

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija R. Mirković

**PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES
MELITUSOM I VIŠESUDOVNOM
KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU
LEČENIH PERKUTANIM KORONARNIM
INTERVENCIJAMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Marija R. Mirković

**PROGNOSIS OF PATIENTS WITH
DIABETES MELLITUS AND
MULTIVESSEL CORONARY ARTERY
DISEASE TREATED BY
PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTIONS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

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

Članovi komisije:

1. Prof. dr Branko Beleslin, kardiolog, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet;
2. Prof. dr Ana Đorđević-Dikić, kardiolog, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet;
3. Prof. dr Miloje Tomašević, kardiolog, vanredni profesor, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet;

Datum odbrane: _____

ZAHVALNICA

- Mentoru **Prof. dr Milanu Nedeljkoviću** na podršci, savetima i saradnji tokom izrade ove disertacije
- Kolegama i prijateljima **Dr sc med.dr Miri Vuković i Dr sc med.dr Dušanu Ružičiću** na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj podršci prilikom izrade teze
- Svojim kolegama i svim zaposlenim na Odeljenju kardiologije sa koronarnom jedinicom, Odseku za invazivnu Ro kardiološku dijagnostiku sa pace maker centrom Opšte bolnice Valjevo
- Upravi Zdravstvenog centra Valjevo i tadašnjem direktoru Prim.Dr Iliji Tripkoviću i Upravi sadašnje Opšte bolnice Valjevo, koja je omogućila izvođenje ovog istraživanja
- Svojoj **PORODICI** sinu Nikoli, suprugu Zoranu, svekrvi Mileni, sestri Biljani i Bogdanu koja je bila uz mene u svakom trenutku i čija ljubav i podrška su bili osnova istrajnosti i uspeha ove disertacije.
- Ocu Dr Radivoju Krstivojeviću i majci Veri za podršku i ljubav koju su mi pružili tokom školovanja i stručnog usavršavanja.

Svojim Najdražima!

PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I VIŠESUDOVNOM KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU LEČENIH PERKUTANIM KORONARNIM INTERVENCIJAMA

Rezime

Uvod: Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) i dijabetes melitusom (DM) imaju povećan rizik za pojavu velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (VNKD) nakon perkutane koronarne intervencije (PKI), a koji je nedovoljno višedimenzionalno procenjen u odnosu na vrstu i težinu AKS i/ili DM i angiografske nalaze.

Cilj: Studija je imala za cilj da proceni i uporedi prediktivnu kliničku vrednost modifikovanog SYNTAX skora u odnosu na prediktivnu kliničku vrednost SYNTAX skora na jednogodišnju pojavu VNKD kod bolesnika sa DM (sa dijagnozom dužom od jedne godine i višesudovnom bolešću) i akutnim koronarnim sindromom (AKS), lečenih metodom PKI.

Materijal i metode: Sprovedena je prospektivna studija preseka kod pacijenata sa DM i AKS, kojima su u periodu PKI evidentirani sledeći faktori rizika: 1) metaboličke varijable – glikozilirani hemoglobin (HbA1c), ukupni holesterol, trigliceridemija; 2) endokrinološke varijable – terapija DM, tip DM; 3) modaliteti AKS 4) radiološke / anatomske varijable – SYNTAX skor i 5) kliničke varijable u modifikovanom ACEF skoru i klinički SYNTAX skor. VNKD evidentirani su do godinu dana posle PKI.

Rezultati: Nakon PKI, od konsektivno uključenih 136 pacijenata, njih 55 razvilo je bar jedan VNKD u periodu praćenja od jedne godine. Konstruisana su dva visoko prediktivna indeksa rizika za VNKD (IRVNKD). Prvi indeks rizika – IRNVKD (c statistic = 0.879) definisan je SYNTAX skorom > 21, modifikovanim ACEF skorom > 1.38, HbA1c \geq 8 (%), trigliceridemijom \geq 2.3 (mmol/L) kod pacijenata na insulinsulinskoj terapiji, kao i modalitetom ACS – nestabilna angina pectoris. IRVNKD ima bolje prediktivne karakteristike u odnosu na SYNTAX skor (c statistic = 0.798), kao i ACF skor, ali ne i u odnosu na klinički SYNTAX skor (c statistic = 0.820). Drugi indeks rizika – IRNVKD II (c statistic = 0.923) definisan je istim faktorima rizika

kao i IRNVKD, izuzev $HbA1c \geq 8$ (%), a koji dodatno kao faktor rizika sadrži i prisustvo trosudovne bolesti. IRNVKD II imao je značajno bolje prediktivne karakteristike u odnosu na sve pomenute skorove, ali i u odnosu na IRNVKD.

Zaključak: IRVNKD i IRVNKD II potencijalno mogu da imaju veliku primenu u budućim istraživanjima faktora rizika za VNKD koji nastaju do jedne godine posle PKI kod pacijenata sa DM i AKS, jer se njima učinci ovih faktora višedimenzionalno mere, validno i precizno.

Ključne reči: glikozilirani hemoglobin, trigliceridi, faktori rizika, akutni koronarni sindrom, perkutana koronarna intervencija, dijabetes melitus.

Naučna oblast :Medicina

Uža naučna oblast :Kardiologija

UDK broj:

PROGNOSIS OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE TREATED BY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

Abstract

Introduction: Patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes mellitus (DM) have an increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE) after percutaneous coronary intervention (PCI), which is not estimated sufficiently-multidimensionally in terms of type and severity of the ACS and/or DM and angiographic findings.

The Aim: The study was intended to estimate and compare the predictive clinical value of the modified SYNTAX score versus the predictive clinical value of the SYNTAX score to the one-year appearance of MACE after conducted PCI in patients with DM (with diagnosis longer than one year and multivessel disease) and acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods: A prospective cross-section study was performed in patients with DM and ACS. In the PCI period the following risk factors were recorded: 1) age and metabolic variables – glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, triglyceridemia; 2) endocrinological variables – DM therapy, tip of DM; 3) ACS modality; 4) radiological / anatomical variable – SYNTAX score and 5) clinical variables in modified ACEF score and clinical SYNTAX score. One-year MACE were recorded.

Results: From a total of 136 consecutive patients, 55 of them developed at least one MACE in one-year follow-up. Two highly predictable MACE risk indexes (MACERI) were constructed. The first risk index – MACERI (c statistic = 0.879) was defined by: SYNTAX score > 21, modified ACEF > 1.38, HbA1c \geq 8 (%), triglyceridemia \geq 2.3 (mmol / L) in patients on insulin therapy and ACS modality – unstable angina pectoris. MACERI has better predictive characteristics than SYNTAX score (c statistic = 0.798)

as well as ACF score, but not in relation to clinical SYNTAX score (c statistic = 0.820). The second risk index – MACERI II (c statistic = 0.923), defined the same risk factors as MACERI, except HbA1c ≥ 8 (%), which additionally contains a risk factor – the presence of three-vessel disease. MACERI II had significantly better predictive characteristics than all mentioned scores, but also in relation to MACERI.

Conclusions: MACERI and MACERI II can potentially have great application in future risk factors studies for one-year MACE in patients with DM and ACS who underwent PCI, because with them the effects of these factors measure multidimensionally at valid and accurate manner.

Keywords: glycosylated hemoglobin, triglycerides, risk factors, acute coronary syndrome, percutaneous coronary interventions, diabetes mellitus

Scientific area: Medicine/Cardiology

UDK number:

SADRŽAJ

UVOD	1
1.1 <i>Perkutana koronarna intervencija (PCI)</i>	1
1.2 <i>SYNTAX skor</i>	4
1.3 <i>Dijabetes melitus (DM)</i>	9
2. CILJEVI RADA	12
3. MATERIJAL I METODI ISTRAŽIVANJA	13
3.1 <i>Dizajn studije</i>	13
3.2 <i>Pacijenti</i>	13
3.3 <i>Varijable – faktori rizika</i>	14
3.4 <i>Merenja</i>	14
3.5 <i>Postupci u istraživanju</i>	15
3.6 <i>Ispitivani ishodi</i>	15
3.7 <i>Veličina uzorka</i>	16
3.8 <i>Statistički metodi</i>	16
3.9 <i>Razvoj MACERI</i>	17
4. REZULTATI.....	18
5. DISKUSIJA	62
6. ZAKLJUČCI.....	70
7. LITERATURA	72

UVOD

1.1 Perkutana koronarna intervencija (PCI)

Perkutana koronarna intervencija (PCI) ranije nazivana angioplastika, perkutana transluminalna koronarna angioplastika ili balon angioplastika obuhvata niz procedura koje se koriste u lečenju pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija, uključujući i bolesnike sa dijabetes melitusom i višesudovnom koronarnom bolešću.

Danas je reperfuziono lečenje akutnog infarkta miokarda opšte prihvaćeno i obuhvata trombolitičko lečenje i primenu PCI. Perkutana koronarna intervencija u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI) obuhvata: 1. primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (pPCI) ("direktna" angioplastika sa implantacijom stenta ili bez nje), 2. perkutanu koronarnu intervenciju kombinovanu sa farmakološkom reperfuzionom terapijom i 3. "spašavajuće" ili takozvane "rescue PCI" nakon neuspele trombolize [1]. Takođe, prema važećim preporukama i bolesnici sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta, kao i oni sa nestabilnom anginom pectoris rutinski se podvrgavaju koronarnoj angiografiji i perkutanoj intervenciji.

Inače, prvu perkutanu transluminalnu balon angioplastiku koronarnih arterija (PTCA) uradio je Andreas Gruentzig 1977.godine i time započeo eru nehirurškog lečenja koronarne bolesti [2]. Međutim, prva značajnija primena PCI dogodila se 1986.godine u gradu Tuluzu u Francuskoj ugradnjom prvog koronarnog stenta od strane Puel i Tuluz. Daljim razvojem tehnologije i farmakoterapije perkutana revaskularizacija se do početka devedesetih godina izjednačila po broju procedura sa kardiohirurškim procedurama, a uvođenjem drugih metoda perkutane revaskularizacije, aterektomije, koronarnih stentova i stentova obloženih lekom dovelo je do toga da je danas broj bolesnika koji se leče perkutanom intervencijama trostruko veći od broja bolesnika lečenih hirurškom revaskularizacijom miokarda. Ugradnjom koronarnih stentova značajno su se smanjile akutne ishemijske komplikacije balon angioplastike, kao i učestalost restenoze, ali je nastao i novi problem stenoze unutar stenta. Karakteristike suženja koje nisu pogodne za PTCA su dugačke stenoze, ekscentrične, angularne, kalcifikovane, locirane na ostijumu arterije ili na mestu bifurkacije, kao i lezije sa vidljivim prisustvom tromba. PTCA ima značajno manji primarni uspeh kod hronično

okludiranih arterija (do 70 %) kod kojih se i nakon uspele primarne rekanalizacije javlja restenoza u više od polovine bolesnika. Balon angioplastika predstavlja sastavni deo perkutanih procedura pre svega radi predilatacije suženja pre implantacije stenta, ali i kao metoda definitivnog lečenja u određenim indikacijama. Dilatacija arterije angioplastikom podrazumeva izraženu traumu zida koronarne arterije uzrokovanu visokim pritiskom u balonu koji se koristi za disrupciju aterosklerotskog plaka i istezanje zida krvnog suda. Najznačajnije akutne komplikacije PTCA su disekcija i okluzije krvnog suda. Angiografske studije su pokazale da se intimalne disekcije spontano zaleče nakon tri do četiri nedelje od procedure. Kao odgovor krvnog suda na barotraumu u toku nekoliko nedelja javlja se negativno remodelovanje arterije uz manje izraženu neointimalnu proliferaciju i formiranje stenozе.

