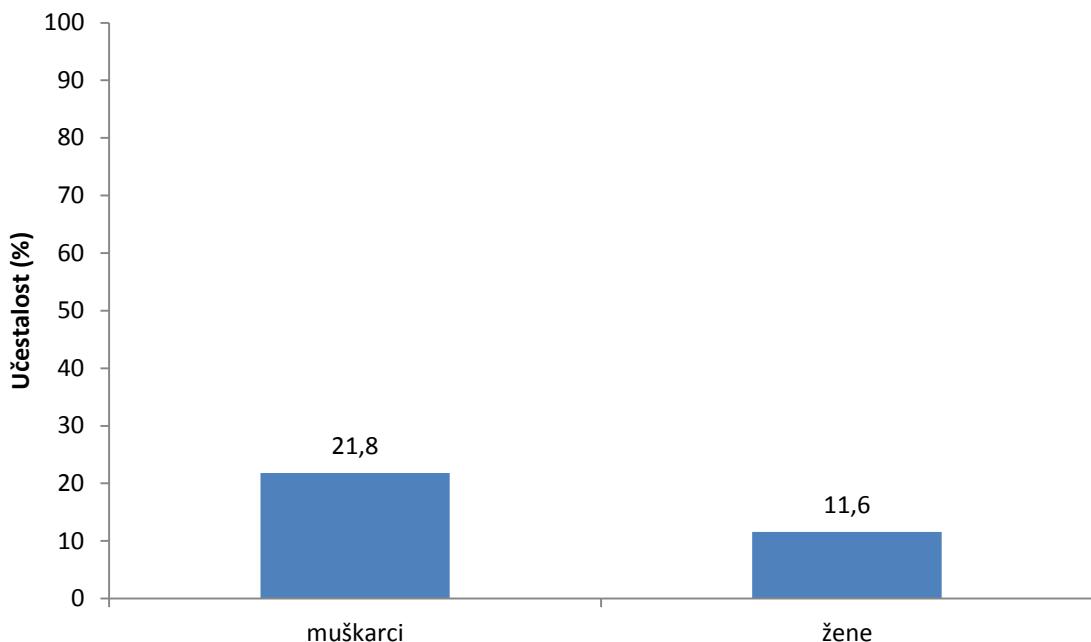
Tabela 23. Odnos numeričkih varijabli i pola kod ispitanika sa DM

Varijable	Grupa	as	sd	med	min	max	p
LVEF, %	muškarci	59,2	13,7	60,0	23,0	83,0	<0,001
	žene	70,2	12,6	72,0	40,0	90,0	
EDV, mL	muškarci	133,7	47,3	124,0	74,0	318,0	<0,001
	žene	87,0	29,3	82,0	43,0	185,0	
ESV, mL	muškarci	58,9	42,1	43,0	13,0	245,0	<0,001
	žene	28,7	22,1	25,0	4,0	109,0	
SV, mL	muškarci	74,7	16,4	74,0	44,0	108,0	<0,001
	žene	58,3	11,1	58,0	36,0	85,0	
Veličina ispada perfuzije u opterećenju, %	muškarci	8,4	11,5	0,0	0,0	36,0	0,296
	žene	4,2	6,5	0,0	0,0	23,0	
Veličina reverzibilnog ispada perfuzije, %	muškarci	3,4	6,8	0,0	0,0	22,0	0,621
	žene	2,1	5,5	0,0	0,0	20,0	
SSS	muškarci	4,6	6,2	0,0	0,0	19,0	0,320
	žene	2,5	3,9	0,0	0,0	15,0	
SRS	muškarci	2,6	4,3	0,0	0,0	18,0	0,144
	žene	1,0	1,9	0,0	0,0	8,0	
SDS	muškarci	2,0	3,9	0,0	0,0	11,0	0,840
	žene	1,5	3,7	0,0	0,0	15,0	

U odnosu na muškarce, žene su imale statistički značajno: više vrijednosti LVEF ($p<0,001$), niže vrijednosti EDV ($p<0,001$), niže vrijednosti ESV ($p<0,001$) i niže vrijednosti SV ($p<0,001$) (Tabela 23). Mada su muškarci imali lošije vrijednosti perfuzionih varijabli, nije bilo statistički značajnih razlika između dvije grupe.

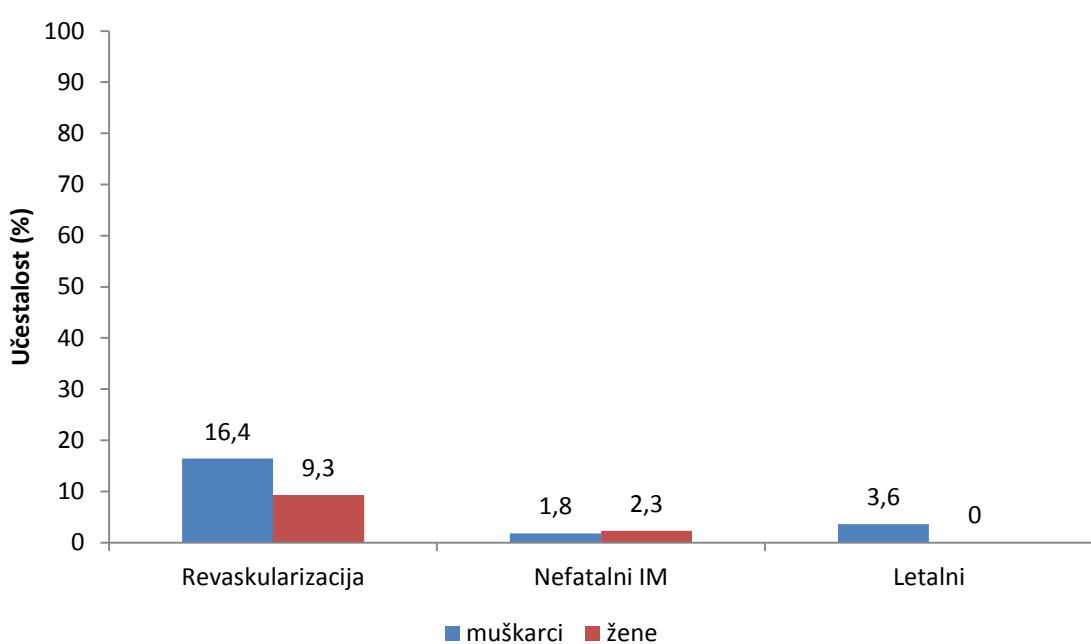
5.7.1. Srčani događaji kod ispitanika sa DM u odnosu na pol

Srčani događaj kod ispitanika sa DM imalo je 12 (21,8%) muškaraca i 5 (11,6%) žena, što nije statistički značajna razlika ($hi\text{-kvadrat}=1,748$; $p=0,186$) (Slika 43).



Slika 43. Distribucija ispitanika sa DM i srčanim događajem prema polu

Distribucija ispitanika sa DM prema vrsti srčanog događaja i polu je prikazana na Slika 44.

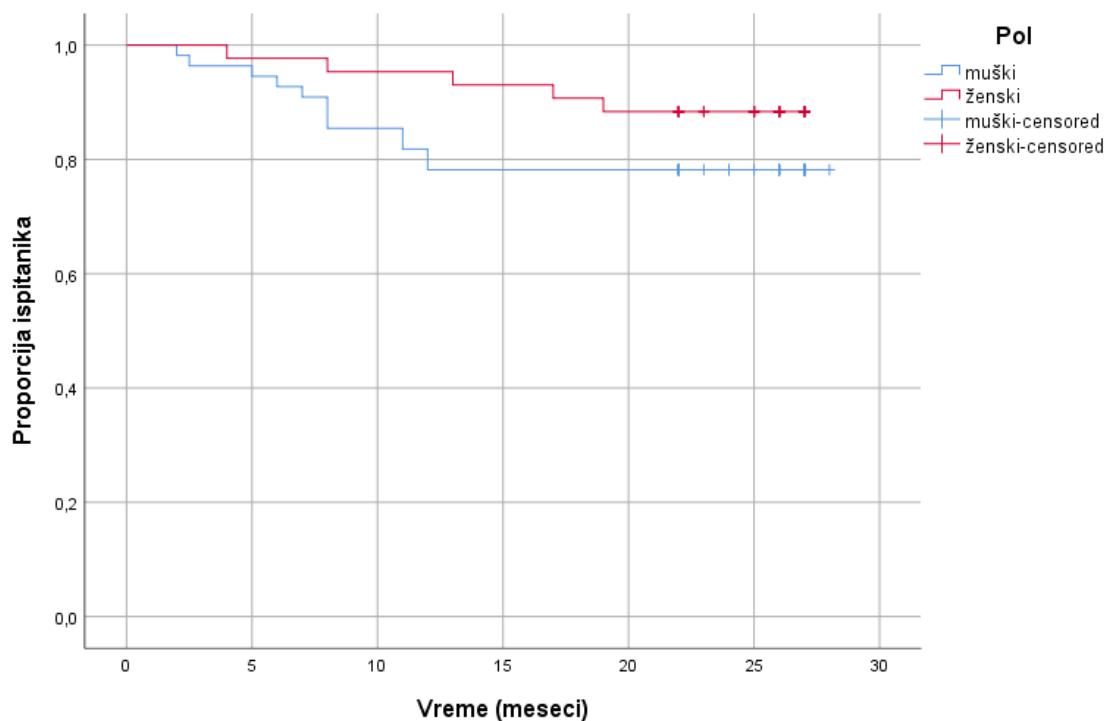


Slika 44. Distribucija ispitanika sa DM prema vrsti srčanog događaja i polu

Kod ispitanika sa DM, revaskularizaciju je imalo 9 (16,4%) muškaraca i 4 (9,3%) žene, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=0,306$).

Nefatalni IM je imao 1 (1,8%) muškarac i 1 (2,3%) žena, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=1,000$).

Letalni ishod su imala 2 (3,6%) muškarca i 0 (0,0%) žena, što nije statistički značajna razlika (*Fisher*-ov test tačne vjerovatnoće; $p=0,502$).



Slika 45. Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja bez srčanog događaja ispitanika sa DM u zavisnosti od pola

Kod ispitanika sa DM, ne postoji statistički značajna razlika u vremenu do nastanka srčanog događaja u odnosu na pol (hi -kvadrat=1,915; $p=0,166$) (Slika 45).

6. DISKUSIJA

6.1. Perfuziona scintigrafija miokarda i srčani događaji kod ispitanika sa i bez *diabetes mellitusa*

Uprkos značajnom napretku u medikamentoznom i invazivnom liječenju koronarna arterijska bolest je još uvijek vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih od dijabetesa tipa 2^[131–133]. Postavljanje dijagnoze koronarne arterijske bolesti je otežano zbog često atipičnog ispoljavanja bolesti kod pacijenata sa dijabetesom a što se pripisuje istovremenom prisustvu autonomne neuropatije i drugih poremećaja. Važno je što ranije otkruti koronarnu arterijsku bolest kod ovih bolesnika zbog odabira odgovarajuće medikamentozne terapije i promjene životnih navika, a naročito je važno otkriti i agresivno liječiti one koji su sa visokim rizikom za nastanak srčanih događaja. Vrijednost SPECT perfuzione scintigrafije miokarda u evaluaciji bolesnika sa dijabetesom je mnogo ispitivana^[110,134,135]. Potvrđeno je da je perfuziona scintigrafija miokarda klinički korisna za evaluaciju koronarne arterijske bolesti kod bolesnika sa dijabetesom. Prikupljena je velika količina dokaza, koji potvrđuju da perfuziona scintigrafija miokarda daje dijagnostičke i dodatne prognostičke podatke kod oboljelih od dijabetesa sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest^[110,117,136,137]. Takođe, ranije je objavljeno da ishemija miokarda zajedno sa drugim kliničkim parametrima i parametrima dobijenim pri izvođenju opterećenja ima prognostički značaj za nastanak srčanih događaja^[110,135].

U našoj studiji grupu ispitanika sa DM i bez DM su bile mečovane, tako da među njima nije bilo značajnih razlika u prisustvu klasičnih faktora rizika za koronarnu arterijsku bolest i nastanak srčanih događaja (dob, pol, indeks tjelesne težine, pušenje, arterijska hipertenzija, raniji infarkt miokarda, hereditet koronarne bolesti i prisustvo anginoznih tegoba), izuzev za prevalencu dislipidemije i hereditet dijabetesa, koji su bili značajno češći u grupi ispitanika sa dijabetesom ($p=0,004$ i $p<0,001$). Ovo je bilo očekivano i nije se moglo izbjegići, obzirom da bolesnici sa dijabetesom inače imaju višu prevalencu dislipidemije^[138,139], kao i 2 do 4 puta višu prevalencu herediteta dijabetesa u odnosu na populaciju bez dijabetesa^[140]. Cilj ovog mečovanja grupa je bio da se maksimalno potencira uticaj DM kao faktora rizika koronarne arterijske bolesti, a koliko je god moguće minimizira uticaj ostalih faktora rizika.

Dislipidemija je uobičajena pojava u dijabetesu^[141]. U našoj studiji dislipidemiju je imalo 73,5% ispitanika sa DM i 54,0% ispitanika bez DM ($p=0,004$). Dobijeni rezultati su u

skladu sa ranijim istraživanjima, gdje su autori dobili prevalencu dislipidemije kod oboljelih od dijabetesa tip 2 od 67,1% do 73%^[142-144]. Postoji povezanost između aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i nivoa holesterola i triglicerida u serumu kod oba tipa dijabetesa^[145]. Rizik za koronarnu arterijsku bolest je kod bolesnika sa dijabetesom veći za bilo koji dati nivo holesterola i njegova povezanost sa hipertrigliceridemijom je veća nego u opštoj populaciji^[56]. Važno je napomenuti da postoje jaki i uvjerljivi dokazi da lijekovi koji snižavaju nivo holesterola značajno smanjuju učestalost koronarne arterijske bolesti kako kod oboljelih od dijabetesa, tako i kod onih bez dijabetesa^[146-148]. Pokazalo se da ne postoji prag ispod koga bi dalje smanjenje nivoa LDL (*low-density lipoprotein*) holesterola moglo imati koristi^[147,148]. Generalno gledano dobra kontrola glikemije ima povoljne efekte na nivoe lipoproteina u dijabetesu, smanjujući nivoe holesterola i triglicerida putem smanjenja cirkulišućeg VLDL (*very-low-density lipoprotein*) i povećanja katabolizma LDL kroz smanjenje glikozilacije i ushodnu regulaciju LDL receptora^[149]. Sasvim je moguće da bilo koji kardiovaskularni benefit, koji se dobija intenzivnim snižavanjem nivoa glukoze u krvi, prije potiče od uticaja na metabolizam lipoproteina nego direktno od mijenjanja glikemije^[150].

Hereditet dijabetesa je odavno poznat kao važan faktor rizika za nastanak dijabetesa tip 2^[151]. Iako je dokazano da postoji nekoliko genetskih poremećaja povezanih sa rizikom za dijabetes tip 2^[152], u većini slučajeva dijabetesa tip 2 uzrok je multifaktorijski i uključuje interakciju brojnih gena (polagensko nasleđivanje) kao i faktore rizika vezane za okolinu i životne navike^[153]. Osim što je sam po sebi faktor rizika za dijabetes tip 2, čini se da hereditet dijabetesa utiče na postojanje svjesnosti o riziku, kao i na životne navike koje smanjuju rizik od dijabetesa tip 2^[154]. Postoje dokazi da uključivanje porodičnog opterećenja za dijabetes u algoritme za skrining pomaže u otkrivanju ranije nedijagnostikovanog dijabetesa^[155,156]. Hereditet dijabetesa ne odražava samo uticaj genetičkih faktora nego i društvenih i faktora okoline, životnih i prehrabnenih navika, kao i drugih faktora rizika kojima su izloženi isti srodnici, a koji se mogu mijenjati^[151,157,158]. U našem istraživanju hereditet dijabetesa je imalo 62,2% ispitanika sa dijabetesom tip 2 i 28,0% ispitanika bez dijabetesa ($p<0,001$). Prema jednom nedavnom istraživanju prevalenca herediteta dijabetesa među opštom populacijom SAD-a starijom od 20 godina je iznosila 36,7 %^[140]. Imajući u vidu da je ova studija oduhvatala kako zdrave ispitanike, tako i one koji su imali dijabetes, rezultati su kompatibilni sa našim. U istom tom istraživanju autori su našli da je stopa prevalence herediteta dijabetesa iznosila 4,27 za ispitanike sa ranije dijagnostikovanim dijabetesom, 2,03 za one sa nedijagnostikovanim dijabetesom i 1,26 za one sa predijabetesom. Ovi rezultati su

potvrdili da, što se tiče dijabetesa, hereditet ima veliki uticaj na javno zdravlje stanovništva^[140].

U našem istraživanju ispitanici sa dijabetesom tip 2 su imali nižu ejekcionu frakciju lijeve komore određenu SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda ($64,0 \pm 14,3\%$ prema $68,6 \pm 12,3\%$; $p=0,018$), više vrijednosti endsistolnog volumena ($p=0,039$) i češće povišen endsistolni volumen (27,6% prema 16%; $p=0,049$), što je u skladu sa ranijim istraživanjima. *Ehl* i saradnici su ranije pokazali da oboljeli od dijabetesa tip 2 imaju nižu ejekcionu frakciju lijeve komore određenu perfuzionom scintigrafijom miokarda u poređenju sa ispitanicima bez dijabetesa ($p=0,001$), te da se ova razlika može javiti bez obzira na opsežnost koronarne arterijske bolesti (bez značajnih razlika u SSS, SRS i SDS) i može djelimično objasniti njihovo kraće preživljavanje bez srčanih događaja^[159]. *Chareonthaitawee* i saradnici su našli, čak i kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom bez od ranije poznate koronarne arterijske bolesti koji su bili upućeni na perfuzionu scintigrafiju miokarda, da je 1 od 6 imao sniženu ejekcionu frakciju lijeve komore, a godišnja stopa mortaliteta je iznosila 7% za one sa sniženom ejekcionom frakcijom lijeve komore prema 4% za grupu onih sa očuvanom LVEF^[160].

Iako je osnovni uzročnik srčane slabosti kod većine bolesnika sa sniženom ejekcionom frakcijom lijeve komore koronarna arterijska bolest, takođe i dijabetes sam po sebi može prouzrokovati sniženje LVEF^[161]. U ranjem istraživanju autori su našli da 15% ispitanika sa dijabetesom tip 2 i LVEF <50% nije imalo ispadne perfuzije na SPECT perfuzionoj scintigrafiji miokarda^[160]. Iako je nastanak dijabetičke kardiomiopatije ostao nepotpuno razjašnjen, u njenoj patogenezi imaju udjela čelijski mehanizmi vezani za hiperinsulinemiju, hiperglikemiju i hiperlipidemiju^[162,163]. Takođe, faktori koji doprinose ovome su i bolest malih krvnih sudova, arterijska hipertenzija i srčana autonomna neuropatija^[161]. Ovi mogući mehanizmi upućuju na to da bi u obzir trebalo uzeti različite vrste liječenja ovih bolesnika, čak i asimptomatskih, koji su pod visokim rizikom. Uprkos velikom napretku u liječenju, dostupni podaci ukazuju na to da osobe sa istovremenim prisustvom srčane slabosti i dijabetesa tip 2 predstavljaju grupu sa neuobičajeno visokim rizikom za nastanak srčanih događaja^[164].

U zadnje vrijeme, pojavila se velika količina literature u kojoj je pokazan prognostički značaj perfuzione scintigrafije miokarda u opštoj populaciji^[136,165–167]. Sve više se naglašava što veća korisnost dijagnostičkih pretraga, tako da se od slikovne pretrage ne očekuje samo da

potvrdi prisustvo ili odsustvo određene dijagnoze, nego da omogući i donošenje odluke o daljem liječenju, koja će poboljšati prognozu i kvalitet života bolesnika^[168]. Nekoliko istraživanja je pokazalo da postoji veza između prisustva i opsežnosti ishemije miokarda, kao i rizika od srčane smrti i nefatalnog infarkta miokarda sa nalazom SPECT perfuzione scintigrafije miokarda^[169]. Patološki nalaz SPECT perfuzione scintigrafije miokarda ukazuje na 5 do 6 puta povećanu stopu srčane smrti i nefatalnog infarkta miokarda u poređenju sa normalnim nalazom, bilo da su bolesnici bili podvrgnuti fizičkom (0,7% prema 4,3%) ili farmakološkom opterećenju (1,8% prema 10%) pri izvođenju SPECT perfuzione scintigrafije miokarda^[170]. Dosadašnji dokazi upućuju na to da opsežnost ishemije kod bolesnika, koja je određena pomoću SPECT perfuzione scintigrafije miokarda može koristiti u donošenju odluke o revaskularizaciji. Iako dobijeni observacionim i retrospektivnim istraživanjima, ovi podaci su pokazali da će bolesnici sa većim opsegom ishemije (preko 10% do 12,5%) imati veću korist upućivanjem na revaskularizaciju u poređenju sa bolesnicima sa blažim stepenom ishemije, koji će imati više koristi od medikamentozne terapije^[131].

Pokazano je da bolesnici sa urednim nalazom SPECT perfuzione scintigrafije miokarda imaju veoma nisku stopu srčanih događaja (<1% godišnje), te da je stopa događaja bila proporcionalna opsegu opterećenjem indukovane hipoperfuzije. Bolesnici sa urednim nalazom SPECT perfuzione scintigrafije miokarda su imali godišnju stopu srčane smrti od 0,3% u poređenju sa 2,9% kod bolesnika sa izrazito patološkim nalazom^[129]. U drugom istraživanju autori su pokazali da je stopa nefatalnog infarkta miokarda rasla u korelацији sa *summed stress score*^[131].