Danas postoje tri vrste stenta i to: 1. Metalni stentovi, 2. Lekom obloženi stentovi i 3. Bioresorptivni stentovi. Stent je cevasti žičani uređaj koji se u medicini koristi za održavanje fizioloških vrednosti veličine poprečnog presaka ili uvećenje, proširivanje ili otvaranje lumena krvnih sudova. Metalni stentovi se koriste od 1994. godine kada su prvi put primenjeni u interventnoj kardiologiji. Sa primenom metalnih stentova stopa učestalosti restenoza, koja je nakon primene balon angioplastike iznosila 30-40 %, smanjena je na stopu od 20-25 %. Komplikacije koje su izazavane ugradnjom metalnih stentova su tromboza i restenoza stenta zbog neointimalne hiperplazije, neelastičnosti stenta i malih dimenzije armature stenta. Lekom obloženi stentovi su posebnim tehnološkim procesom polimerom obloženi stentovi, a koji u sebi sadrži lek koji smanjuje neointimalnu hiperplaziju, tako da je procenat restenoze smanjen za 60-80% u odnosu na neobložene metalne stentove. Lek kojim se oblaže stent najčešće je sirolimus (Rapamycin), paklitaksel (Paklitaxel) i njihovi analozi sirolimus-everolimus i zotarolimus. Takrolimus i pimerkolimus su još u fazi istraživanja. Bioresorptivni stentovi sastavljeni su od biorazgradivih i biokompatibilnih materijala i trenutno predstavljaju najsavremenije tehničko rešenje novih generacija stentova.

Sama procedura PCI podrazumeva kao pristupno mesto u najvećem broju slučajeva a. femoralis (mada se procedura može uraditi pristupom preko a. radialis ili a. brachialis) gde punkcijom kože (zbog toga u delu naziva perkutana) se pristupa odgovarajućoj arteriji. Arterija se drži „otvorenom“ i štiti od krvarenja plasiranjem specijalnog introdjusera koji kontroliše krvarenje. Pomoću specijalnih žica i mekih plastičnih

katetera inicijalno se izvodi koronarografija tj. snimanje koronarnih krvnih sudova vizuelizacijom pomoću X-zraka i upotrebom specijalnih kontrastnih sredstava. Na taj način se u realnom vremenu procenjuje dijametar koronarnih krvnih sudova, stepen koronarne bolesti (izražen kao procenat suženja koronarnih krvnih sudova) i donosi odluka o daljem načinu lečenja. Ukoliko postoji više od 50 % dijametra stenozе u određenom koronarnom krvnom sudu uz ispunjenje ostalih uslova može se pristupiti PCI sa implatacijom odgovarajućeg stenta.

Primarna perkutana koronarna intervencija predstvalja metodu izbora u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom. Pristupno mesto za intervenciju kao što je navedno u najvećem procentu slučajeva je a. femoralis. Primarna perkutana koronarna intervencija pPCI i plasiranje stenta u okludiranu infarktnu arteriju (IRA) je u skladu sa standardnim tehnikama (vizuelizacija neokludirane arterije sa dijagnostičkim kateterom odgovarajućih dimenzija, vizuelizacija IRA sa kateterskim vodičem, angioplastika i plasiranje stenta na anatomski dostupnim mestima). Primenom pPCI u lečenju bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom redukovan je intrahospitalni i udaljni mortalitet bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI), ali i učestalost ranih i kasnih komplikacija u poređenju sa trombolitičkom i konzervativnom terapijom.

Pojedine studije su pokazale da postoje određeni klinički i laboratorijski pokazatelji lošijeg ishoda bolesnika nakon primarne perkutane koronarne intervencije. Prema rezultatima pojedinih studija nezavisni prediktori intrahospitalnog i tridesetodnevog mortaliteta su: godine pacijenata (pacijenti stariji od 75 godina), akutni infarkt miokarda komplikovan kardiogenim šokom, duži vremenski period od početka bolova do pPCI, komorbiditeti, srčana i bubrežna insuficijencija, visoka glikemija i drugi pokazatelji (RISK-PCI score) [3].

Revaskularizacija miokarda je prihvatljiva kada očekivana dobit, u vidu preživljavanja ili medicinskih rezultata (simptomi, funkcionalni status i/ili kvalitet života) prevazilazi očekivane negativne posledice intervencije u različitim vremenskim momentima posmatranja. Nijedan skor rizika ne može tačno da predvidi događaje kod određenog broja bolesnika, jer on može da ima komorbiditete koji nisu ocenjivani u izabranom modelu skorovanja rizika. Dalje, ograničenja postoje kod svih baza podataka korišćenih

za pravljenje modela skorovanja rizika, kao što postoje i razlike u definicijama i sadržaju varijabli koje mogu uticati na moć modela skorovanja rizika kada je on primenjen u različitim populacijama. Konačno, izračunati rizik treba da bude korišćen kao vodič dok klinička procena i multidisciplinarni pristup ostaju kao glavna suština.

Adekvatna procena rizika je važna i esencijalna komponenta u lečenju i informisanju pacijenata kod kojih se planira elektivna hirurška revaskularizacija miokarda ili perkutana koronarna intervencija. Proces stratifikacije rizika je deo SYNTAX studije čiji je začetnik Heart team [1], a sa krajnjim ciljem odabiranja najoptimalnijeg modaliteta revaskularizacije kod pacijenata sa kompleksnom (višesudovnom) koronarnom bolešću. SYNTAX (SYNergy-udruženo dejstvo; between-između; percutaneous coronary intervention-perkutane koronarne intervencije; with-sa; TAXus-marka stenta obloženog lekom paklitakselom; and cardiac surgery- i kardiohirurgije) studija je prospektivna multicentrična i multinacionalna studija u koju su uključene mnoge Evropske zemlje i Severna Amerika. U ovu studiju uključeni su ispitanici sa značajnim lezijama u glavnom stablu leve koronarne arterije i/ili tri epikardne koronarne arterije i njen cilj je baziran na izboru najbolje tehnike revaskularizacije miokarda kod ovih bolesnika (perkutana koronarna intervencija sa ugradnjom stenta obloženog lekom ili hirurška revaskularizacija miokarda) i smanjenju neželjenih događaja.

1.2 SYNTAX skor

Težina koronarne bolesti danas se definiše preko SYNTAX skora, koji ima i prognostičku vrednost. Leaman i saradnici 1981, razvili su scoring sistem za procenu težine koronarne bolesti. Naime, pomenuti scoring sistem bio je zasnovan na stepenu luminalne stenozе koronarnog krvnog suda preračunate na bazi uobičajenog protoka krvi do leve komore u svakom koronarnom krvnom sudu. Shodno tome, veća težina bolesti, tj. veći skor dat je suženju, odnosno kompromitovanom protoku glavnog stabla leve koronarne arterije, pa suženju prednje descendente koronarne arterije, a zatim cirkumfleksne arterije i desne koronarne arterije. Ovaj skor sistem predstavljao je bazu za današnji SYNTAX skor.

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

Krajnji cilj ovakvog pristupa je stvaranje angiografskog sredstva koje gradira kompleksnost koronarnog arterijskog oboljenja i obezbeđuje smernice zasnovane na dokazima za izbor optimalnih tehnika revaskularizacije. Takođe dozvoljava poređenje kompleksnosti koronarno arterijskog oboljenja kod individualih pacijenata i celokupne populacije pacijenata, kao i procenu adekvatnosti i kompleksnosti revaskularizacije [4, 5].

Skoring sistem zasnovan na lezijama kvantifikuje kompleksnost koronarne anatomije, uzimajući u obzir ne samo broj signifikantnih lezija i njihovih lokacija, već i kompleksnost svake lezije pojedinačno i pokazano je da ima značajnu ulogu u kratkoročnim i dugoročnim stratifikacijama rizika kod pacijenata kojima se vrši PCI [6, 7].

I kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) SYNTAX skor je nezavisni prediktor jednogodišnje stope ukupne smrtnosti, kardijalne smrtnosti, moždanog udara i ponovne revaskularizacije ciljnog suda. Naime, pacijenti sa NSTEMI u dugoročnom periodu praćenja mogu imati značajno povišenu smrtnost kao i neželjni kardiovaskularni događaj. Stratifikacija rizika prospektivno je od suštinskog značaja za procenu prognoze ovih pacijenata kao i pomoć kod kliničkog donošenja odluke. Prva multicentrična randomizovana prospektivna studija koja je pratila prognostički značaj

SYNTAX skora je ACUITY studija [8]. U ovoj studiji koja procenjuje SYNTAX skor za predikciju rizika ishemijskih ishoda kod pacijenta sa infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) umerenog i visokog rizika, kojima se vrši PCI. U studiju je uključeno 2627 pacijenata sa NSTEMI kojima se vrši PCI I koji su podeljeni u tri grupe u odnosu na vrednost SYNTAX skora. Rezultati ove studije pokazuju da je SYNTAX skor nezavisni prediktor jednogodišnje smrtnosti ukupne, srčane smrtnosti, moždanog udara, ponovne revaskularizacije ciljnog suda, čak i nakon korekcije za kliničke varijable, te kao takav može da bude izuzetno koristan alat za stratifikaciju rizika u ovoj populaciji pacijenata.

SYNTAX skor je signifikantan prediktor za rizik od nastajanja glavnog neželjenog koronarnog događaja (MACE) (definisano kao novonastali akutni infarkt miokarda, ponovna perkutana revaskularizacija miokarda i srčana smrt), ali i cerebrovaskularnog događaja, kod pacijenata sa trosudovnom koronarnom bolešću lečenih metodom PCI. SYNTAX skor je i signifikantan prediktor za ponovnu revaskularizaciju kod ovih pacijenata [8 – 10]. Takođe on je prognostički faktor i za kardiovaskularne događaje kod pacijenata sa aortokoronarnim bypass-om [11 – 14].