Posebno je zanimljiva prognostička uloga SPECT perfuzione scintigrafije miokarda u populacionim podgrupama bolesnika kao što su stariji bolesnici, žene i oboljeli od dijabetesa. Dob bolesnika je jedan od najjačih prediktora miokardne ishemije među starijim osobama u poređenju sa svim drugim faktorima rizika za koronarnu arterijsku bolest^[171]. Iako se starija životna dob dovodi u vezu sa nastankom koronarne bolesti^[172], SPECT perfuziona scintigrafija miokarda omogućava stratifikaciju rizika među osobama starije životne dobi, mada se pokazalo da se i kod osoba starije životne dobi, koji su imali uredan nalaz SPECT perfuzione scintigrafije miokarda, srčani događaji javljaju rijetko^[113]. Objavljeno je da negativna prediktivna vrijednost urednog nalaza SPECT perfuzione scintigrafije miokarda kod osoba starije životne dobi daje sličan kratkoročni period garancije od nenastanka srčanih događaja kao i kod mlađih bolesnika, sa izuzetkom starijih osoba ženskog pola oboljelih od dijabetesa^[173]. Uprkos relativno nižoj pretestnoj vjerovatnoći za koronarnu arterijsku bolest i

manje opsežnoj koronarnoj bolesti u poređenju sa muškarcima slične dobi i simptoma, žene su sklone lošijoj prognozi koronarne arterijske bolesti. Kako u dosadašnjim studijama među osobama ženskog pola nije bilo dosljednosti da bi se ovo neslaganje racionalno objasnilo, tako je perfuziona scintigrafija miokarda kod osoba ženskog pola još zahtjevnija, sa visokom stopom i lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata^[174]. Ovo bi moglo biti povezano sa atenuacijom uzrokovanim tkivom dojki i djelimično volumnim efektom od malih šupljina srčanih komora kod žena. Uprkos ovim ograničenjima, perfuziona scintigrafija miokarda kod osoba ženskog pola obezbjeđuje pouzdanu dijagnozu i prognozu koronarne arterijske bolesti, kao i sličnu dijagnostičku tačnost^[175]. Prema ranijoj meta-analizi utvrđeno je da SPECT perfuziona scintigrafija miokarda sa talijumom-201 ima veću senzitivnost u odnosu na test fizičkim opterećenjem (78% prema 61%) kod žena sa srednjom do visokom pretestnom vjerovatnoćom za koronarnu arterijsku bolest^[176]. U drugoj velikoj meta analizi potvrđena je izvanredna prognostička vrijednost SPECT perfuzione scintigrafije miokarda kod osoba ženskog pola sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest. Nakon trogodišnjeg paraćenja, žene sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest i urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda su imale, slično kao muškarci, 99%-tно preživljavanje bez nastalog srčanog događaja. Osim toga, patološki nalaz SPECT perfuzione scintigrafije miokarda je omogućio dodatnu stratifikaciju rizika, koja se nije mogla izvesti samo na osnovu parametara dobijenih fizičkim opterećenjem, gdje je povećanje patoloških ispada utvrđenih perfuzionom scintigrafijom miokarda bilo direktno povezano sa povećanjem stope neželjenih srčanih događaja kod žena^[177]. Nadalje, ejekciona frakcija lijeve komore, koja se može uporedno odrediti pri rutinskom izvođenju SPECT perfuzione scintigrafije miokarda, je dodatno omogućila otkrivanje žena sa ozbiljnom inducibilnom ishemijom miokarda, koje su imale veći rizik za nastanak srčane smrti ili nefatalnog infarkta miokarda^[178].

Dijabetes se često smatra ekvivalentom koronarne arterijske bolesti i ukazuje na visoki rizik za koronarnu arterijsku bolest. Ranija istraživanja su pokazala da se nijema ishemija miokarda učestalo javlja kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom^[109], a ova ishemija miokarda, potvrđena SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda, je povezana sa visokim rizikom za smrtni ishod i nastanak nekog od neželjenih srčanih događaja^[179]. Iako procjena ishemije miokarda SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda sa opterećenjem nije indikovana kod asimptomatskih bolesnika, prema preporukama u kliničkim vodičima, njen izvođenje može doći u obzir kod bolesnika sa dijabetesom zbog postojanja visokog rizika za koronarnu arterijsku bolest^[180]. Bolesnici sa dijabetesom imaju brojne njima svojstvene

karakteristike uključujući visoku prevalencu višesudovne koronarne arterijske bolesti, bolest malih krvnih sudova, učestalu nijemu ishemiju miokarda, povišene stope infarkta miokarda i drugih srčanih događaja, kao i prisustvo autonomne disfunkcije. Sve ovo zajedno sa visokom prevalencom dijabetičke kardiompatije doprinosi višoj kardiovaskularnoj smrtnosti^[181–183]. Osim toga, bolesnici sa dijabetesom, u poređenju sa onim bez dijabetesa, imaju veću prevalencu kardiovaskularnih komorbiditeta^[184–186]. Dvije trećine bolesnika sa dijabetesom će umrijeti od bolesti srca ili krvnih sudova, a bolesnici sa koronarnom arterijskom bolesti i dijabetesom tip 2 imaju lošije ishode i mnogo višu stopu srčanih događaja u odnosu na bolesnike bez dijabetesa^[187–189].

Naše istraživanje je pokazalo da je kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 dvogodišnja kumulativna stopa srčanih događaja bila viša (17,3% prema 8,0%; $p=0,048$), a preživljavanje bez srčanog događaja lošije (24,7 prema 28,5 mjeseci; $p=0,046$) u odnosu na bolesnike bez dijabetesa. Utvrđili smo da su nezavisni prediktori za nastanak srčanih događaja bili muški pol, raniji infarkt miokarda, prisustvo anginoznih tegoba i svi parametri, perfuzioni i neperfuzioni, dobijeni iz nalaza perfuzione scintigrafije miokarda. Međutim, kod ispitanika sa dijabetesom tip 2, nakon korekcije i prilagođavanja sa parametrima dobijenim iz nalaza perfuzione scintigrafije miokarda (*adjustment*), značajni prediktori su bili veličina ispada perfuzije u opterećenju ($p=0,022$), *summed stress score (SSS)* ($p=0,011$) i *summed difference score (SDS)* ($p=0,044$). Postoje brojni slični dokazi u ranijim radovima mnogih autora. Kang i saradnici su pokazali da su bolesnici sa dijabetesom imali višu stopu srčanih događaja u odnosu na bolesnike bez dijabetesa, čak i sa istim vrijednostima *summed stress score (SSS)*^[111]. Giri i saradnici su uočili u multicentričnom istraživanju da su bolesnici sa dijabetesom i ishemiskim ispadima imali povišenu stopu srčanih događaja u odnosu na bolesnike bez dijabetesa sa istim stepenom ishemije. Bez obzira na ovo, patološki nalaz perfuzione scintigrafije srca je bio nezavisni prediktor za nastanak srčane smrti i nefatalnog infarkta miokarda i u grupi bolesnika sa dijabetesom i kod onih bez dijabetesa^[110].

U ranijim analizama uz korištenje perfuzione scintigrafije miokarda, stope srčanih događaja kod bolesnika sa dijabetesom su bile značajno više u poređenju sa onim kod bolesnika bez dijabetesa, a visina stope srčanih događaja se kretala u zavisnosti od prisustva ili odsustva perfuzionih ispada. Kang i saradnici su uočili da je stopa srčanih događaja viša kod oboljelih od dijabetesa nego kod onih bez dijabetesa, te da su težina i veličina perfuzionih ispada, koji su procijenjeni pomoću *summed stress score (SSS)*, u znatnoj mjeri bili povezani sa vjerovatnoćom za nastanak srčanih događaja^[111]. Giri i saradnici su pokazali da postoji

visoka vrijednost perfuzione scintigrafije miokarda u predviđanju srčanih događaja kod bolesnika sa dijabetesom^[110], a *De Lorenzo* i saradnici su utvrdili da je rizik za nastanak srčanih događaja povezan sa brojem zahvaćenih teritorija, opsežnošću i težinom perfuzionih ispada u opterećenju kod bolesnika sa dijabetesom i muškog i ženskog pola^[117]. Slično, *Berman* i saradnici su pokazali da je *summed stress score (SSS)* bio prediktor srčanih događaja i kod osoba muškog i ženskog pola oboljelih od dijabetesa. Stopa srčanih događaja je bila značajno viša kod bolesnika sa dijabetesom nego kod onih bez dijabetesa, a težina perfuzionih ispada je bila povezana sa visinom stope srčanih događaja^[120]. Srčani događaji su znatno češći u bolesnika sa dijabetesom koji imaju patološki nalaz perfuzione scintigrafije miokarda. Njihov rizik za nastanak srčanih događaja je 3 do 8 puta veći u poređenju sa bolesnicima sa dijabetesom i urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda, a težina ispada perfuzije kod bolesnika sa dijabetesom je proporcionalna stopi srčanih događaja^[190]. Ovi nalazi su u skladu sa pretpostavkom da dijabetes doprinosi ubrzanim nastanku komplikacija koronarne arterijske bolesti. Bolesnici sa dijabetesom su skloni agresivnijoj formi vaskularne bolesti sa difuznom koronarnom aterosklerozom i znatno većom incidencijom srčanih događaja^[110].

Naše istraživanje je dodatno osnažilo postojeće dokaze da perfuziona scintigrafija miokarda ima značajnu dijagnostičku i prognostičku vrijednost u evaluaciji koronarne arterijske bolesti, posebno kod bolesnika sa dijabetesom, koji su imali višu kumulativnu stopu srčanih događaja i kraće preživljavanje bez srčanog događaja u poređenju sa bolesnicima bez dijabetesa. Perfuziona scintigrafija miokarda može pomoći u predviđanju srčanih događaja kod bolesnika sa dijabetesom, a najvažniji prediktori su bili veličina ispada perfuzije u opterećenju, *summed stress score (SSS)* i *summed difference score (SDS)*.

6.2. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda

Jedan od ciljeva je bio da se tvrdi uticaj dijabetesa tip 2 na učestalost srčanih događaja kod ispitanika sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda.

U našem istraživanju, uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda ($SSS < 4$ i $SDS < 2$) imalo je 70,7% ispitanika i to 66,3% ispitanika sa DM i 75,0% ispitanika bez DM ($p=0,180$). Nakon dvogodišnjeg perioda praćenja nijedan ispitanik sa urednim nalazom perfuzije nije imao srčani događaj. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda je u skladu sa malom

vjerovatnoćom postojanja hemodinamski značajne stenoze koronarnih arterija^[191], izvrsnom prognozom^[192], kao i garancijom za period od naredne 2 godine^[113]. Ove činjenice su pokazane u opsežnim ispitivanjima na hiljadama pacijenata. Koncept garantnog perioda niskog rizika nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda su prvi predstavili *Hachamovitch* i sar. 2003. godine^[113]. Garantni period je u stvari vrijeme proteklo od perfuzione scintigrafije miokarda u kome stopa srčanih događaja ostaje niska. *Acampa* i sar. su odredili garantni period kao proteklo vrijeme u kome bolesnici ostaju pod niskim rizikom, definisanim kao kumulativna stopa srčanih događaja (srčana smrt i nefatalni infarkt miofarda) manja od 3% tokom 6-ogodišnjeg vremena praćenja^[193]. *Schinkel* i sar. su u svome istraživanju pokazali da ispitanici sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda nakon fizičkog opterećenja imaju povoljniju prognozu čak i nakon 15-ogodišnjeg praćenja. Kod ovih bolesnika je opravdan pristup čekanja i praćenja, a mogu se izbjegći nepotrebne dodatne dijagnostičke procedure uključujući i invazivne kao što je koronarna angiografija^[95]. U toj istoj studiji je procjenjivan ishod nakon dugogodišnjeg praćenja 233 bolesnika sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest, a nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda sa ^{99m}Tc-sestamibi i fizičkim optrećenjem. Praćenje je trajalo $15,5 \pm 4,9$ godina, a godišnje stope srčanih događaja su bile relativno niske tokom cijelog perioda praćenja (stopa srčane smrti 0,3%; stopa srčane smrti i nefatalnog infarkta miokarda 0,7% i stopa srčanih događaja uključujući srčanu smrt, nefatalni infarkt miokarda i revaskularizaciju 1,8%). Godišnje stope srčanih događaja su bile naročito niske u prvih pet godina praćenja^[95].

Romero-Farina i sar. su ispitivali uticaj vrste opterećenja i kliničkih karakteristika ispitanika na dužinu perioda garancije nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda. Period garancije su definisali kao vrijeme tokom kojeg su ispitanici ostali pod niskim rizikom (<1% godišnje) za nastanak srčanih događaja (srčane smrti i nefatalnog infarkta miokarda). Prosječna godišnja stopa srčanih događaja za sve ispitanike je iznosila 0,6% tokom vremena praćenja od $5 \pm 3,3$ godine, a period garancije 21,2 mjeseca. Najbolju prognozu su imali bolesnici podvrgnuti fizičkom opterećenju (godišnja stopa srčanih događaja 0,4% i period garancije 34,8 mjeseci), zatim bolesnici podvrgnuti kombinovanom opterećenju fizičko/dipiridamol (godišnja stopa srčanih događaja 0,9% i period garancije 20,5 mjeseci), a najlošiju podvrgnuti farmakološkom opterećenju sa dipiridamolom (godišnja stopa srčanih događaja 2% i period garancije 8,2 mjeseca) ($p < 0,001$). Ostali parametri koji su uticali na dužinu perioda garancije su bili kliničke karakteristike (dob, pol, dijabetes), od ranije poznata koronarna arterijska bolest i snižena LVEF^[194]. *Ottenhof* i sar. su tokom 12-ogodišnjeg

vremena praćenja ispitanika sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda ali od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolesti, našli da je godišnja stopa srčane smrti iznosila 0,9%, a godišnja stopa srčanih događaja (srčana smrt i nefatalni infarkt miokarda) 1,2% i zaključili da ovi bolesnici imaju povoljnu dugoročnu prognozu^[194]. U nedavnom istraživanju, gdje je period praćenja trajao $5,4 \pm 1,2$ godine, *Koh* i sar. su ispitivali učestalost srčanih događaja (srčana smrt i nefatalni infarkt miokarda) kod bolesnika koji su zadovoljavali sve kriterije za izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda prema tada važećim preporukama američkih udruženja (ACCF, ASNC, AHA)^[195], gdje je većina ispitanika (74,1%) imala uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda, a kod njih je godišnja stopa srčane smrti iznosila 0,42%, a nefatalnog infarkta miokarda 1,15%^[166]. Danski autori su u nedavnoj studiji našli da je nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda, kod ispitanika sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest, rizik za srčani događaj i smrtni ishod bilo kog uzroka iznosio 9,6% tokom dugoročnog praćenja od 7,8 godina (opseg 6,8 do 8,8), a procijenjena godišnja stopa smrtnosti 1,4%, što se nije razlikovalo od starosno i polno mečovane opšte populacije^[196]. *Simonsen* i saradnici su pokazali da je kod ispitanika sa poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest i urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda rizik bio veoma mali odmah nakon perfuzione scintigrafije miokarda, sa sporim rastom i dostizanjem platoa tokom prve 3 godine, ali nije prelazio 2% u prvih 5 godina. Prema rezultatima istraživanja autori su preporučili period garancije od 5 godina nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda. U tom istraživanju značajni prediktori su bili dob, pol i od ranije poznata koronarna arterijska bolest, dok kao i u našem, dijabetes nije bio značajan prediktor, niti je kod ispitanika sa dijabetesom bilo bitne razlike u stopi događaja u odnosu na ukupnu ispitivanu populaciju^[197]. Čak i kod starih individua uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda se povezuje sa povoljnom prognozom. U studiji kod starijih osoba, *Hachamovitch* i saradnici su našli da je uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda imalo 46% ispitanika podvrgnutih farmakološkom opterećenju (prosječna starost $81,0 \pm 4,6$ godina) i 53% podvrgnutih fizičkom opterećenju (prosječna starost $79,2 \pm 3,7$ godina). Godišnja stopa srčane smrti nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda je bila 1,3%, ali <1% kod onih sa urednim EKG-om u mirovanju i testom fizičkog opterećenja ili starosti 75 do 84 godine, a 2,3% do 3,7% kod starijih od 85 godina i onih podvrgnutih farmakološkom opterećenju. Stopa srčane smrti je bila približno za jednu trećinu manja u poređenju sa dobno mečovanom populacijom u SAD-u (75 do 84 godine; 1,5% i ≥ 85 godina; 4,8%) (obe $p < 0,05$)^[198].

U suštini, rizik za nastanak srčanih događaja nakon urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda je funkcija kliničkih i hereditarnih faktora, kao i vremena. Dijabetes je jedan od važnih faktora za određivanje ovog rizika. *Giri* i saradnici su pokazali da, uprkos tome što je stopa preživljavanja kod ispitanika sa simptomima koji su upućivali na koronarnu arterijsku bolest bila identična tokom prve dvije godine praćenja bez obzira na dijabetični status, stopa srčanih događaja je porasla nakon dvije godine, ali samo kod ispitanika sa dijabetesom^[110]. Trajanje statusa niskog rizika nakon uredne perfuzione scintigrafije miokarda zavisi od više faktora, kao što su kliničke karakteristike, koje mogu uticati na prirodnu progresiju koronarne arterijske bolesti^[95]. Ipak, čini se da uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda daje manju sigurnost kod oboljelih od dijabetesa nego kod osoba bez dijabetesa^[110,113].

Acampa i saradnici su pokazali kod ispitanika sa urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda, a nakon mečovanja grupa slično kao u našem istraživanju, da je vrijeme preživljavanja bez srčanog događaja kod ispitanika sa dijabetesom kraće nego kod onih bez dijabetesa ($p<0,005$), godišnja stopa srčanih događaja veća (1,7% prema 0,5%) ($p<0,005$), veći rizik za nastanak srčanih događaja i da su nezavisni prediktori za njihov nastanak dijabetes i LVEF nakon opterećenja (oba $p<0,01$). Period garancije niskog rizika za nastanak srčanih događaja (<3% godišnje) je varirao u zavisnosti od dijabetičkog statusa i LVEF (prisustvo dijabetesa i snižena LVEF – 12 mjeseci; bez dijabetesa i snižena LVEF – 41 mjesec; dijabetes i uredna LVEF – 42 mjeseca; bez dijabetesa i uredna LVEF – 145 mjeseci)^[199]. Međutim, nešto kasnije nekoliko autora iz prethodne grupe, u meta-analizi 13,493 pacijenta sa dijabetesom i urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda i prosječnim vremenom praćenja od 36,24 mjeseca, su pokazali da je godišnja stopa srčanih događaja niska (1,6%) i da ove osobe imaju relativno nizak rizik za nastanak srčanih događaja tokom srednjeročnog praćenja^[200]. U istraživanju japanskih autora tokom 3 godine praćeni su asimptomatski ispitanici sa DM i urednim nalazom perfuzione scintigrafije miokarda. Ispitanici su predstavljali podgrupu J-ACCESS-2 studije, a kriteriji za uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda su bili strožiji i uključivali su SSS<4; SDS<2; uredan ESV i urednu LVEF. Godišnja stopa srčanih događaja je bila veoma niska 0,8% godišnje, a autori su zaključili da se može smatrati da su ove osobe nisko rizične^[201]. U stvari, prognostička vrijednost urednog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda je u tome da identificuje osobe koje su nisko rizične, omogućavajući da se izbjegnu bespotrebna dodatna testiranja i intervencije.

6.3. Asimptomatski ispitanici

Jedan od ciljeva je bio da se utvrdi učestalost poremećene perfuzije miokarada i srčanih događaja kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom tip 2.

Bolesnici sa DM često imaju koronarnu arterijsku bolest bez prisustva tipičnih anginoznih tegoba. Ona se javlja kod 10–50% bolesnika sa DM^[109,116,171]. Kod njih je otežano postavljanje dijagnoze zbog atipične prezentacije bolesti najčešće uzrokovane konkomitantnom autonomnom neuropatijom. Iako agresivni skrining za koronarnu arterijsku bolest kod asimptomatskih bolesnika sa DM nije u skladu sa vodećim svjetskim preporukama^[202], sve do danas postoje oprečna mišljenja o ovome, a veliki je broj onih, koji zbog velike učestalosti poremećaja perfuzije miokarda zastupaju skrining uz određenu stratifikaciju rizika^[109,136,203,204].

Iako je vrijednost SPECT perfuzione scintigrafije miokarda u evaluaciji koronarne arterijske bolesti kod bolesnika sa DM danas nesporna i postoje brojni dokazi da kod bolesnika sa DM i poznatom ili sumnjom na koronarnu arterijsku bolest, SPECT perfuziona scintigrafija miokarda obezbjeđuje dijagnostičke i dodatne prognostičke informacije^[110,117,134,136,137], još uvijek je nedovoljno razjašnjena prevalenca poremećaja perfuzije miokarda kod asimptomatskih bolesnika sa DM, kao i mogućnost predikcije budućih srčanih događaja kod ovih bolesnika na osnovu nalaza perfuzione scintigrafije miokarda, tj. da li je opravdano koristiti ovu metodu kao skrining.

U našem istraživanju su ravnomjerno bili zastupljeni asimptomatski ispitanici sa DM i bez DM (37,8% prema 36%; p=0,798). Između grupe asimptomatskih ispitanika nije bilo značajnih razlika u učestalosti kategorijalnih i vrijednosti numeričkih parametara dobijenih perfuzionom scintigrafijom miokarada, a koji se odnose na perfuziju i funkciju miokarda. Našli smo da je 18,9% asimptomatskih ispitanika sa DM imalo ispad perfuzije, a 22,2% ispitanika bez DM, što nije predstavljalo značaju razliku (p=0,727). Slični rezultati su bili i u DIAD studiji (The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), najvećoj studiji do sada, koja se bavila sličnom problematikom. Patološki nalaz perfuzione scintigrafije miokarda je imalo 22% asimptomatskih ispitanika sa DM, od čega je ispade perfuzije u opterećenju imalo 16% (6% su bili umjereni i teški ispadi), a 6% je uz uredan nalaz perfuzije imalo druge abnormalnosti, kao što su prolazna depresija ST segmenta tokom opterećenja, disfunkcija lijeve komore i prolazna ishemična dilatacija lijeve komore. Iako se nijema miokardna ishemija javljala u više od jedne petine ispitanika, nije utvrđena povezanost sa klasičnim

faktorima rizika za koronarnu arterijsku bolest, ali je autonomna disfunkcija srca potvrđena kao snažan prediktor^[109]. U nedavnoj studiji kod asimptomatskih ispitanika sa DM nađena je nešto niža učestalost ispada perfuzije u opterećenju (10,3%). Autori su ovu razliku povezali sa selekcijom ispitanika. Ispitanici u ovoj studiji su bili mlađe dobi sa prosječnom starošću $53,3 \pm 8,3$ prema $60,7 \pm 6,8$ godina u DIAD studiji, a takođe i sa činjenicom da je 85% predviđene srčane frekvence pri fizičkom opterećenju, u ovoj drugoj, postiglo svega 67% ispitanika^[205]. Nešto veću učestalost ispada perfuzije u opterećenju kod asimptomatskih ispitanika sa DM su našli *De Lorenzo* i saradnici (26%)^[117], kao i *Zellweger* i saradnici (22%) u BARDOT studiji (Basel Asymptomatic high-Risk Diabetics' Outcome Trial), s tim da su u ovoj drugoj studiji ispitanici imali visoki rizik za koronarnu arterijsku bolest^[206].

U našem istraživanju tokom dvogodišnjeg vremena praćenja, srčani događaj je nastao kod 8,1% (godišnja stopa 4,05%) asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom, i to smrtni ishod usled zastoja srca kod 2,7% (godišnja stopa 1,35%) i revaskularizacija kod 5,4% (godišnja stopa 2,7%), dok asimptomatski ispitanici bez dijabetesa nisu imali srčane događaje ($p=0,240$). Korištenjem Kaplan-Meier-ovog metoda kod asimptomatskih ispitanika sa i bez dijabetesa nismo utvrdili značajnu razliku u očekivanom vremenu do nastanka srčanog događaja ($p=0,083$).

Na iznenadenje autora, po završetku DIAD studije i petogodišnjeg praćenja (4,8 godina), kumulativna stopa srčanih događaja kod asimptomatskih ispitanika sa DM je iznosila 2,9% (prosječna godišnja stopa 0,6%), i to u grupi u kojoj je rađen skrining sa perfuzionom scintigrafijom miokarda 2,7% i u grupi bez skrininga 3,0% ($p=0,73$). Sve u svemu, pozitivna prediktivna vrijednost za postojanje umjerenog ili velikog perfuzionog defekta na perfuzionoj scintigrafiji miokarda je bila samo 12%, a ukupna stopa koronarne revaskularizacije niska u obe grupe, 5,5% u grupi sa skriningom i 7,8% u grupi bez skrininga ($p=0,14$). Autori su zaključili da je stopa srčanih događaja kod asimptomatskih bolesnika sa DM niska i da upotreba perfuzione scintigrafije miokarda kao skrining metode nije doprinijela smanjenju ove stope^[207].