SYNTAX skor se pokazao kao važan prediktor kod pacijenta sa bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije. Morice i saradnici 2010, pokazali su da pacijenti sa bolešću glavnog stabla koji se leče PCI metodom imaju znatno lošiju prognozu ukoliko imaju inicijalno visok SYNTAX skor, za razliku od onih kod kojih je inicijalni SYNTAX skor intermedijaran ili nizak. [15] Naime, kod ovih pacijenata zabeležena je veća učestalost MACE kao i veća učestalost ponovne revaskularizacije. Ova studija je takođe pokazala da SYNTAX skor nije prediktivni faktor kod pacijenata kod kojih je bolest glavnog stabla leve koronarne arterije lečena hirurškom revaskularizacijom miokarda.

FAME studija je pokušala da inkorporira Fractional Flow Reserve (FFR) merenje u SYNTAX skor. Najvažnija saznanja iz ove studije odnose se na pacijenata koji su inicijalno bili klasifikovani u grupu visokorizičnih, a koji su posle ove studije reklasifikovani u grupe sa umerenim i niskim rizikom, a na bazi glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja koji su i dalje bili najviši u grupi sa najvećim SYNTAX skorom. [16] Nedostatak ove studije je što pacijenti sa bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije nisu bili uključeni u istraživanje. Nova istraživanja ukazuju na

primenu funkcionalnog SYNTAX skora, ali korišćenjem neinvazivnih metoda primenom kompjuterizovane angiografije koja omogućava istovremni pristup koronarnoj anatomiji i merenju hemodinamske značajnosti lezija (DeFACTO studija) [17].

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

Veliki broj različitih skorova za procenu rizika danas je u upotrebi za pacijente koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Prvi skor za procenu rizika, objavili su Parsonnet i saradnici 1989. godine, a koji je u sebi sadržao 14 nezavisnih varijabli. [18] Cleveland clinic score za pacijente koji se podvrgavaju bypass hirurgiji miokarda sa ili bez valvularne rekonstrukcije sadržao je 9 nezavisnih varijabli. [19] Northern New England score objavljen 1992. korišćen je za pacijente koji se podvrgavaju samo hirurškoj revaskularizaciji miokarda i baziran je na 16 nezavisnih varijabli. [20] EUROscore i logistički EUROscore osmišljeni su da bi se koristili za sve vidove kardiohirurških bolesnika, a za procenu rizika tridesetodnevnog mortaliteta. [21, 22] Pomenuti skorovi uključuju 17 nezavisnih varijabli.

ACEF (age-starost, C-kreatinin, EF- ejakciona frakcija) skor koji je nedavno predstavljen, koristi godine života, serumski kreatinin i ejekcionu frakciju leve komore za prognozu bolesnika sa dijabetes melitusom i akutnim koronarnim sindromom. [23]

Modifikacijom ACEF skora dobijen je modifikovani ACEF skor koji umesto serumskog kreatinina koristi klirens kreatinina, jer je dobijena bolja procena renalne funkcije i poboljšana prediktivna vrednost u proceni kardiovaskularnog rizika [24, 25].

Modifikovani ACEF skor izračunava se korišćenjem formule godine života/EF+1 bod za svakih 10ml/min redukcije u klirens kreatininu (ClCr) ispod 60ml/min na površinu tela od 1.73 m², do maksimum 6 bodova.

Modifikovani ili klinički SYNTAX skor (CSS) je proizvod SYNTAX skora i modifikovanog ACEF skora. [26] S obzirom da nije postojao efikasan model za predviđanje dugoročne smrtnosti kod pacijenata kojima se radi perkutana koronarna intervencija, studija Garg i saradnika 2010 [26], imala je za cilj da utvrdi da li klinički

SYNTAX skor izračunat umnožavanjem SYNTAX skora do modifikovanog ACEF skora bi poboljšao pojedinačnu sposobnost i jednog i drugog skora da predvidi mortalitet i MACE kod pacijenata sa kompleksnom koronarnom arterijskom bolešću kojima se radi perkutna koronarna intervencija. Studija je uključila 512 pacijenata kojima je izmjerena telesna težina, ejekciona frakcija leve komore, nivo serumskog kreatina na početku studije. Smrtni ishod i MACE su praćeni u periodu između jedne i pet godina i stratifikovani prema tercilima. Ova studija je pokazala superiornu sposobnost korišćenja kliničkog SYNTAX skora da predvidi dugoročne MACE i smrtnost u poređenju sa individualnim SYNTAX i ASEF skorovima tokom petogodišnjeg perioda praćenja kod pacijenata sa kompleksnom koronarnom bolešću koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji. Naime, nakon računanja SYNTAX skora, koji i dalje ostaje značajna pomoć pri donošenju odluke o strategiji revaskularizacije, klinički SYNTAX skor se lako može izračunati korišćenjem varijabli koje ne podležu nikakvoj unutrašnjoj varijabilnosti posmatrača (starost bolesnika, funkcija leve komore, klirens kreatinina). Ova studija takođe ukazuje da klinički SYNTAX skor ima sličnu sposobnost predviđanja smrtnih ishoda kao i EUROscore i MSSR skor, ali za razliku od njih on pruža dodatnu prednost u predviđanju krajnjih ishemijskih rezultata, koji su nešto teži za predviđanje od smrtnosti. Međutim ograničenja ove studije bila je post hoc priroda ove studije, zato što prognostičke studije moraju imati dimenziju vremena, što donosi i stohastički element. Druga potencijalna ograničenja ove studije su nedostatak validnosti ACEF skora kod pacijenta kojima se vrši PCI i nedostatak bilo kakve eksterne validnosti kod pacijenata kojima se vrši bilo perkutna koronarna intervencija bilo hirurška revaskularizacija miokarda.

Ograničenje SYNTAX skora se ogleda u tome što se pokazalo da scoring sistem zasnovan na lezijama ima manju sposobnost da predvidi mortalitet u poređenju sa scoring sistemom zasnovanim na korišćenju kliničkih karakteristika.

1.3 Dijabetes melitus (DM)

Dijabetes melitus (DM) je sindrom koga karakteriše hronična hiperglikemija i poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, masti i belančevina povezan sa apsolutnim ili relativnim deficitom insulinske sekrecije i/ili delovanja insulina. Prema podacima iz 2010 godine (IDF Atlas, 4th edition) u Srbiji od diabetesa boluje oko 620,000 stanovnika, a predviđanja su da bi taj broj mogao biti 2030. godine čak i 730,000 stanovnika, dok bi broj obolelih na svetskom nivou iznosio oko 438 miliona stanovnika. Smatra se da čak više od 50 % obolelih nije ili je bilo kasno dijagnostikovano. Etiološka klasifikacija DM je sledeća: 1) DM tip 1, 2) DM tip 2, 3) gestacijski DM i 4) drugi specifični oblici DM.

Tip 2 DM je najčešći oblik dijabetesa jer se smatara da 80 % bolesnika sa DM ima ovaj oblik bolesti. Osobnosti tip 2 dijabetesa su da najčešće obolevaju osobe posle 40-te godine života, pozitivna porodična anamneza, a preko 50 % bolesnika je gojazno. Bolest ima vrlo diskretne simptome zbog čega se često kasno dijagnostikuje, a udružen je često sa drugim faktorima rizika kao što su gojaznost, hipertenzija, lipidni poremećaji u sklopu metaboličkog sindroma. Insulinska rezistencija je prvi vidljivi znak kod bolesnika genetski naklonjenih razvoju dijabetesa tip 2, koja je udružena sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika. Kombinacija ovih faktora rizika naziva se sindrom X, metabolički sindrom ili kardiovaskularni dismetabolički sindrom. Insulinska rezistencija se može javiti i do 15 godina ranije pre pojave DM tip 2 i može pokrenuti i ubrzati proces ateroskleroze i to mnogo ranije pre pojave kliničke hiperglikemije. Kao rezultat hiperglikemije, bolesnici sa dijabetesom imaju porast produkcije triglicerida u jetri, što ima za posledicu formiranje velikih VLDL partikula bogatih trigliceridima. Nivo VLDL triglicerida raste uz porast i malih aterogenih partikula LDL dok je produkcija HDL snižena. Kao posledica hiperglikemije nastaje i endotelna disfunkcija prvenstveno usled povećanog stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala i inaktivacije endotelnog relaksirajućeg faktora (EDRF). Cilj lečenja bolesnika sa DM je prandijalna glikemija ispod 6.6 mmol/L, glikemija pre spavanja ispod 7.8mmol/L i nivo hemoglobina A1C (HbA1C) ispod 7 %. HbA1C prikazuje prosečni nivo glikemije u predhodnih 8 nedelja.

Kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 postoji 2 – 4 puta veći rizik od kardiovaskularnog oboljenja. Naročito je izražen kod žena dijabetičara zbog gubitka zaštite od koronarne

bolesti u odnosu na žene u premenopauzi bez dijabetesa. Najčešći simptomi DM su polidipsija, poliurija, polifagija i smanjenje telesne težine.

DM tip 1 javlja kod 10 % dijabetičara, a najčešće se javlja u osoba mlađe životne dobi (<30 godina) i uzrokuje koronarnu i mikrovaskularnu bolest. Dijabetes melitus tip 2 najčešće se javlja kod bolesnika u starijoj životnoj dobi, bez ketoze uz odsustvo autoantitela. Za dijagnostikovanje DM najčešće se koriste sledeće metode: merenje glikemije našte (8 časova posle poslednjeg obroka) dijagnoza se postavlja ukoliko je glikemija našte veća od 7.1 mmol/L uz tipične simptome, (merenje glikemije bez obzira na poslednji obrok) a, vrednosti veće od 11.1 mmol/l ukazuju uz tipične simptome, oralni glukoza tolerans test (OGTT)-(ali ne, ako su prva i rutinska metoda veća kada prethodne dve metode nisu dale konzistentne vrednosti), HbA1C preporučuje se kao metoda za dijagnostiku poremećene glikoregulacije, ali i kao metoda za dijagnostiku neregulisanog DM [27]. Naime, poznato je da je HbA1C osnovi parametar kvaliteta metaboličke kontrole tip 2 DM. Dijabetes je faktor rizika za nastanak koronarne bolesti i šloga [28 – 31]. Više od 75 % svih dijabetičnih komplikacija i više od 80 % smrtnih ishoda kod dijabetičara je uzrokovano ateroslerozom. [28] Bolesnici sa DM imaju angiografski težu bolest koronarnih arterija, [29] kao i 3 puta viši mortalitet od šloga u poređenju sa nedijabetičarima. Takođe, dijabetičari su rizična grupa za pojavu akutnog infarkta miokarda (AIM) i imaju nižu stopu preživljavanja nakon akutnog moždanog udara (AMU). [28]

U Studiji DIGAMI mortalitet nakon 12 meseci od AIM je redukovan 30 % u grupi koja je lečena intenzivnom terapijom insulinom i glukozom u odnosu na standardnu terapiju. [32]

Hirurška revaskularizacija miokarda omogućuje bolje preživljavanje u odnosu na medikamentnu terapiju kod bolesnika sa oboljenjem glavnog stabla i u grupi sa višesudovnom koronarnom arterijskom bolešću. [33, 34]. U poređenju sa PCI, hirurška revaskularizacija omogućava kompletniju revaskularizaciju, tretira hronične okluzije, glavno stablo, kompleksne bifurkacije i difuznu bolest.