U BARDOT studiji, nakon dvogodišnjeg praćenja kod asimptomatskih ispitanika sa DM, srčani događaj se javio kod 2,9%, a ishemija ili novi ožiljak kod 3,2% ispitanika. Nasuprot tome, kod 22% ispitanika koji su imali ispad perfuzije na perfuzionoj scintigrafiji miokarda srčani događaj je nastao kod 9,8% ($p=0,011$), a ishemija ili novi ožiljak kod 34,2% ($p<0,001$)^[206]. Rezultati BARDOT studije su doveli u pitanje nalaze DIAD studije, u koju su

bili uključeni ispitanici sa veoma niskim rizikom za koronarnu arterijsku bolest, a koja je pokazala da perfuziona scintigrafija miokarda nije efikasna kao skrining metoda kod asimptomatskih bolesnika sa DM^[207]. Dok su u BARDOT studiji kod asimptomatskih ispitanika sa DM i visokim rizikom za koronarnu arterijsku bolest, prema nalazu perfuzione scintigrafije miokarda izdvojeni oni sa bržom progresijom koronarne arterijske bolesti od onih sa mnogo blažim tokom bolesti, te je uočeno da ova progresija može biti smanjena kombinovanim medikamentozno-invazivnim tretmanom u odnosu na isključivo medikamentozni tretman, pa je zaključeno da perfuziona scintigrafija miokarda može imati prognostičku vrijednost kod asimptomatskih bolesnika sa DM i visokim rizikom za koronarnu arterijsku bolest^[206]. Takođe, značajan je i uticaj komorbiditeta na tok koronarne arterijske bolesti kod asimptomatskih bolesnika sa DM. Bolesnici sa komorbiditetima često nisu u stanju izvesti fizičko opterećenje pri izvođenju perfuzione scintigrafije miokarda pa se podvrgavaju farmakološkom opterećenju. I ovo je ispitivano u BARDOT studiji. Asimptomatski ispitanici sa DM i visokim rizikom za koronarnu arterijsku bolest koji su podvrgnuti farmakološkom opterećenju su nakon dvogodišnjeg praćenja imali više srčanih događaja u odnosu na one podvrgнуте fizičkom opterećenju (3,2% prema 1,0%; p=0,03). Ispitanici koji su dostigli stopu fizičkog opterećenja <6 MET (*metabolic equivalents of task*) su imali sličnu stopu srčanih događaja kao i oni podvrgnuti farmakološkom opterećenju (3,0% prema 3,2%), a značajno višu od onih koji su dostigli ≥6 MET (3,0% prema 0,4%; p=0,01). Tako da su komorbiditeti kod asimptomatskih bolesnika sa DM i visokim rizikom za koronarnu arterijsku bolest bili prediktori vrste opterećenja koja je korištena pri izvođenju perfuzione scintigrafije miokarda, a sama perfuziona scintigrafija miokarda je imala dodatnu prognostičku vrijednost kod ispitanika sa farmakološkim opterećenjem, kao i onih sa fizičkim opterećenjem <6 MET, dok su ispitanici sa ≥6 MET imali mali rizik za nastanak budućih srčanih događaja^[119].

Osim relativno niske stope srčanih događaja kod asimptomatskih bolesnika sa DM odbacivanju ideje za korištenje perfuzione scintigrafije miokarda u skrinigu doprinosi i finansijska strana ove priče. Prema podacima američkih autora iz 2009. godine za sveobuhvatni skrining asimptomatskih bolesnika sa DM u SAD-u bi trebalo izdvojiti nevjerojatnih 13,5 milijardi američkih dolara^[208].

Iako je gotovo svaki peti asimptomatski ispitanik sa DM i bez DM imao ispade perfuzije miokarda u našem istraživanju, broj srčanih događaja je bio relativno mali nakon dvogodišnjeg vremena praćenja. Među grupama nisu nađene značajne razlike u varijablama

koje odražavaju perfuziju i funkciju srčanog mišića. Uprkos tome što je kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom incidenca srčanih događaja bila nešto viša, a vrijeme preživljavanja do nastanka srčanog događaja kraće, razlika nije bila značajna. Stoga se ne može reći da je kod bolesnika sa dijabetesom tip 2, a bez anginoznih tegoba, opravdano koristiti perfuzionu scintigrafiju miokarda kao skrining metodu za otkrivanje onih koji su pod visokim rizikom za nastanak srčanog događaja. Mada je ovo bila negativna skrining studija, njeni rezultati se mogu tumačiti i kao pozitivna poruka da pri sadašnjem pristupu dijagnostici i liječenju DM i koronarne arterijske bolesti, ispitanici sa DM bez simptoma koji ukazuju na koronarnu arterijsku bolest imaju povoljne ishode. Osnovni nedostatak naše studije je relativno mali broj ispitanika, te posljedična nemogućnost bolje pretestne stratifikacije rizika među njima.

6.4. Uticaj pola na učestalost poremećene perfuzije miokarada i srčanih događaja kod ispitanika sa *diabetes mellitus*-om

Od ispitanika sa DM uključenih u istraživanje muškog pola je bilo 56,1%, a ženskog 43,9% ($p=0,118$). Žene su imale statistički značajno češće urednu LVEF ($p=0,016$). Osim toga, u odnosu na muškarce, žene su imale statistički značajno više vrijednosti LVEF ($p<0,001$), niže vrijednosti EDV ($p<0,001$), niže vrijednosti ESV ($p<0,001$) i niže vrijednosti SV ($p<0,001$).

Žene često imaju niže vrijednosti volumena lijeve komore u odnosu na muškarce. Ranije je pokazano da postoje razlike vezane za pol u normalnim vrijednostima ovih volumena^[178,209]. Rezultati jedne multicentrične studije su pokazali da postoji širok raspon standardnih vrijednosti endsistolnog i enddijastolnog volumena. Štaviše, ejekciona frakcija lijeve komore je često bila precijenjena, a oba, endsistolni i enddijastolni, volumena podcijenjeni. Ovo je bilo naročito izraženo kod srca sa malim volumenom lijeve komore, te bi granične vrijednosti funkcionalnih parametara lijeve komore trebale biti određene za svaki centar posebno^[210].

U bolesnika sa malim srcima, volumeni lijeve komore, posebno endsistolni volumen, koji su određeni gated SPECT tehnikom, često su podcijenjeni, a ejekciona frakcija lijeve komore precijenjena. U suštini, ovaj fenomen se češće javlja kod žena nego kod muškaraca, jer žene češće imaju manju lijevu komoru^[211]. Uzevši u obzir da žene, generalno gledano, imaju manji volume lijeve komore u poređenju sa muškarcima, nejasno je da li se i sa

kolikom tačnošću ovaj način određivanja volumena i ejekcione frakcije lijeve komore može direktno primjenjivati kod žena^[212]. U kasnijoj studiji *Sharir* i sar. su pokazali da vrijednosti ejekcione frakcije lijeve komore i endsistolnog volumena određene nakon opterećenja „gated“ SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda, ipak daju komparabilne dodatne prognostičke informacije i kod žena i kod muškaraca. Nakon što su abnormalne vrijednosti ejekcione frakcije lijeve komore potvrđene korištenjem različitih kriterija, prisustvo kombinacije teške ishemije i abnormalne vrijednosti ejekcione frakcije lijeve komore ili endsistolnog volumena su identifikovali žene sa veoma velikim rizikom za nastanak srčanih događaja. U ovoj studiji gornja granica indeksa endsistolnog volumena je bila 27 ml/m² kod žena i 39 ml/m² u muškaraca, indeksa enddijastolnog volumena 60 ml/m² kod žena i 75 ml/m² kod muškaraca, a donja granica normalne ejekcione frakcije lijeve komore 51% kod žena i 43% kod muškaraca^[178]. U drugoj studiji žene su imale manji indeks endsistolnog volumena (37 prema 55 ml/m²), manji indeks enddijastolnog volumena (78 prema 99 ml/m²) i višu ejekcionu frakciju lijeve komore (56 prema 47%) ($p<0,0001$ za sve) uz jednaku stopu teških srčanih događaja (6,1%) i stopu ACMMI (smrtni ishod bilo kojeg uzroka + nefatalni infarkt miokarda) (11,8%). U poređenju sa muškarcima, kod žena se rizik za nastanak teških srčanih događaja javio kod nižih vrijednosti indeksa endsistolnog volumena i indeksa enddijastolnog volumena ($p\leq0,05$ za sve). Povećanje indeksa endsistolnog volumena od 1 ml/m² je povećavalo rizik za nastanak teškog srčanog događaja za 2,9% kod žena ($p<0,0001$), a 0,9% rizik za nastanak ACMMI kod muškaraca ($p=0,03$)^[213].

Mada su muškarci sa dijabetesom u našem istraživanju imali lošije vrijednosti perfuzionih varijabli, nije bilo statistički značajnih razlika između dvije grupe. Slični rezultati su dobijeni i u ranijoj studiji, gdje je kod ispitanika sa dijabetesom i od ranije poznatom koronarnom bolešću, prevalenca ishemije otkrivene perfuzionom scintigrafijom miokarda bila slična kod muškaraca i žena tokom većine perioda praćenja^[214]. U našem istraživanju tokom dvogodišnjeg praćenja, srčani događaj kod ispitanika sa *dijabetes mellitusom* imalo je 12 (21,8%) muškaraca i 5 (11,6%) žena, što nije predstavljalo statistički značajnu razliku ($p=0,186$). Takođe, kod ovih ispitanika, nije nađena značajna razlika u vremenu do nastanka srčanog događaja u odnosu na pol ($p=0,166$).

Očigledno je da koronarna arterijska bolest predstavlja jedan od najvećih problema za zdravstveni sistem na globalnom nivou. Prema dostupnim podacima, ishemijska bolest srca je vodeći uzrok smrtnosti i invaliditeta u Sjedinjenim američkim državama, koja je samo u 2014. godini odnijela 160000 ženskih života. Nadalje, utvrđeno je da mlađe žene (ispod 55 godina

starosti) sa ishemijskom bolesti srca nakon akutnog infarkta miokarda imaju lošiju prognozu i veću smrtnost u poređenju sa mečovanim muškarcima^[215]. Dijagnostička i prognostička vrijednost savremene perfuzione scintigrafije miokarda u evaluaciji simptomatičnih žena sa rizikom za ishemijsku bolest srca je podržana podacima zasnovanim na dokazima^[97,216].

Tehnička poboljšanja, uključujući EKG „gating“ protokole za korekciju atenuacije, izvođenje slikanja u položaju pronacije, kao i korištenje radioizotopa tehnecijuma sa višom energijom gama fotona, su značajno smanjila ograničenja tradicionalne perfuzione scintigrafije miokarda, uključujući artefakte nastale zbog atenuacije uzrokovane tkivom dojke i slabu prostornu rezoluciju, kada su minorni perfuzioni defekti u manjim srcima mogli neopaženo promaći^[216]. SPECT perfuziona scintigrafija miokarda sada ima visoku dijagnostičku tačnost u otkrivanju fiziološki značajne koronarne arterijske bolesti i omogućava efektivnu stratifikaciju rizika kod žena. Senzitivnost savremene SPECT perfuzione scintigrafije miokarda sa opterećenjem se kreće od 78% do 88% sa specifičnošću od 61% do 91%^[216,217]. U današne vrijeme perfuziona scintigrafija miokarda sa farmakološkim opterećenjem ima ključnu ulogu u dijagnostici i evaluaciji rizika kod žena sa sumnjom na koronarnu arterijsku bolest srca, naročito imajući u vidu činjenicu da žene često imaju snižen kapacitet za fizičko opterećenje i neadekvatan porast srčane frekvence kada imaju prisutne tegobe uzrokovane koronarnom arterijskom bolesti^[216].