Komplikacije dijabetesa dele se na makrovaskularne (koronarna arterijska bolest, cerebrovaskularna bolest i periferna arterijska bolest) i mikrovaskularne komplikacije (nefropatija, neuropatija, retinopatija). Sudeći po rezultatima UKPDS (prospektivna

studija o dijabetesu rađena u Velikoj Britaniji) studije koja je sprovedena od 1977. – 1997. godine u preko 20 velikih Kliničkih centara, došlo se do zaključka, da se, sa porastom vrednosti HbA1C do 9 % značajno povećava incidenca kako mikrovaskularnih (dijabetesna retinopatija, dijabetesna nefropatija, dijabetesna polineropatija) tako i makrovaskularnih komplikacija (akutni infarkt miokarda i akutni moždani udar) [30, 31]. Dalji porast vrednosti HbA1C preko 9 % značajno povećava incidencu mikrovaskularnih komplikacija, dok na makrovaskularne komplikacije nema značajnog uticaja. Iz navedenog se zaključuje da HbA1C nije pouzdan prognostički pokazatelj za razvoj makrovaskularnih komplikacija u dijabetesu, pri čemu ni do danas nije dobijen odgovor zašto je to tako. Dodatno, brojni autori u svojim studijama pokazali su da HbA1C nije značajan prediktor ponovnih kardiovaskularnih događaja posle PCI kod dijabetičnih pacijenata [9, 26, 35 – 41].

2. CILJEVI RADA

1. Odrediti prediktivnu kliničku vrednost modifikovanog SYNTAX skora i SYNTAX skora na jednogodišnju pojavu glavnog neželjenog koronarnog i cerebrovaskularnog događaja kod bolesnika sa dijabetes melitusom (sa dijagnozom dužom od jedne godine i višesudovnom bolešću) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) lečenih metodom PCI.

2. Uporediti prediktivnu kliničku vrednost modifikovanog SYNTAX skora i SYNTAX skora na jednogodišnju pojavu glavnog neželjenog koronarnog i cerebrovaskularnog događaja kod bolesnika sa dijabetes melitusom (sa dijagnozom dužom od jedne godine i višesudovnom bolešću) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) lečenih metodom PCI.

3. MATERIJAL I METODI ISTRAŽIVANJA

3.1 Dizajn studije

Studija je sprovedena kao prospektivna opservaciona studija preseka kod pacijenata sa DM, kojima je urađena PCI u Opštoj Bolnici Valjevo u periodu od 2012-2013 i kojima su praćeni glavni – veliki kardiovaskularni neželjeni događaji (MACE) u periodu od godinu dana. Bilo je planirano da se u studiju uključi najmanje 136 pacijenata sa DM (bez obzira na oblik terapije – oralna terapija antidijsajeticima ili insulinska terapija kao i tip dijabetesa).

3.2 Pacijenti

Kriterijumi za uključenje pacijenata u studiju bili su : 1) da se leče od DM duže od jedne godine, 2) da imaju višesudovnu koronarnu arterijsku bolest, 3) da su stariji od 18 godina 4) da imaju AKS, i to: a) prema elektrokardiografskim promenama AKS sa ST elevacijom ili AKS bez ST elevacije, b) prema pozitivnosti kardiospecifičnih biomarkera u krvi i karakterističnog nalaza u 12 kanalnom elektrokardiogramu 1) akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom ili bez ST elevacije i 2) nestabilnu anginu pektoris (kardiospecifični biomarkeri negativni) i koji se završavaju Q zubcem ili bez Q zubca u EKG-u. Pacijenti sa bolešću glavnog stabla, prethodno urađenom PCI ili CABG procedurom ili pacijenti sa kardiogenim šokom, nisu bili uključeni u studiju.

Svi pacijenti uključeni u ovu studiju, bili su po prvi put lećeni perkutanim koronarnim intervencijama, koje su urađene u Angio sali Opšte Bolnice Valjevo.

AKS je definisan kao: (1) akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) u bolesnika s karakteristićnim simptomima ishemije miokarda koji traje duže od 20 min u vezi s trajnom elektrokardiografskom elevacijom ST (STE) većom od 1 mm (0,1 mV) u dva ili više susednih odvoda ili u novom, ili pretpostavljenom novom bloku grana levog snopa i naknadnom oslobađanju biomarkera nekroze miokarda; (2) akutni infarkt miokarda bez elektrokardiografske elevacije ST (NSTEMI) u bolesnika s karakteristićnim simptomima akutnog bola u grudima koji traje dužee od 20 min, praćena depresijom ST većom od 1 mm (0,1 mV) i inverzijom T talasa u dva ili više susednih odvoda, s pozitivnim biomarkerima nekroze miokarda i (3) nestabilnom anginom pektoris (UAP) u bolesnika s karakteristićnim simptomima akutnog bola u grudima koji traje dužee od 20 minuta uz elektrokardiografsku depresiju ST segmenta

više od 1 mm (0,1 mV) i inverzija T talasa u dva ili više susednih odvoda, s negativnim biomarkerima nekroze miokarda.

3.3 Varijable – faktori rizika

Za sve pacijente evidentirani su sledeći faktori rizika: starost (godine), pol, kategorije AKS, kategorije DM (tip 1 ili tip 2), terapija DM (sa insulinom ili bez insulina), glikozilirani hemoglobin (HbA1c) u %, $HbA1c \geq 8\%$ (neregulisani DM), ukupni holesterol (mmol / L), ukupni holesterol ≥ 4.5 mmol / L (visok nivo holesterola u dijabetesu), trigliceridi (mmol / L), trigliceridi ≥ 2.3 mmol / L (povišen ili vrlo visok nivo), broj koronarnih krvnih sudova zahvaćenih bolešću, ugrađen stent (da / ne), broj stentova, SYNTAX skor, SYNTAX skor > 21, modifikovan ACEF skor i klinički SYNTAX skor (CSS).

3.4 Merenja

Procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) izračunata je pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Bubrežna insuficijencija definisana je kao eGFR <60 ml / min. Ejekciona frakcija leve komore (LVEF) procenjena je ehokardiografskim pregledom u prvih 24 sata nakon pPCI, korišćenjem Simpsonovog metoda. Teška LVEF bila je definisana kao LVEF <40%.

Modifikovani ACEF skor izračunat je pomoću formule: godina / EF +1 bod za svakih 10 ml / min smanjenja klirensa kreatinina niže od 60 ml / min do 1.73 m² (do maksimalno 6 bodova). Prema tome, klirens kreatinina između 50-59 ml / min do 1.73 m², 49-49 ml / min do 1.73 m², 30-39 ml / min do 1.73 m² dobio je 1, 2 ili 3 boda. Kriterijumska vrednost modifikovanog ACEF-a za detekciju MACE ocenjena je nakon završetka studije i takođe je korišćena kao prediktorska varijabla za MACE.

SYNTAX skor je izračunat na način koji su opisali Brkovic i saradnici, 2013. [42]. Sve angiografske varijable povezane s izračunavanjem SYNTAX skora procenjivala su dva interventna kardiologa koji su bili slepi za proceduralne podatke i klinički ishod. U slučaju neslaganja dobijeno je mišljenje trećeg procenitelja, a konačna odluka donesena je konsenzusom.

3.5 Postupci u istraživanju

Pre navedene procedure svim pacijentima urađene su laboratorijske analize krvi uključujući lipidni status, HbA1C i klirens kreatinina (ml/min). Takođe, pre PCI pacijentima je urađen elektrokardiogram u 12 derivacija, transtorakalni ehokardiografski pregled uz analizu pokretljivosti segmenata leve komore i određivanje ejekcione frakcije leve komore po Simpsonu.

Pri izvođenju PCI određene su vrednosti SYNTAX skora. Skorovana je svaka lezija koronarnih arterija sa dijametrom stenozom $\geq 50\%$ u krvnom sudu ≥ 1.5 mm.

Vrednosti SYNTAX skora raspoređene u kategorije prema tercilima, i to: 1) SYNTAX skor sa niskim vrednostima od 0-21; 2) sa srednjim vrednostima od 22-32; i 3) visokim vrednostima ≥ 33 .

Vrednosti kliničkog SYNTAX skora, a koji se dobija kao proizvod SYNTAX skora i modifikovanog ACEF skora, raspoređene su prema tercilima, i to: 1) klinički SYNTAX skor sa niskim vrednostima CSS ≤ 5.6 ; zatim 2) klinički SYNTAX skor sa srednjim vrednostima $5.6 < \text{CSS} \leq 27.5$ i 3) klinički SYNTAX skor sa visokim vrednostima CSS ≥ 27.5 . Kriterijumska vrednost modifikovanog kliničkog SYNTAX skora za detekciju MACE ocenjena je po završetku studije i takođe je korišćena kao prediktorska varijabla za MACE.

3.6 Ispitivani ishodi

MACE kao primarni ishod istraživanja definisan je kao: svi smrtni ishodi, nefatalni infarkt miokarda, odnosno ponovljena PCI ili potreba za CABG, nefatalni cerebrovaskularni insult (CVI), a koji nastaju tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. [43, 44] Nakon jednogodišnjeg praćenja pacijenti su podijeljeni u dve grupe: bolesnici sa MACE i pacijenti bez MACE.

Takođe su praćeni i posebno analizirani takozvani “hard” MACE ishodi, što podrazumeva analizu dobijenih prediktivnih modela i u pogledu uže definicije MACE ishoda: svi uzroci smrti, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni cerebrovaskularni insult. U ovom smislu, posebno je analiziran i ishod – potreba za CABG.

3.7 Veličina uzorka

Dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu značajnosti razlike u vrednosti površine ispod ROC krive SYNTAX skora i modifikovanog SYNTAX skora, izračunat je na osnovu pretpostavljene razlike >0.13 , (podaci iz literature: površina ispod ROC krive za SYNTAX skor je 0.64 za opšti mortalitet: “Palmerini T at all. Prognostic Value of the SYNTAX Score in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Analysis From the AQUIY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial, Journal of the American College of Cardiology, 2011)” [45] uz $\alpha=0.05$ i $1-\beta=0.80$ je 136 ispitanika.

3.8 Statistički metodi

Od metoda deskriptivne statistike korišćene su: mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija i interkvartilni opseg) i relativni brojevi (frekvence, procenti).

Od metoda analitičke statistike korišćene su za procenu značajnosti razlike - Student T test za numerička obeležja i Hi-kvadrat za kategorijalne varijable, odnosno Test tačne verovatnoće. Korelacije za kategorijske podatke procenjene su Phi ili Cramer V korelacijom. Kaplan-Meier metod korišćen je za procenu perioda bez MACE. Prediktivne vrednosti za kontinuirane varijable (faktore rizika) urađene su ROC analizom.

Metod binarne logističke regresije sa postupnom selekcijom varijabli (stepwise metod) korišćena je za multivarijatnu analizu faktora rizika za MACE. Sve varijable koje su imale $p < 0.1$ kod univarijantnih analiza, razmatrane su za uključivanje u konačni model.

Procena validnosti multivarijantnog modela logističke regresije podrazumevala je procenu njegove mere valjanosti i pouzdanosti. Valjanosti modela procenjena je na osnovu Nagelkerke R^2 statistika. Pouzdanost modela logističke regresije podrazumevala je procenu mera diskriminacije i adekvatnosti. Diskriminaciona merenja urađena su kako bi se dokazalo u kojoj meri se modelom mogu adekvatno razlikovati pacijenti sa MACE od pacijenata bez MACE. Za analizu adekvatnosti logističkih modela i procenu zadržavanja varijabli ili njihovih interakcija, korišćena je Hosmer-Lemeshowova metoda. Diskriminaciona pouzdanost procenjenih verovatnoća dobijenih modelom logističke regresije i / ili novoizgrađenim indeksom rizika za MACE (MACERI) u

razlikovanju MACE pozitivnih i MACE negativnih pacijenata procenjena je ROC procedurom. Kriterijumska vrednost ("cut point"), senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost, dobijeni su na osnovu procene maksimalnog Youden indeksa. Testiranje značajnosti razlike između površina ispod krive (AUC) odnosno c statistika novo-izgrađenog MACERI u odnosu na AUC drugih skala (skorova) sprovedena je DeLong metodom.

Pod statistički značajnom podrazumevaće se vrednost verovatnoće $p < 0.05$. Statistička obrada podataka urađena je korišćenjem statističkih paketa IBM SPSS Statistics 20 (NY) i MedCalc 12.5.0 (Belgija).

3.9 Razvoj MACERI

Nakon procene najboljeg modela i dobijanja odgovarajuće regresione jednačine, taj model je korišćen za razvoj MACERI. Za pretvaranje procenjenog parametra regresionog modela u odgovarajući indeks, koristili smo metod opisan u Framingamskoj studiji [46]. Broj bodova dodeljen svakoj varijabli predstavljao je količnik regresionog koeficijenta podeljen sa 0.5, nakon čega je tako dobijena vrednost zaokružena na najbliži ceo broj. Potom su bodovi za svaki faktor rizika sumirani, kako bi se dobio ukupan broj bodova (skor) za pacijenta. Formula za povratnu transformaciju iz skora procenjenog logističkom regresijom u odgovarajuću verovatnoću bila je:

$$\text{Procenjena verovatnoća u procentima} = 100 \times \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}$$

gdje je "e" prirodni logaritam.

4. REZULTATI

U studiju je uključeno 136 bolesnika sa dijabetesom i višesudovnim akutnim koronarnim sindromom (AKS), lečenih PCI.

Osnovne karakteristike ispitivane populacije (ispitanika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI) prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI

Ispitivana karakteristika	$\bar{X} \pm SD$	MIN-MAX
Starost (godine)	62.51 \pm 9.35	37-88
Ukupni holesterol (mmol/l)	5.85 \pm 1.27	3.25-10.23
Trigliceridi (mmol/l)	2.21 \pm 1.27	0.56-7.91
HbA1C (%)	8.08 \pm 1.182	6-12
Klirens kreatinina (ml/min)	90.85 \pm 5.09	73.8-108
LVEF (%)	46.57 \pm 8.35	20-60

HbA1C – glikozilirani hemoglobin; LVEF – e젝ciona frakcija leve komore.

Zastupljenost osnovnih karakteristika ispitanika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI prikazana je u Tabeli 2.

Tabela 2. Zastupljenost osnovnih karakteristika ispitanika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI

Ispitivana karakteristika		N (%)
Pol	muškarci	85 (62.5 %)
	žene	51 (37.5 %)
AKS	STEMI	44 (32.4 %)
	NSTEMI	17 (12.5 %)
	UAP	75 (55.1 %)
Terapija dijabetesa	Sa insulinom	44 (32.4 %)
	Bez insulina	92 (67.6 %)
Tip dijabetesa	Tip I	4 (3.0 %)
	Tip II	132 (97 %)

AKS – akutni koronarni sindrom; STEMI – akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez ST elevacije; UAP – nestabilna angina pektoris.

Zastupljenost proceduralnih karakteristika bolesnika sa dijabetesom i višesudovnom koronarnom arterijskom bolešću lečenih PCI prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Proceduralne karakteristike bolesnika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI

Proceduralne karakteristike		N (%)
Bolest	dvosudovna	67 (49.3 %)
	trosudovna	69 (50.7 %)
LAD		120 (88.2 %)
CX		109 (80.1 %)
RCA		112 (82.4 %)
Ugrađen stent		130 (95.6 %)

LAD – prednja silazna grana leve koronarne arterije; CX – cirkumfleksna arterija; RCA – desna koronarna arterija.

Deskriptivni statistički parametri za ispitivane skorove prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4. Deskriptivni statistički parametri za ispitivane skorove

Ispitivani skorovi	$\bar{X} \pm SD$	Med (IQR)	MIN-MAX
SYNTAX skor	23.6 ± 10.17	20 (11)	5-58
Modifikovani ACEF skor	1.41 ± 0.44	1.30 (0.43)	0.77-3.52
Klinički SYNTAX skor	34.49 ± 23.98	28.68 (21.27)	7.80-133.76

Jednogodišnji klinički ishodi ispitanika sa dijabetesom i višesudovnom AKS lečenih PCI prikazana je u Tabeli 5.

Tabela 5. Jednogodišnji klinički ishodi ispitanika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI

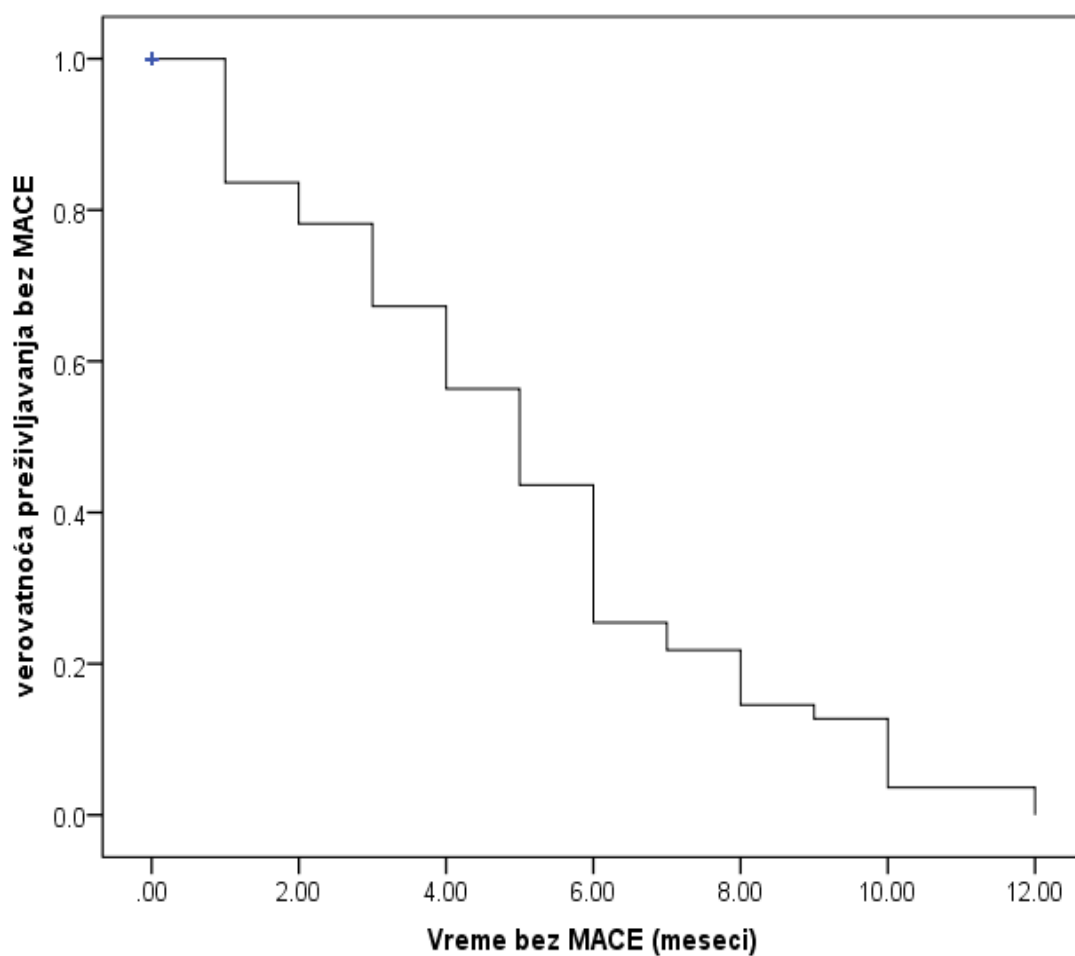
Ishod	N (%)	
Ponovljena revaskularizacija	RePCI zbog infarkta	6 (4.7 %)
	RePCI drugi uzrok (rehospitalizacija, pogoršanje AKS)	7 (5.1 %)
	CABG	25 (18.4 %)
CVI	9 (7.7 %)	
Smrt	8 (5.9%)	
Barem jedan MACE	55 (40.4 %)	
Dva ili više MACE	28 (20.6 %)	

CVI – cerebro vaskularni insult.

RePCI – ponovljena perkutana koronarna intervencija; AKS – akutni koronarni sindrom; CABG – hirurška revaskularizacija koronarnih arterija; CVI – cerebrovaskularni insult (šlog); MACE – veliki neželjeni, kardiovaskularni događaji.

Jednogodišnja Kaplan Meier kriva preživljavnja bez MACE bolesnika sa dijabetesom i višesudovnom koronarnom arterijskom bolešću lečenih PCI prikazana je na Grafikonu 1. Prosečno vreme preživljavanja ovih bolesnika bez MACE je 7 meseci.