Prema *Iskandar* i saradnicima perfuziona scintigrafija miokarda sa farmakološkim opterećenjem uz korištenje vazodilatatora ima senzitivnost od 84% i specifičnost od 78% za otkrivanje koronarne arterijske stenoze kod žena^[218]. U toj meta analizi dvadeset šest istraživanja je zadovoljilo kriterijume za uključenje sa ukupno 1148 ispitanika ženskog i 1142 muškog pola. Bivarijantnom meta analizom dobijena je srednja senzitivnost od 84,2% (95% CI; 78,7%-88,6%) i specifičnost 78,7% (95% CI; 70,0%-85,3%) za SPECT perfuzionu scintigrafiju kod žena, a 89,1% (95% CI; 84,0%-92,7%) i 71,2% (95% CI; 60,8%-79,8%) kod muškaraca. Autori nisu našli značajne razlike u senzitivnosti ($p=0,15$) i specifičnosti ($p=0,23$) za osobe muškog i ženskog pola^[218]. *Berman* i saradnici u svom istraživanju tokom dvogodišnjeg praćenja korištenjem *Kaplan-Meier*-ove metode procjene preživljavanja kao funkcije *summed stress score*-a nisu našli značajne razlike između muškaraca i žena, koji su bolovali od *diabetes mellitus-a*^[120]. Postoje čvrsti dokazi koji potvrđuju odličnu prognostičku tačnost perfuzione scintigrafije miokarda sa opterećenjem bilo farmakološkim bilo fizičkim kod osoba ženskog pola, koja se povećava dodavanjem kliničkih podataka, EKG nalaza i vrijednosti ejekcione frakcije lijeve komore kod žena sa tegobama i prisutnim rizikom za

koronarnu arterijsku bolest^[216,219]. Veličina i intenzitet perfuzionih ispada otkrivenih SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda su direktno povezani sa rizikom i godišnjom stopom srčanih događaja bez obzira na pol bolesnika^[169,216,220]. Prediktori visokog rizika za nastanak srčanih događaja kod žena dobijeni perfuzionom scintigrafijom miokarda sa opterećenjem su *summed stress score* >8 , perfuzioni defekt pri opterećenju $\geq 10\%$, dilatacija lijeve komore i ejekciona frakcija lijeve komore $\leq 45\%$ pri maksimalnom opterećenju ili nakon opterećenja^[221].

U istraživanju koje je obuhvatilo 2225 osoba ženskog pola, patološki nalaz SPECT perfuzione scintigrafije miokarda je bio povezan sa više od tri puta većom stopom smrtnosti u poređenju sa urednim nalazom^[219]. Nasuprot tome, Metz i saradnici su u svom istraživanju pokazali da uredan nalaz SPECT perfuzione scintigrafije miokarda ukazuje na izvrsnu prognozu sa 99%-tним preživljavanjem bez srčanog događaja kod oba pola^[177].

Pojedine studije su ukazale da u prisustvu diabetes mellitus-a, kardiovaskularni rizik može biti znatno veći kod žena nego kod muškaraca, mada je ova konstatacija u najmanju ruku ostala kontroverzna^[110,120,121,222,223]. Giri i saradnici su objavili podatke dobijene SPECT perfuzionom scintigrafijom miokarda koji ukazuju da su žene sa *diabetes mellitus*-om imale veći rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja u poređenju sa muškarcima koji su bolovali od dijabetesa i imali slične nalaze perfuzione scintigrafije miokarda^[110]. Velika meta analiza iz 2000. godine, gdje su autori analizirali srčanu smrtnost, takođe je pokazala da relativni uticaj *diabetes mellitus*-a na srčanu smrt može biti veći kod žena nego kod muškaraca^[222]. Ipak, nakon nedavnog istraživanja koristeći SPECT perfuzionu scintigrafiju miokarda, objavljeno je da su žene sa dijabetesom bez od ranije poznate koronarne arterijske bolesti imale manju stopu srčanih događaja u poređenju sa odgovarajućim muškarcima, dok je kod oboljelih od *diabetes mellitus*-a i od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću stopa srčanih događaja bila slična kod oba pola^[121]. U ovo istraživanje je bilo uključeno 1006 ispitanika sa minimalno petogodišnjom istorijom dijabetesa tip 2, a podijeljeni su u podgrupe bez poznate koronarne arterijske bolesti i sa od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolesti. Žene su imale manje srčanih događaja u grupi bez poznate koronarne arterijske bolesti, dok je u grupi sa poznatom arterijskom bolesti stopa srčanih događaja bila slična za oba pola za sve stepene perfuzionih abnormalnosti. Dob ispitanika, prisutna srčana slabost, ispad perfuzije na SPECT perfuzionoj scintigrafiji miokarda i ejekciona frakcija lijeve komore su bili prediktori preživljavanja, za razliku od pola ispitanika. Kardiovaskularni ishodi među ispitanicima sa dijabetesom, bez obzira na od ranije prisutnu koronarnu arterijsku bolest, bili

su slični kod žena i muškaraca, a prediktori su bili, jednako kod oba pola, veličina i intenzitet perfuzionih defekata detektovanih perfuzionom scintigrafijom miokarda sa opterećenjem^[121].

U nedavnom istraživanju, *Romero-Farina* i saradnici su nakon petogodišnjeg praćenja posle urađene perfuzione scintigrafije miokarda kod bolesnika sa dijabetesom evaluirali učestalost velikih neželjenih srčanih događaja (nefatalni infarkt miokarda, srčana smrt i odložena koronarna revaskularizacija) prema polu uz stratifikaciju prema prisustvu od ranije poznate koronarne arterijske bolesti (raniji infarkt miokarda ili koronarna revaskularizacija). U grupi bez od ranije poznate koronarne arterijske bolesti žene sa dijabetesom su imale značajno manje velikih neželjenih srčanih događaja 7,1% (1,6% godišnje) prema 14,6% (3,3% godišnje) kod muškaraca dijabetičara ($p=0,004$). U grupi sa od ranije poznatom koronarnom arterijskom bolešću više velikih neželjenih srčanih događaja se javilo kod žena sa dijabetesom (20,3% kumulativno; 4,5% godišnje) nego kod muškaraca (17% kumulativno; 3,7% godišnje). Iako razlika nije bila značajna ($p=0,661$), kao ni kumulativni rizik između polova ($p=0,594$), žene sa dijabetesom i od ranije poznatom koronarnom bolešću su predstavljale grupu sa najlošijom prognozom. To potvrđuje i prisustvo značajne razlike u učestalosti velikih neželjenih srčanih događaja između ove grupe žena sa dijabetesom i od ranije poznatom koronarnom bolešću (20,3%), gdje je rizik bio najviši, i grupe koju su činili svi preostali ispitanici (13,4%) ($p=0,026$)^[122].

Razlike između polova u kardiovaskularnim ishodima su poređene kod asimptomatskih žena i muškaraca sa dijabetesom tip 2 u *DIAD* studiji (the *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*). Učestalost patološkog nalaza perfuzione scintigrafije miokarda je bila slična kod muškaraca (24%) i žena (19%) ($p=0,2$), iako su žene uglavnom imale manje perfuzione ispade. Stopa srčanih događaja je bila značajno niža kod žena (1,7%) u odnosu na muškarce (3,8%) ($p=0,04$). Zaključeno je da žene sa dijabetesom tip 2 koje su bez simptoma koronarne arterijske bolesti imaju značajno bolje srčane ishode u odnosu na odgovarajuće muškarce i predstavljaju podgrupu za koju skrining na prisustvo koronarne arterijske bolesti nema opravdanje^[123].

7. ZAKLJUČCI

1. Perfuziona scintigrafija miokarda ima veliki značaj u dijagnostici i evaluaciji koronarne arterijske bolesti, kao i predviđanju nastanka srčanih događaja naročito kod oboljelih od *diabetes mellitus*-a tip 2 zbog visoke incidence i stope smrtnosti;
2. U zadnje vrijeme sve više se potencira prognostički značaj perfuzione scintigrafije miokarda, tj. procjena i stratifikacija rizika za nastanak srčanih događaja;
3. Oboljeli od *diabetes mellitus*-a tip 2 su imali veću učestalost srčanih događaja i kraće vrijeme preživljavanja bez srčanog događaja (*event free survival time*);
4. Najznačajniji prediktori za nastanak srčanih događaja kod oboljelih od *diabetes mellitus*-a tip 2 su bili: *summed stress score*, *sumed difference score* i veličina ispada perfuzije u opterećenju;
5. Uredan nalaz perfuzione scintigrafije miokarda kod oboljelih od *diabetes mellitus*-a tip 2, je pouzdan garant da neće doći do nastanka srčanih događaja, mada je period garancije kraći nego u opštoj populaciji, te je potrebna dodatna stratifikacija rizika, koja uključuje kliničke faktore rizika, *summed stress score*, *sumed difference score*, enddijastolni volumen i ejekcionu frakciju lijevog ventrikula;
6. Kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom tip 2, stopa srčanih događaja je mala, te nema opravdanja za izvođenje perfuzione scintigrafije miokarda kao sveobuhvatnog skrininga za otkrivanje koronarne arterijske bolesti;
7. Učestalost srčanih događaja kod muškaraca oboljelih od *diabetes mellitus*-a tip 2 je veća nego kod žena oboljelih od *diabetes mellitus*-a tip 2.

8. LITERATURA

1. Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1999;100(2):141–8.
2. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019 [Internet]. [cited 2021 Sep 18]; Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(4):S1–10.
4. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63(1):1–205.
5. Guensch DP, Fischer K, Jung C, Hurni S, Winkler BM, Jung B, et al. Relationship between myocardial oxygenation and blood pressure: Experimental validation using oxygenation-sensitive cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 2019;14(1):e0210098.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Keulards DCJ, Adjedj J, Ciccarelli G, Milkas A, et al. Catheter-Based Measurements of Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance: Feasibility, Safety, and Reproducibility in Humans. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11(3):e006194.
7. Vijayan S, Barmby DS, Pearson IR, Davies AG, Wheatcroft SB, Sivananthan M. Assessing Coronary Blood Flow Physiology in the Cardiac Catheterisation Laboratory. *Curr Cardiol Rev* 2017;13(3):232–43.
8. Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97(1):404–15.
9. Schöder H, Silverman DH, Campisi R, Karpman H, Phelps ME, Schelbert HR, et al. Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000;41(1):11–6.

10. Lembo M, Sicari R, Esposito R, Rigo F, Cortigiani L, Lo Iudice F, et al. Association Between Elevated Pulse Pressure and High Resting Coronary Blood Flow Velocity in Patients With Angiographically Normal Epicardial Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc* 2017;6(7):e005710.
11. Zmysłowski A, Szterk A. Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):188.
12. Stefanadis C, Antoniou C-K, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3):e005543.
13. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33(1):87–94.
14. Salerno M, Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2(5):412–24.
15. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathol Int* 2020;70(6):309–22.
16. Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, Timmis A, Pitt B, Seiler C. The collateral circulation of the heart. *BMC Med* 2013;11:143.
17. Heusch G. Myocardial Ischemia: Lack of Coronary Blood Flow or Myocardial Oxygen Supply/Demand Imbalance? *Circ Res* 2016;119(2):194–6.
18. Lima EG, Carvalho FPC de, Linhares Filho JPP, Pitta FG, Serrano CV. Ischemic left ventricle systolic dysfunction: An evidence-based approach in diagnostic tools and therapeutics. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017;63(9):793–800.
19. Yeap X-Y, Dehn S, Adelman J, Lipsitz J, Thorp EB. Quantitation of acute necrosis after experimental myocardial infarction. *Methods Mol Biol* 2013;1004:115–33.
20. Belic N, Gardin JM. ECG manifestations of myocardial ischemia. *Arch Intern Med* 1980;140(9):1162–5.

21. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867.
22. Wackers FJT. Diabetes and coronary artery disease: the role of stress myocardial perfusion imaging. *Cleve Clin J Med* 2005;72(1):21–5, 29–33.
23. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46–215.
24. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):355–65.
25. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999;22(9):1396–400.
26. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res* 2018;2018:3086167.
27. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21(9):1551–9.
28. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229–34.
29. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21(1):69–75.
30. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with

coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20(4):614–20.

31. Bourque JM, Patel CA, Ali MM, Perez M, Watson DD, Beller GA. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):466–77.
32. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(5):937–42.
33. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care* 2010;33(2):442–9.
34. Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino R, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003;108(15):1822–30.
35. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005;54(11):3252–7.
36. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(6):423–36.
37. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990;85(6):1844–52.
38. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113(15):1888–904.
39. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49(11):1939–45.

40. Bian K, Doursout M-F, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(4):304–10.
41. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2422–9.
42. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444(7121):875–80.
43. Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108(16):1917–23.
44. Aleidi S, Issa A, Bustanji H, Khalil M, Bustanji Y. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharm J* 2015;23(3):250–6.
45. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016;86:100–9.
46. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008;582(1):74–80.
47. Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):223–31.
48. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003;52(2):453–62.
49. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(7):1225–36.

50. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249(3):225–35.
51. Haghikia A, Landmesser U. Effects of Apolipoprotein A-I/High-Density Lipoprotein Cholesterol on Atherosclerotic Vascular Disease: Critical Impact of Atherosclerosis Disease Stage and Disease Milieu? *JACC Basic Transl Sci* 2018;3(2):210–2.
52. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495–506.
53. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease. *Ther Apher* 1999;3(4):287–93.
54. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262(2):157–72.
55. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Saccà L, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(4):1133–40.
56. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434–44.
57. Carneiro AV. Coronary heart disease in diabetes mellitus: risk factors and epidemiology. *Rev Port Cardiol* 2004;23(10):1359–66.
58. Yang G, Li C, Gong Y, Fang F, Tian H, Li J, et al. Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance, Hyperinsulinemia with Normal Blood Glucose Tolerance, Impaired Glucose Tolerance, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (Prediabetes Insulin Resistance Research). *J Diabetes Res* 2016;2016:9270768.
59. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(5):293–302.

60. Lempäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999;100(2):123–8.
61. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(2):148–55.
62. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358(24):2630–3.
63. Maranta F, Cianfanelli L, Cianflone D. Glycaemic Control and Vascular Complications in Diabetes Mellitus Type 2. *Adv Exp Med Biol* 2021;1307:129–52.
64. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46(8):1354–9.
65. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25(6):1157–64.
66. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316(7134):823–8.
67. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643–53.
68. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21(5):E1835.
69. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol* 2019;20:247–60.

70. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab* 2011;14(5):575–85.
71. Cubbon RM, Kearney MT, Wheatcroft SB. Endothelial IGF-1 Receptor Signalling in Diabetes and Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27(2):96–104.
72. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12(2):118–31.
73. Vasic D, Walcher D. C-peptide: a new mediator of atherosclerosis in diabetes. *Mediators Inflamm* 2012;2012:858692.
74. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008;371(9626):1800–9.
75. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135(6):447–59.
76. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100(5):1230–9.
77. Moore RE, Navab M, Millar JS, Zimetti F, Hama S, Rothblat GH, et al. Increased atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein A-I attributable to both impaired reverse cholesterol transport and increased inflammation. *Circ Res* 2005;97(8):763–71.
78. Otsuka A, Azuma K, Iesaki T, Sato F, Hirose T, Shimizu T, et al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia* 2005;48(12):2667–74.
79. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87(2):432–8.
80. Wang K, Deng X, Shen Z, Jia Y, Ding R, Li R, et al. High glucose promotes vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating proto-oncogene serine/threonine-protein kinase Pim-1 expression. *Oncotarget* 2017;8(51):88320–31.

81. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(4):401.
82. Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, Nell TA, Laubscher WA, Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):141.
83. Martínez-Hervás S, Vinué A, Núñez L, Andrés-Blasco I, Piqueras L, Real JT, et al. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis. *Cardiovasc Res* 2014;103(2):324–36.
84. Mannucci E, Dicembrini I, Lauria A, Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease in diabetes? *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 2:S259–263.
85. 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;352(9131):837–53.
86. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–72.
87. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129–39.
88. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545–59.
89. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):604–12.

90. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 2011;84 Spec No 3:S280-295.
91. Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, Kundley K, Loong CY, Notghi A, et al. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004;90 Suppl 1:i1-10.
92. Loong CY, Anagnostopoulos C. Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004;90 Suppl 5:v2-9.
93. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93(5):905–14.
94. Ottenhof MJM, Wai MCGTJ, Boiten HJ, Korbee RS, Valkema R, van Domburg RT, et al. 12-Year outcome after normal myocardial perfusion SPECT in patients with known coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2013;20(5):748–54.
95. Schinkel AFL, Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, Sijbrands EJG, Valkema R, et al. 15-Year outcome after normal exercise ^{99}m Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging: what is the duration of low risk after a normal scan? *J Nucl Cardiol* 2012;19(5):901–6.
96. Costa Filho FF, Chaves ÁJ, Ligabó LT, Santos EMD, Silva DT da, Puzzi MA, et al. Efficacy of Patient Selection for Diagnostic Coronary Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 2015;105(5):466–71.
97. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):e44–164.

98. Bateman TM, O'Keefe JH, Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1995;2(3):217–23.
99. Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe--the EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999;20(2):157–66.
100. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):661–9.
101. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijf JD, Freeman MR, Barrett EJ, et al. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1295–304.
102. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I, Cabico A, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):34–44.
103. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105(7):823–9.
104. Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986;80(4C):40–7.
105. Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(9):1393–5.
106. Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):56–61.
107. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). Circulation 2003;108(11):1404–18.

108. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Am Heart J 1999;137(5):949–57.
109. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27(8):1954–61.
110. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. Circulation 2002;105(1):32–40.
111. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. Am Heart J 1999;138(6 Pt 1):1025–32.
112. Schinkel AFL, Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Vourvouri EC, Sozzi FB, et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion imaging in patients with diabetes. Diabetes Care 2002;25(9):1637–43.
113. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? J Am Coll Cardiol 2003;41(8):1329–40.
114. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. Diabetes Care 1999;22(1):19–26.

115. Kamalesh M, Feigenbaum H, Sawada S. Challenge of identifying patients with diabetes mellitus who are at low risk for coronary events by use of cardiac stress imaging. *Am Heart J* 2004;147(4):561–3.
116. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):43–9.
117. De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90(8):827–32.
118. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(7):1643–8.
119. Caobelli F, Haaf P, Chronis J, Haenny G, Brinkert M, Pfisterer ME, et al. Prognostic Usefulness of Cardiac Stress Test Modalities in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Underwent Myocardial Perfusion Scintigraphy (from the Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics' Outcome Trial). *Am J Cardiol* 2017;120(7):1098–103.
120. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1125–33.
121. Santos MTH, Parker MW, Heller GV. Evaluating gender differences in prognosis following SPECT myocardial perfusion imaging among patients with diabetes and known or suspected coronary disease in the modern era. *J Nucl Cardiol* 2013;20(6):1021–9.
122. Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S, Cuellar-Calabria H, Pizzi MN, Roque A, Candell-Riera J. Gender differences in outcome in patients with diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol* 2020;

123. Tandon S, Wackers FJT, Inzucchi SE, Bansal S, Staib LH, Chyun DA, et al. Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9(2):124–30.
124. Beanlands RS, Dawood F, Wen WH, McLaughlin PR, Butany J, D’Amati G, et al. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990;82(5):1802–14.
125. Baggish AL, Boucher CA. Radiopharmaceutical agents for myocardial perfusion imaging. *Circulation* 2008;118(16):1668–74.
126. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1929–40.
127. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105(4):539–42.
128. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2010;17(5):941–73.
129. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(6):535–43.
130. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):200–8.
131. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial

perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003;107(23):2900–7.

132. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):e67–492.
133. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271–81.
134. Kumar D, Sethi RS, Bansal S, Namgyal PA, Sehgal AK, Malik TS. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging in Indian Diabetic Patients: A Single Centre Experience. *Indian J Nucl Med* 2017;32(3):177–83.
135. Stankovic S, Sobic-Saranovic D, Soldat-Stankovic V, Artiko V, Rajkovaca Z, Mikac G, et al. Correlation between myocardial perfusion imaging findings and future cardiac events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Srp Arh Celok Lek [OnLine-First]* 2021;(00):62–62. Available from: <https://doi.org/10.2298/SARH210329062S>
136. De Lorenzo A, Souza VF, Glerian L, Lima RS. Prognostic Assessment of Diabetics Using Myocardial Perfusion Imaging: Diabetes Mellitus is Still a Coronary Artery Disease Equivalent. *Open Cardiovasc Med J* 2017;11:76–83.
137. Mitevska IP, Baneva N, Srbinovska E, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Bosevski M. Prognostic implications of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score in a Macedonian cohort of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14(4):285–94.
138. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther* 2016;7(2):203–19.
139. García-Ulloa AC, Lechuga-Fonseca C, Del Razo-Olvera FM, Aguilar-Salinas CA, Galaviz KI, Narayan KMV, et al. Clinician prescription of lipid-lowering drugs and achievement of treatment goals in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e001891.

140. Moonesinghe R, Beckles GLA, Liu T, Khoury MJ. The contribution of family history to the burden of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes, and prediabetes in the United States: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2014. *Genet Med* 2018;20(10):1159–66.
141. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345–61.
142. Yan L, Xu MT, Yuan L, Chen B, Xu ZR, Guo QH, et al. Prevalence of dyslipidemia and its control in type 2 diabetes: A multicenter study in endocrinology clinics of China. *J Clin Lipidol* 2016;10(1):150–60.
143. Haile K, Timerga A. Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:4589–97.
144. Das H, Banik S. Prevalence of dyslipidemia among the diabetic patients in southern Bangladesh: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(1):252–7.
145. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Devereux RB, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):830–5.
146. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685–96.
147. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267–78.
148. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686

people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117–25.

149. Tames FJ, Mackness MI, Arrol S, Laing I, Durrington PN. Non-enzymatic glycation of apolipoprotein B in the sera of diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis* 1992;93(3):237–44.
150. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765–72.
151. Dorman JS, Valdez R, Liu T, Wang C, Rubinstein WS, O'Neill SM, et al. Health beliefs among individuals at increased familial risk for type 2 diabetes: implications for prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(2):156–62.
152. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(7):394–406.
153. Wang X, Strizich G, Hu Y, Wang T, Kaplan RC, Qi Q. Genetic markers of type 2 diabetes: Progress in genome-wide association studies and clinical application for risk prediction. *J Diabetes* 2016;8(1):24–35.
154. Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, Valdez R, Scheuner MT, Khoury MJ. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention? *Genet Med* 2006;8(2):102–8.
155. Hariri S, Yoon PW, Moonesinghe R, Valdez R, Khoury MJ. Evaluation of family history as a risk factor and screening tool for detecting undiagnosed diabetes in a nationally representative survey population. *Genet Med* 2006;8(12):752–9.
156. Yang Q, Liu T, Valdez R, Moonesinghe R, Khoury MJ. Improvements in ability to detect undiagnosed diabetes by using information on family history among adults in the United States. *Am J Epidemiol* 2010;171(10):1079–89.
157. Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, Gwinn M, Faucett A, Khoury MJ. Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? *Genet Med* 2002;4(4):304–10.