Grafikon 1. Kaplan Meier kriva preživljavnja bez MACE bolesnika sa dijabetesom i višesudovnim AKS lečenih PCI



Ispitivanje značajnosti razlike u kontinuiranim obeležjima bolesnika sa i bez MACE u jednogodišnjem vremenskom intervalu prikazano je u Tabeli 6.

Tabela 6. Deskriptivni statistici za kontinuirana obeležja bolesnika sa i bez MACE u jednogodišnjem vremenskom intervalu

Variables	MACE		
	Ne (81) $\bar{X} \pm SD$	Da (55) $\bar{X} \pm SD$	p (t vrednost)
Starost (godine)	60.73 ± 8.72	65.13 ± 9.70	0.007 (- 2.758)
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.90 ± 1.27	5.78 ± 1.29	0.610 (0.511)
Trigliceridi (mmol/L)	2.24 ± 1.36	2.17 ± 1.14	0.732 (0.343)
HbA1c (%)	7.7 ± 1.14	8.51 ± 1.12	0.000 (- 3.726)
Klirens kreatinina (mL/min)	91.71 ± 4.86	89.58 ± 5.19	0.016 (2.436)
LVEF (%)	49.52 ± 6.22	42.24 ± 9.22	0.000 (5.120)
SYNTAX skor	19.28 ± 6.87	29.13 ± 11.39	0.000 (- 5.742)
Modifikovan ACEF skor	1.25 ± 0.28	1.64 ± 0.53	0.000 (- 4.975)
Klinički SYNTAX skor	24.35 ± 11.98	49.43 ± 29.04	0.000 (- 6.062)

MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni događaj; HbA1C – glikozilirani hemoglobin; LVEF – ejekciona frakcija leve komore.

Postoji statistički značajna razlika u svim posmatranim obeležjima, izuzev u pogledu Ukupnog holesterola gde nije pronađena razlika između grupa (Tabela 6).

Površine ispod krive dobijene ROC procedurom za sve skorove prikazane su u Grafikonu 2 i Tabeli 7. Dobijeni “cut point” za ACEF skor bio je 1.38, dok je ROC procedurom utvrđeno da je “cut point” za klinički SYNTAX skor iznosio 28.98.

Grafikon 2. Površine ispod krive dobijene ROC procedurom za sve skorove (SYNTAX skor, ACEF skor i klinički SYNTAX skor) u detekciji MACE

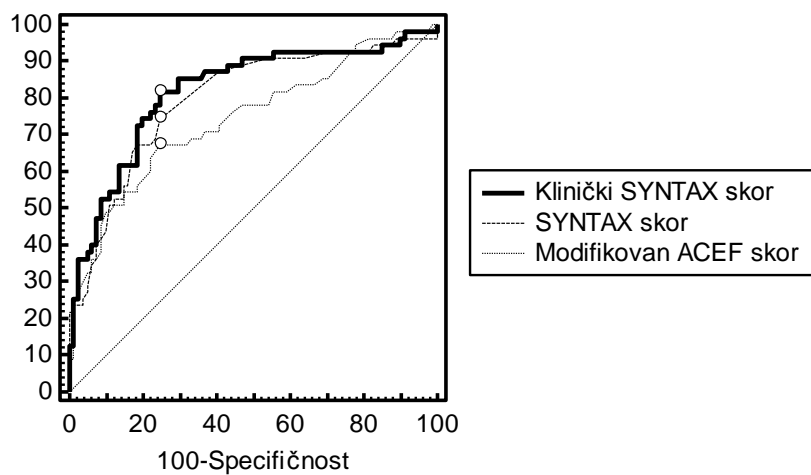


Tabela 7. Površine ispod krive sa nivoom značajnosti za sve skorove (SYNTAX skor, ACEF skor i klinički SYNTAX skor) u detekciji MACE

Skorovi	AUC	SE	95% CI	p
Klinički SYNTAX skor	0.820	0.0391	0.745 - 0.881	0.000
SYNTAX skor	0.798	0.0407	0.720 - 0.862	0.000
Modifikovan ACEF skor	0.744	0.0446	0.662 - 0.815	0.000

Tabela 8. Poređenje između parova površina ispod ROC krivih za skorove (SYNTAX skor, ACEF skor i klinički SYNTAX skor) u detekciji MACE

Klinički SYNTAX skor ~ SYNTAX skor	
Razlika između površina ispod krivih	0.0223
SE	0.0210
95% Interval pouzdanosti	-0.0189 to 0.0635
z statistik	1.063
p	0.2879
Klinički SYNTAX skor ~ Modifikovan ACEF skor	
Razlika između površina ispod krivih	0.0760
SE	0.0440
95% Interval pouzdanosti	-0.0102 to 0.162
z statistik	1.728
p	0.0840
SYNTAX skor ~ Modifikovan ACEF skor	
Razlika između površina ispod krivih	0.0536
SE	0.0570
95% Interval pouzdanosti	-0.0580 to 0.165
z statistik	0.942
p	0.3463

SE – standardna greška.

Nije bilo razlika između parova površina ispod ROC krivih za skorove (SYNTAX skor, ACEF skor i klinički SYNTAX skor) u detekciji MACE (Tabela 8).

Ispitivanje značajnosti razlike u nominalnim obeležjima bolesnika sa i bez MACE u jednogodišnjem vremenskom intervalu prikazano je u Tabeli 9.

Tabela 9. Prikaz distribucija ishoda po nominalnim obeležjima bolesnika sa i bez MACE u jednogodišnjem vremenskom interval sa nivoom značajnosti razlike

Variables		MACE		p (χ^2)
		Da (81) n1 (%)	NE (55) n2 (%)	
Pol	Muškarci	54 (66.7)	31 (56.4)	0.279 (0.223)
	Žene	27 (33.3)	24 (43.6)	
Akutni koronarni sindrom	STEMI	30 (37.0)	14 (25.5)	0.152 (3.768)
	NSTEMI	7 (8.6)	10 (18.2)	
	UAP	44 (54.3)	31 (56.4)	
DM – tip	Tip 1	2(2.5)	2(3.6)	1.000
	Tip 2	79(97.5)	53(96.4)	
DM – terapija	Sa insulinom	23 (28.4)	21 (38.2)	0.265 (0.231)
	Bez insulina	58 (71.6)	34 (61.8)	
HbA1c \geq 8 %	Ne	46 (56.8)	13 (23.6)	0.000 (14.659)
	Da	35 (43.2)	42 (76.4)	
Triglycerides \geq 2.3 mmol/L	Ne	56 (69.1)	35 (63.6)	0.579 (0.447)
	Da	25 (30.9)	20 (36.4)	
Trigliceridi \geq 2.3 mmol/L kod pacijenata na insulinu	Ne	78 (96.3)	47 (85.5)	0.050
	Da	3 (3.7)	8 (14.5)	
Trigliceridi \geq 2.3 mmol/L kod pacijenata bez insulina	Ne	59 (72.8)	43 (78.2)	0.480 (0.499)
	Da	22 (27.2)	12 (21.8)	
Ukupni holesterol \geq 4.5 mmol/L	Ne	11 (13.6)	11 (20.0)	0.349 (0.996)
	Da	70 (86.4)	32 (80.0)	
LVEF <40 %	Ne	70 (86.4)	23 (58.2)	0.000 (13.931)
	Da	11 (13.6)	11 (41.8)	
Modifikovan ACEF skor >1.38	Ne	61 (75.3)	18 (32.7)	0.000 (24.396)
	Da	20 (24.7)	37 (67.3)	
SYNTAX skor >21	Ne	61 (75.3)	14 (25.5)	0.000 (32.915)
	Yes	20 (24.7)	41 (74.5)	
Klinički SYNTAX skor >28.98	Ne	61 (75.3)	10 (18.2)	0.000
	Da	20 (24.7)	45 (81.8)	
pPCI	Ne	0 (0.0)	6 (42.9)	0.000
	Da	30 (100)	8 (57.1)	
Broj koronarnih sudova zahvaćenih bolešću	Dva	25 (69.1)	11(20)	0.000

	Tri	80 (30.9)	44 (80)	(31.642)
Ugradnja stenta kod pacijenata sa NSTEMI	Ne	0 (0.0)	6 (60.0)	0.035
	Da	7 (100)	4 (40.0)	
Ugradnja stenta kod pacijenata sa UAP	Ne	2 (4.5)	23 (74.2)	0.000
	Da	42 (95.5)	8 (25.8)	

DM – dijabetes melitus; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; STEMI – akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez ST elevacije; UAP – nestabilna angina pectoris; pPCI – primarna perkutana koronarna intervencija.

U poređenju sa bolesnicima bez MACE, bolesnici sa MACE češće su imali neregulisani dijabetes (HbA1c >8%) i srčanu insuficijenciju (LVEF <40 %), češći SYNTAX skor >21 i modifikovani ACEF skor >1.38, kao i češći klinički SYNTAX skor >28.98, ali značajno ređe urađen pPCI, a imali su i ređu ugradnju stenta kod bolesnika sa UAP i bolesnika sa NSTEMI (Tabela 9). Univarijantnim testiranjem, u svim preostalim nominalnim obeležjima nije pronađena značajna razlika u distribuciji ishoda između pacijenata sa MACE u odnosu na pacijente bez MACE (Tabela 9).

Primenom multivarijantne binominalne regresije identifikovali smo četiri nezavisna faktora rizika i jednu interakciju između dva faktora rizika za MACE, a posle čega smo dodelili odgovarajuće bodove za formiranje MACERI (Tabela 10): (1) modifikovani ACEF skor > 1.38; + 4 boda; (2) UAP; + 2 boda; (3) SYNTAX skor >21; + 3 boda; (4) HbA1c >8 %; + 2 boda i (5) interakcija između terapije insulinom i triglicerida ≥ 2.3 mmol/L; + 5 bodova. Navedeni model pokazao je umerenu meru valjanosti (Nagelkerke R Square = 0.537), vrlo dobre diskriminacione karakteristike (Tabela 11) i vrlo dobru adekvatnost (Hosmer-Lemeshowov $\chi^2 = 8.271$; p = 0.219). MACERI >7 bio je kriterijum za otkrivanje vrlo visokog MACE rizika, koji je odgovarao procenjenoj verovatnoći (ili individualnom riziku za pacijenta) za MACERI >0.44 (Tabela 11 i Tabela 12). Na osnovu procenjenog 95% intervala pouzdanosti za MACERI “cut point” u MACE detekciji (Tabela 11), formirali smo tri nivoa rizika za pacijenta i to kao: 1) nizak rizik; 2) povećan rizik i vrlo visok rizik (Tabela 12). Prosečni MACERI u grupi bolesnika bez MACE bio je 4.65 ± 3.14 , dok je u grupi bolesnika sa MACE bio 9.62 ± 2.85 .

Tabela 10. Parametri za rizik od MACE u periodu praćenja od godinu dana u Multivarijantnoj logističkoj regresiji sa dodelom odgovarajućih bodova – konstrukcija MACERI

Parametri									Bodovi
Varijable u modelu	B	SE	Wald	Df	p	Odds ratio	95% CI za Odds ratio		
							Donja	Gornja	
Modifikovan ACEF skor >1.38 (Ne) – Referenca									0
Modifikovan ACEF skor >1.38 (Da)	1.952	0.521	14.054	1	0.000	7.044	2.538	19.546	4
Akutni koronarni sindrom (STEMI) – Referenca			5.823	2	0.054				0
(NSTEMI)	1.247	0.801	2.423	1	0.120	3.479	0.724	16.717	0
(UAP)	1.387	0.592	5.484	1	0.019	4.004	1.254	12.785	3
SYNTAX skor >21 (Ne) – Referenca									0
SYNTAX skor >21 (Da)	2.197	0.498	19.499	1	0.000	9.002	3.394	23.874	4
HbA1c \geq 8 % (Ne) – Referenca									0
HbA1c \geq 8 % (Da)	1.032	0.484	4.541	1	0.033	2.806	1.086	7.250	2
Insulinska terapija sa Trigliceridima \geq 2.3 mmol/L (Ne) – Referenca									0
Insulinska terapija sa Trigliceridima \geq 2.3 mmol/L (Da)	2.523	0.897	7.911	1	0.005	12.471	2.149	72.369	5
Konstanta	- 4.164	0.790	27.761	1	0.000	0.016			

SE – standardna greška; CI – interval pouzdanosti; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; STEMI – akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez ST elevacije; UAP – nestabilna angina pektoris; pPCI – primarna perkutana koronarna intervencija.

Tabela 11. Analiza ROC krivih za SYNTAX skor, modifikovan ACEF skor, klinički SYNTAX skor i MACERI u detekciji jednogodišnjih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja

Variable	AUC (95% CI)	SE za p AUC (Z)	Cut Point (95% CI)	SN(%) (95% CI)	SP(%) (95% CI)	PPV(%) (95% CI)	NPV(%) (95% CI)	
Modifikovan ACEF skor	0.744 (0.662- 0.815)	0.045	0.000 (5.472)	>1.38 (1.21-1.38)	62.7 (53.3- 79.3)	75.31 (64.5- 84.2)	64.9 (51.1- 77.1)	77.2 (66.4- 85.9)
SYNTAX skor	0.798 (0.720- 0.862)	0.041	0.000 (7.318)	>21 (18.8-24.5)	74.55 (61.0- 85.3)	75.31 (64.5- 84.2)	67.2 (54.0- 78.7)	81.3 (70.7- 89.4)
Klinički SYNTAX skor	0.820 (0.745- 0.881)	0.039	0.000 (8.192)	>28.98 (25.46- 31.88)	81.82 (69.1- 90.9)	75.31 (64.5- 84.2)	69.2 (56.6- 80.1)	85.9 (75.6- 93.0)
MACERI	0.879 (0.812- 0.929)	0.029	0.000 (12.070)	>7 (5-7)	78.18 (65.0- 88.2)	86.42 (77.0- 93.0)	79.6 (66.5- 89.4)	85.4 (75.8- 92.2)

AUC – površina ispod krive; SE – standardna greška; CI – interval pouzdanosti; Z – z vrednost u normalnoj distribuciji; SN – senzitivnost; SP – specifičnost; PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost; MACERI – (engl. Major Adverse Cardiac Events Risk Index) Index rizika za velike kardiovaskularne događaje.

Tabela 12. MACERI sa nivoima kategorizacije rizika i procenjenih procentualnih rizika prema ukupnim bodovima kod pacijenta

Ukupni broj bodova kod pacijenta	Procenjen procentualni rizik za pacijenta	Kategorizacija rizika po nivoima	N (136)
0	1.53		
1	3.80		40 (29.4 %)
2	4.18	Mali rizik	
3	5.86		
4	9.87		
5	14.87	Povećan rizik	42 (30.9 %)
6	23.50		
7	30.47		
8	49.63		
9	61.11	Vrlo visok rizik	54 (39.7 %)
10	73.44		
11	79.30		
12	87.48		
13	92.47		
14	95.15		
15	99.17		
16	99.98		

17	99.99		
18	99.99		

Tabela 13. Poređenje između površina ispod ROC krive za MACERI u odnosu na površine ispod ROC krivih za skorove (SYNTAX skor, ACEF skor i klinički SYNTAX skor) u detekciji MACE

MACERI ~ Klinički SYNTAX skor	
Razlika između površina ispod krivih	0.0598
SE	0.0363
95% Interval pouzdanosti	-0.0113 do 0.131
z statistik	1.648
p	0.0994
MACERI ~ SYNTAX skor	
Razlika između površina ispod krivih	0.0822
SE	0.0400
95% Interval pouzdanosti	0.00380 do 0.161
z statistik	2.055
p	0.0399
MACERI ~ Modifikovan ACEF skor	
Razlika između površina ispod krivih	0.136
SE	0.0430
95% Interval pouzdanosti	0.0516 do 0.220
z statistik	3.162
p	0.0016

SE – standardna greška.

DeLong metodom pronašli smo razliku u površini ispod ROC krive za MACERI u odnosu na površinu ispod ROC krive za SYNTAX skor. Takođe smo pronašli razliku u površini ispod ROC krive za MACERI u odnosu na u površinu ispod ROC krive za modifikovani ACEF skor. MACERI je imao veću površinu ispod krive u odnosu na površine ispod ROC krivih za gore navedene skorove. Međutim, nije bilo razlike između površine ispod ROC krive za MACERI u odnosu na površinu ispod ROC krive za klinički SYNTAX skor (Tabela 13).

Pored MACERI, konstruisan je i MACERI II, a koji je takođe dobijen multivarijantnom binarnom logističkom regresijom (Tabela 14). Ovim modelom identifikovali smo tri nezavisna faktora rizika i dve interakcije između dva faktora rizika za MACE. Bodovi su na osnovu regresionih koeficijenata dodeljeni na sledeći način (Tabela 14): (1) modifikovani ACEF skor > 1.38 ; + 3 boda; (2) UAP bez ugradnje stenta; + 7 bodova; (3) SYNTAX skor > 21 ; + 3 boda; (4) trosudovna bolest; + 3 boda i (5) interakcija između terapije insulinom i triglicerida ≥ 2.3 mmol/L; + 5 bodova. Navedeni model pokazao je solidnu meru valjanosti (Nagelkerke R Square = 0.681), vrlo dobre diskriminacione karakteristike (Tabela 15 i Grafikon 3) i vrlo dobru adekvatnost (Hosmer-Lemeshowov $\chi^2 = 3.876$; $p = 0.693$). MACERI II > 3 bio je kriterijum za otkrivanje vrlo visokog MACE rizika, koji je odgovarao procenjenoj verovatnoći rizika za pacijenta većoj od 0.24 odnosno 24 % (Tabela 15 i Tabela 16). Na osnovu procenjenog 95 % intervala pouzdanosti koji je u ovom slučaju “sužen” isključivo na kriterijumsku vrednost za MACERI II “cut point” (Tabela 15), formirali smo svega dva nivoa rizika za pacijenta, i to kao: 1) nizak rizik i 2) povećan rizik (Tabela 16). Prosečni MACERI II u grupi bolesnika bez MACE bio je 2.76 ± 3.11 , dok je u grupi bolesnika sa MACE bio 10.31 ± 4.02 .

Tabela 14. Parametri za rizik od MACE u periodu praćenja od godinu dana u Multivarijantnoj logističkoj regresiji sa dodelom odgovarajućih bodova – konstrukcija MACERI II

Parametri									
Varijable	B	SE	Wald	df	P	Odds ratio	95% CI za		Bodovi
							Odds ratio		
							Donja	Gornja	
Modifikovan ACEF skor >1.38 (Ne) – Referenca									0
Modifikovan ACEF skor >1.38 (Da)	1.649	0.573	8.282	1	0.004	5.202	1.692	15.994	3
Akutni koronarni sindrom bez ugradnje stenta			15.838	2	0.000				
STEMI bez ugradnje stenta - Referenca									0
NSTEMI bez ugradnje stenta	20.414	15380.17	.000	1	0.999	734142156.20	0.000	.	0
UAP bez ugradnje stenta	3.533	0.888	15.838	1	0.000	34.236	6.008	195.080	7
SYNTAX skor >21 (Ne) – Referenca									0
SYNTAX skor >21 (Da)	1.518	0.560	7.348	1	0.007	4.562	1.522	13.671	3

Dvosudovna bolest - Referenca									0
Trosudovna bolest	1.357	0.558	5.913	1	0.015	3.883	1.301	11.587	3
Insulinska terapija sa Trigliceridima ≥2.3 mmol/L (Ne) – Referenca									0
Insulinska terapija sa Trigliceridima ≥2.3 mmol/L (Da)	2.692	0.987	7.440	1	0.006	14.758	2.133	102.107	5
Konstanta	-3.583	0.629	32.465	1	0.000	0.028			

SE – standardna greška; CI – interval pouzdanosti; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; STEMI – akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez ST elevacije; UAP – nestabilna angina pektoris; pPCI – primarna perkutana koronarna intervencija.

Tabela 15. Analiza ROC krive za MACERI II u detekciji jednogodišnjih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja

Varijable	AUC (95% CI)	SE za p AUC (Z)	Cut point (95% CI)	SN (95% CI)	SP (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
MACERI II	0.923 (0.865- 0.962)	0.0213 0.000 (19.875)	>3 (3-3)	94.55 (4.9- 98.9)	75.31 (64.5- 84.2)	72.2 (60.4- 82.1)	95.3 (86.9- 99.0)

AUC – površina ispod krive; SE – standardna greška; CI – interval pouzdanosti; Z – z vrednost u normalnoj distribuciji; SN – senzitivnost; SP – specifičnost; PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost; MACERI – (engl. Major Adverse Cardiac Events Risk Index) Index rizika za velike kardiovaskularne događaje.