158. Rich SS. Diabetes: Still a geneticist's nightmare. *Nature* 2016;536(7614):37–8.
159. Ehl NF, Kühne M, Brinkert M, Müller-Brand J, Zellweger MJ. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction--irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* 2011;165(6):945–51.
160. Chareonthaitawee P, Sorajja P, Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, et al. Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *Am Heart J* 2007;154(3):567–74.
161. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25(4):543–67.
162. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98(5):596–605.
163. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferrannini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45(10):1404–9.
164. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-235.
165. Bajaj NS, Singh S, Farag A, El-Hajj S, Heo J, Iskandrian AE, et al. The prognostic value of non-perfusion variables obtained during vasodilator stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2016;23(3):390–413.
166. Koh AS, Lye WK, Chia SY, Salunat-Flores J, Sim LL, Keng FYJ, et al. Long-Term Prognostic Value of Appropriate Myocardial Perfusion Imaging. *Am J Cardiol* 2017;119(12):1957–62.

167. Nakajima K, Nakamura S, Hase H, Takeishi Y, Nishimura S, Kawano Y, et al. Risk stratification based on J-ACCESS risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease. *J Nucl Cardiol* 2020;27(1):41–50.
168. Shaw LJ, Blankstein R, Jacobs JE, Leipsic JA, Kwong RY, Taqueti VR, et al. Defining Quality in Cardiovascular Imaging: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10(12):e000017.
169. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11(2):171–85.
170. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2004;11(5):551–61.
171. Malhotra S, Sharma R, Kliner DE, Follansbee WP, Soman P. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2013;20(5):731–8.
172. Bamberg F, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner DO, Hallett TR, Janjua S, et al. Age- and sex-based resource utilisation and costs in patients with acute chest pain undergoing cardiac CT angiography: pooled evidence from ROMICAT II and ACRIN-PA trials. *Eur Radiol* 2018;28(2):851–60.
173. Erthal F, Hossain A, Dorbala S, Shaw LJ, Di Carli MF, Merhige ME, et al. Is There an Age When Myocardial Perfusion Imaging May No Longer Be Prognostically Useful? *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11(7):e007322.
174. Doukky R, Hayes K, Frogge N. Appropriate use criteria for SPECT myocardial perfusion imaging: Are they appropriate for women? *J Nucl Cardiol* 2016;23(4):695–705.
175. Aggarwal NR, Bond RM, Mieres JH. The role of imaging in women with ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2018;41(2):194–202.
176. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83(5):660–6.

177. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):227–37.
178. Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol* 2006;13(4):495–506.
179. Zhang L, Li H, Zhang S, Jaacks LM, Li Y, Ji L. Silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) and risk of cardiac events among asymptomatic patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications* 2014;28(3):413–8.
180. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):380–406.
181. Ghatak A, Padala S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. Risk stratification among diabetic patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2013;20(4):529–38.
182. Morales DCV, Bhavnani SP, Ahlberg AW, Pullatt RC, Katten DM, Polk DM, et al. Coronary risk equivalence of diabetes assessed by SPECT-MPI. *J Nucl Cardiol* 2019;26(4):1093–102.
183. Lu C-H, Pei D, Wu C-Z, Kua H-C, Liang Y-J, Chen Y-L, et al. Predictors of abnormality in thallium myocardial perfusion scans for type 2 diabetes. *Heart Vessels* 2021;36(2):180–8.

184. Pintaudi B, Scatena A, Piscitelli G, Frison V, Corrao S, Manicardi V, et al. Clinical profiles and quality of care of subjects with type 2 diabetes according to their cardiovascular risk: an observational, retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1):59.
185. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016;32(7):1243–52.
186. Leutner M, Haug N, Bellach L, Dervic E, Kautzky A, Klimek P, et al. Risk of Typical Diabetes-Associated Complications in Different Clusters of Diabetic Patients: Analysis of Nine Risk Factors. *J Pers Med* 2021;11(5):328.
187. Clark AN, Beller GA. The present role of nuclear cardiology in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49(1):43–58.
188. Branch M, German C, Bertoni A, Yeboah J. Incremental risk of cardiovascular disease and/or chronic kidney disease for future ASCVD and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: ACCORD trial. *J Diabetes Complications* 2019;33(7):468–72.
189. Hage FG, AlJaroudi WA. Review of cardiovascular imaging in the Journal of Nuclear Cardiology 2019: Single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2020;27(4):1171–9.
190. Freeman M. Myocardial perfusion imaging in diabetes mellitus. *Can J Cardiol* 2006;22 Suppl A:22A-25A.
191. Green R, Cantoni V, Petretta M, Acampa W, Panico M, Buongiorno P, et al. Negative predictive value of stress myocardial perfusion imaging and coronary computed tomography angiography: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2018;25(5):1588–97.
192. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003;44(2):134–9.
193. Acampa W, Rozza F, Zampella E, Assante R, Mannarino T, Nappi C, et al. Warranty period of normal stress myocardial perfusion imaging in hypertensive patients: A parametric survival analysis. *J Nucl Cardiol* 2020;27(2):534–41.

194. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, Ferreira-González I, Cuberas-Borrós G, Pizzi N, et al. Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *J Nucl Cardiol* 2015;22(1):44–54.
195. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009;119(22):e561–587.
196. Johnsen PH, Johansen MB, Jensen SE. Long-term outcome after normal myocardial perfusion imaging in suspected ischaemic heart disease. *Dan Med J* 2018;65(2):A5437.
197. Simonsen JA, Gerke O, Rask CK, Tamadoni M, Thomassen A, Hess S, et al. Prognosis in patients with suspected or known ischemic heart disease and normal myocardial perfusion: long-term outcome and temporal risk variations. *J Nucl Cardiol* 2013;20(3):347–57.
198. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009;120(22):2197–206.
199. Acampa W, Petretta M, Cuocolo R, Daniele S, Cantoni V, Cuocolo A. Warranty period of normal stress myocardial perfusion imaging in diabetic patients: a propensity score analysis. *J Nucl Cardiol* 2014;21(1):50–6.
200. Acampa W, Cantoni V, Green R, Maio F, Daniele S, Nappi C, et al. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in diabetic patients: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2014;21(5):893–902; quiz 890–2, 903–5.
201. Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes--a study based on the J-ACCESS-2 database. *Circ J* 2010;74(9):1916–21.

202. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
203. Al-Humaidi G, Sarikaya I, Elgazzar AH, Owunwanne A. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Saudi Heart Assoc* 2018;30(1):3–8.
204. Makrilia K, Liatis S. Cardiovascular Screening for the Asymptomatic Patient with Diabetes: More Cons Than Pros. *J Diabetes Res* 2017;2017:8927473.
205. Deepti S, Roy A, Patel CD, Tandon N, Naik N, Singh S, et al. Assessment of asymptomatic ischemic heart disease using stress myocardial perfusion imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J* 2018;70 Suppl 3:S157–60.
206. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(10):1001–10.
207. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(15):1547–55.
208. Wackers FJT, Young LH. Lessons learned from the detection of ischemia in asymptomatic diabetics (DIAD) study. *J Nucl Cardiol* 2009;16(6):855–9.
209. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T. Normal limits of ejection fraction and volumes determined by gated SPECT in clinically normal patients without cardiac events: a study based on the J-ACCESS database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(7):1088–96.
210. Verberne HJ, Dibbets-Schneider P, Spijkerboer A, Stokkel M, van Eck-Smit BLF, Sokole EB. Multicenter intercomparison assessment of consistency of left ventricular function from a gated cardiac SPECT phantom. *J Nucl Cardiol* 2006;13(6):801–10.

211. America YGCJ, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. The additive prognostic value of perfusion and functional data assessed by quantitative gated SPECT in women. *J Nucl Cardiol* 2009;16(1):10–9.
212. Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1214–9.
213. Wexler O, Yoder SR, Elder JL, Mackin ML, Chen L, Mixon L, et al. Effect of gender on cardiovascular risk stratification with ECG gated SPECT left ventricular volume indices and ejection fraction. *J Nucl Cardiol* 2009;16(1):28–37.
214. Chhabra L, Ahlberg AW, Henzlova MJ, Duvall WL. Temporal trends of stress myocardial perfusion imaging: Influence of diabetes, gender and coronary artery disease status. *Int J Cardiol* 2016;202:922–9.
215. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146–603.
216. Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, Abbott B, Heller GV, Bateman TM, et al. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease-state-of-the-evidence and clinical recommendations. *J Nucl Cardiol* 2017;24(4):1402–26.
217. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124(11):1239–49.
218. Iskandar A, Limone B, Parker MW, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Gender differences in the diagnostic accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging: a bivariate meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2013;20(1):53–63.
219. Cerci MSJ, Cerci JJ, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(8):880–8.

220. Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology now and where should it be? *J Nucl Cardiol* 2012;19(5):1026–43.
221. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130(4):350–79.
222. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23(7):962–8.
223. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(17):1561–75.

BIOGRAFIJA

Siniša Stanković rođen je 30.07.1975. godine u Slavonskom Brodu. Osnovnu školu završio je u Doboju, a Gimnaziju 1993. godine u Banjoj Luci. Medicinski Fakultet Univerziteta u Banjoj Luci upisao je školske 1994. godine, a diplomirao 2001. godine sa prosječnom ocjenom 9,20 tokom studija. Bio je stipendista Ministarstva prosvjete Republike Srpske i dobitnik „Zlatne plakete“ Univerziteta u Banjoj Luci za postignuti uspjeh na osnovnom studiju. Od 2001. godine angažovan je kao saradnik na Katedri za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci, od 2002. godine u zvanju asistenta, a od 2017. godine do danas na Katedri za nuklearnu medicinu u zvanju višeg asistenta.

Zaposlen je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žljezde UKC Republike Srpske Banja Luka od 2003. godine. Specijalistički ispit iz nuklearne medicine položio je 2008. godine. 2008. godine boravio je na tromjesečnom usavršavanju iz oblasti Nuklearna kardiologija u Klinici za nuklearnu medicinu, Univerzitetski klinički centar Ljubljana, Slovenija, a 2014. godine na šestonedeljnom usavršavanju iz oblasti PET/CT u *Department of nuclear medicine, Severance hospital, Seoul, South Korea.*

Postdiplomski studij “Biomedicinska istraživanja” upisao je 2004. godine na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci i tokom studija imao prosjek ocjena 9,91. 15.06.2016. godine odbranio je magistarski rad pod naslovom „Perfuziona scintigrafija miokarda sa ^{99m}Tc -sestamibi u evaluaciji koronarne arterijske bolesti kod bolesnika sa diabetes mellitusom tip 2“ – uža naučna oblast nuklearna medicina.

Autor je i koautor brojnih naučnih i stručnih radova objavljenih u međunarodnim i domaćim časopisima i učesnik velikog broja međunarodnih i domaćih naučnih i stručnih skupova i kurseva. Oženjen je i otac dvoje djece.

IZJAVA 1

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem

da je doktorska disertacija

Naslov rada: "ZNAČAJ PERFUSIONE SCINTIGRAFIJE MIOKARDA SA 99m Tc-MIBI U PROGNOZI KORONARNE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA DIABETES MELLITUSOM TIP 2"

Naslov rada na engleskom jeziku: "SIGNIFICANCE OF 99m Tc-MIBI MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY IN THE PROGNOSIS OF CORONARY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, 04.10.2021. godine

Potpis doktoranta

Siniša Stanković

Siniša Stanković

IZJAVA 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom
"ZNAČAJ PERFUZIONE SCINTIGRAFIJE MIOKARDA SA ^{99m}Tc -MIBI U PROGNOZI KORONARNE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA DIABETES MELLITUSOM TIP 2"

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronском формату pogodном за trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 04.10.2021. godine

Potpis doktoranta

Siniša Stanković

Siniša Stanković

IZJAVA 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Siniša Stanković

Naslov rada ZNAČAJ PERFUZIONE SCINTIGRAFIJE MIOKARDA
SA 99m Tc-MIBI U PROGNOZI KORONARNE BOLESTI
KOD BOLESNIKA SA DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Mentor Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 04.10.2021. godine

Potpis doktoranta
Siniša Stanković

Siniša Stanković