Grafikon 3. Površina ispod krive dobijene ROC procedurom za MACERI II u detekciji MACE u intervalu od godinu dana

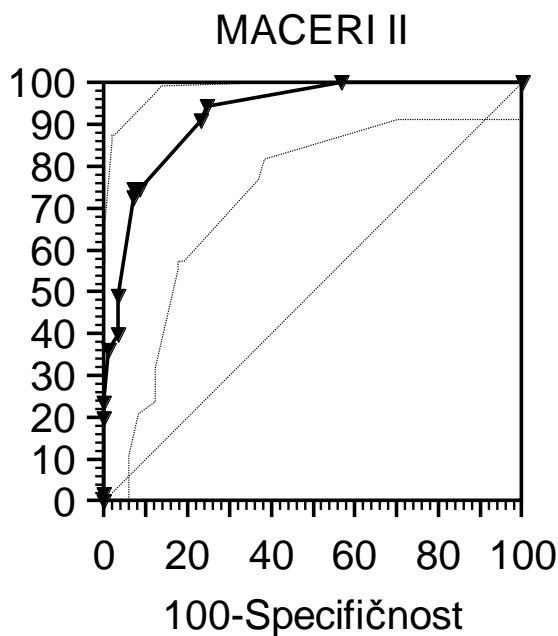


Tabela 16. MACERI II sa nivoima kategorizacije rizika i procenjenih procentualnih rizika prema ukupnim bodovima kod pacijenta

Ukupni broj bodova kod pacijenta	Procenjen procentualni rizik za pacijenta	Kategorizacija rizika po nivoima	N (136)
0	2.70		
1	12.63		64 (47.1 %)
2	17.60	Mali rizik	
3	24.00		
4	27.54		
5	36.10	Povećan rizik	72 (52.9 %)
6	39.75		
7	48.76		
8	61.43		
9	71.92		
10	81.28		
11	87.90		
12	87.48		
13	94.40		
14	96.89		
15	97.80		

16	98.87		
17	99.54		
18	99.60		
19	99.99		
20	99.99		
21	100.00		

DeLong metodom pronađena je razlika u površini ispod ROC krive za MACERI II u odnosu na površinu ispod ROC krive za SYNTAX skor, površinu ispod ROC krive za modifikovani ACEF skor, površinu ispod krive za klinički SYNTAX skor, ali i u odnosu na površinu ispod krive za MACERI (Tabela 17).

Tabela 17. Poređenje između površina ispod ROC krive za MACERI II u odnosu na površine ispod ROC krivih za skorove (SYNTAX skor, ACEF skor, klinički SYNTAX skor i MACERI) u detekciji MACE

MACERI II ~ MACERI	
Razlika između površina	0.0444
SE	0.0208
95% Interval pouzdanosti	0.00364 to 0.0853
z statistik	2.135
p	0.0328
MACERI II ~ Klinički SYNTAX skor	
Razlika između površina	0.104
SE	0.0356
95% Interval pouzdanosti	0.0345 to 0.174
z statistik	2.929
Significance level	0.0034
MACERI II ~ SYNTAX skor	
Razlika između površina	0.127

Standard Error ^c	0.0386
95% Interval pouzdanosti	0.0510 to 0.202
z statistik	3.281
p	0.0010
MACERI II ~ Modifikovan ACEF skor	
Razlika između površina	0.179
SE	0.0440
95% Interval pouzdanosti	0.0929 do 0.265
z statistik	4.073
p	0.0001

SE – standardna greška.

Tabela 18. Korelacije MACE (“hard”) ishoda sa kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika), MACERI II >3 i kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima

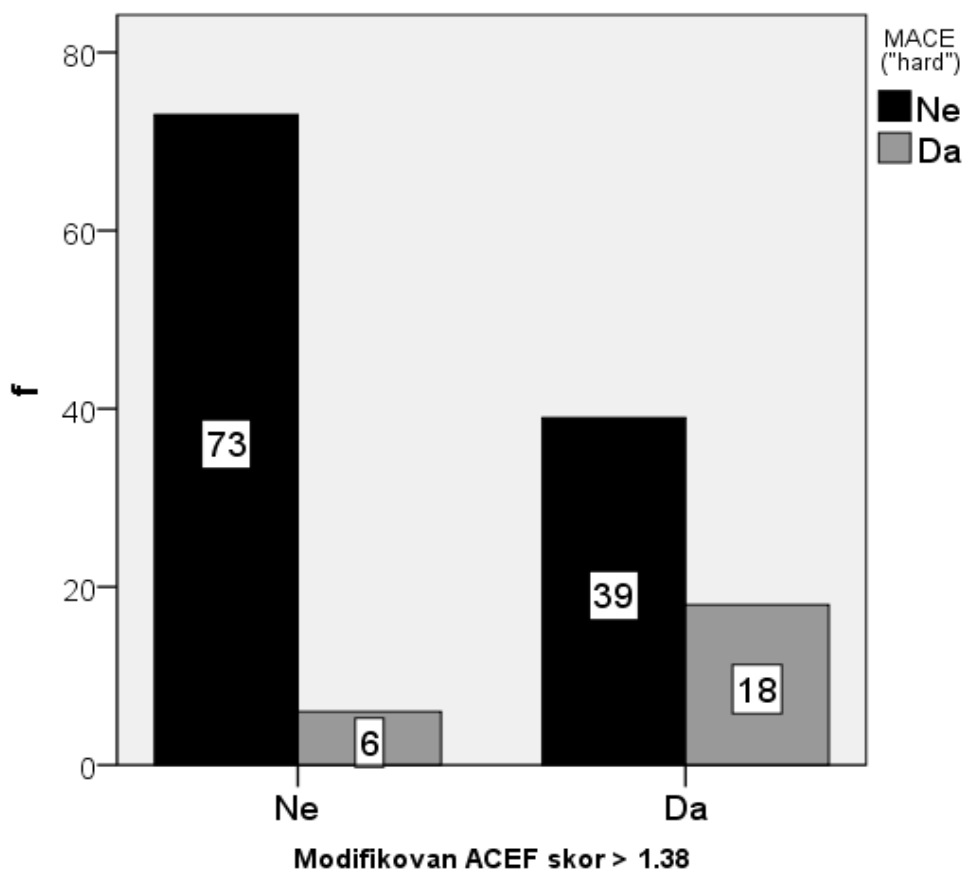
Varijable		MACE (“hard”) ishodi		Phi ili Cramer V (p)
		Ne	Da	
HbA1C ≥8 %	Ne	52	7	0.133 (0.122)
	Da	60	17	
Trigliceridi ≥2.3 (mmol/L)	Ne	76	15	0.043 (0.613)
	Da	36	9	
SYNTAX skor >21	Ne	68	7	0.242 (0.005)
	Da	44	17	
Modifikovan ACEF skor >1.38	Ne	73	6	0.310 (0.000)
	Da	39	18	
Klinički SYNTAX skor >28.98	Ne	68	3	0.368 (0.000)
	Da	44	21	
MACERI sa nivoima rizika	nizak rizik	39	1	0.380 (0.000)
	povišen rizik	38	4	

	veoma visok rizik	35	19	
MACERI II >3	Ne	54	1	0.342
	Da	58	23	(0.000)

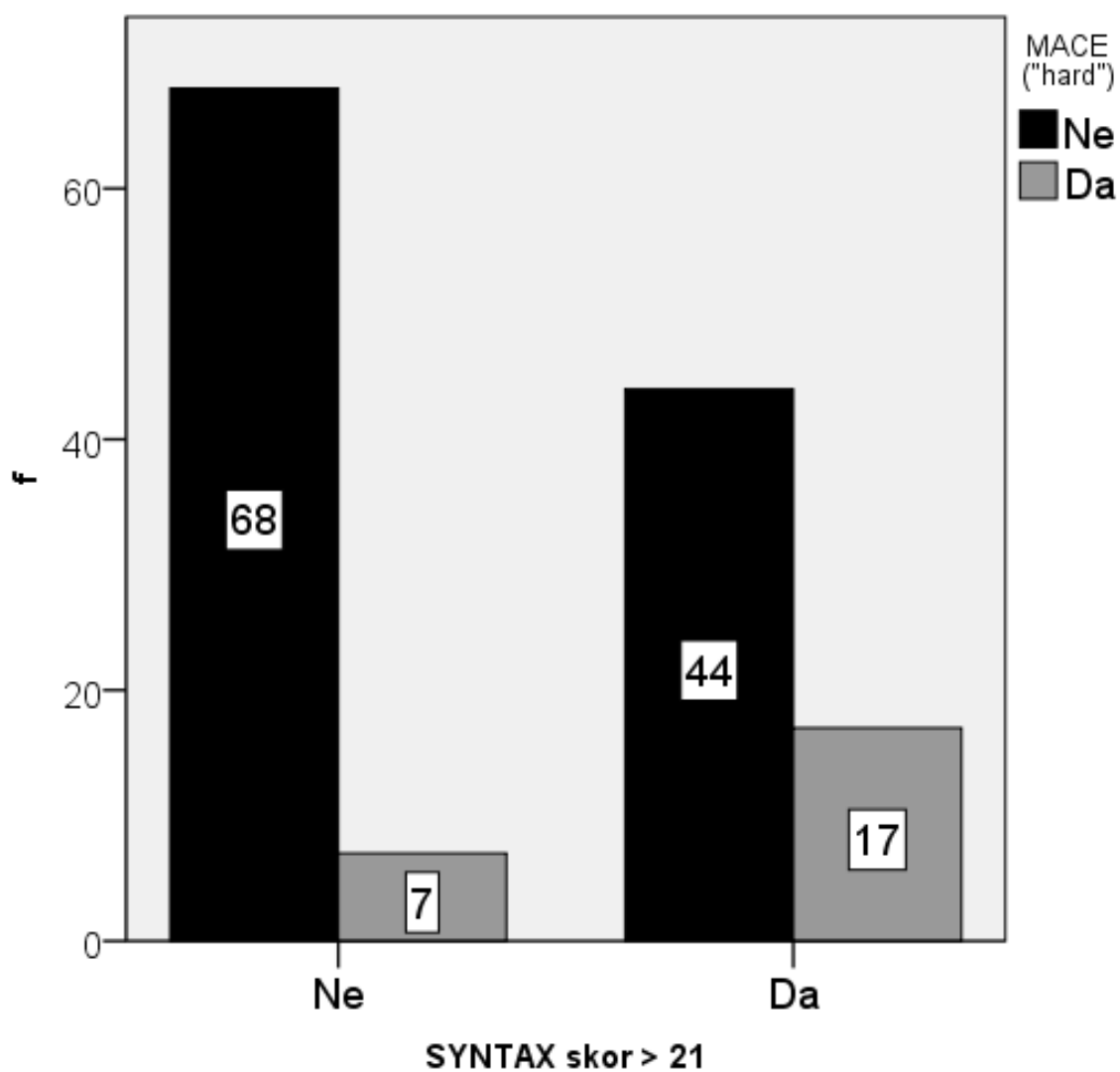
HbA1C – glikozilirani hemoglobin.

Nije pokazana značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima (Tabela 18). Pokazana je značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa svim kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika) i MACERI II >3 (Tabela 18).

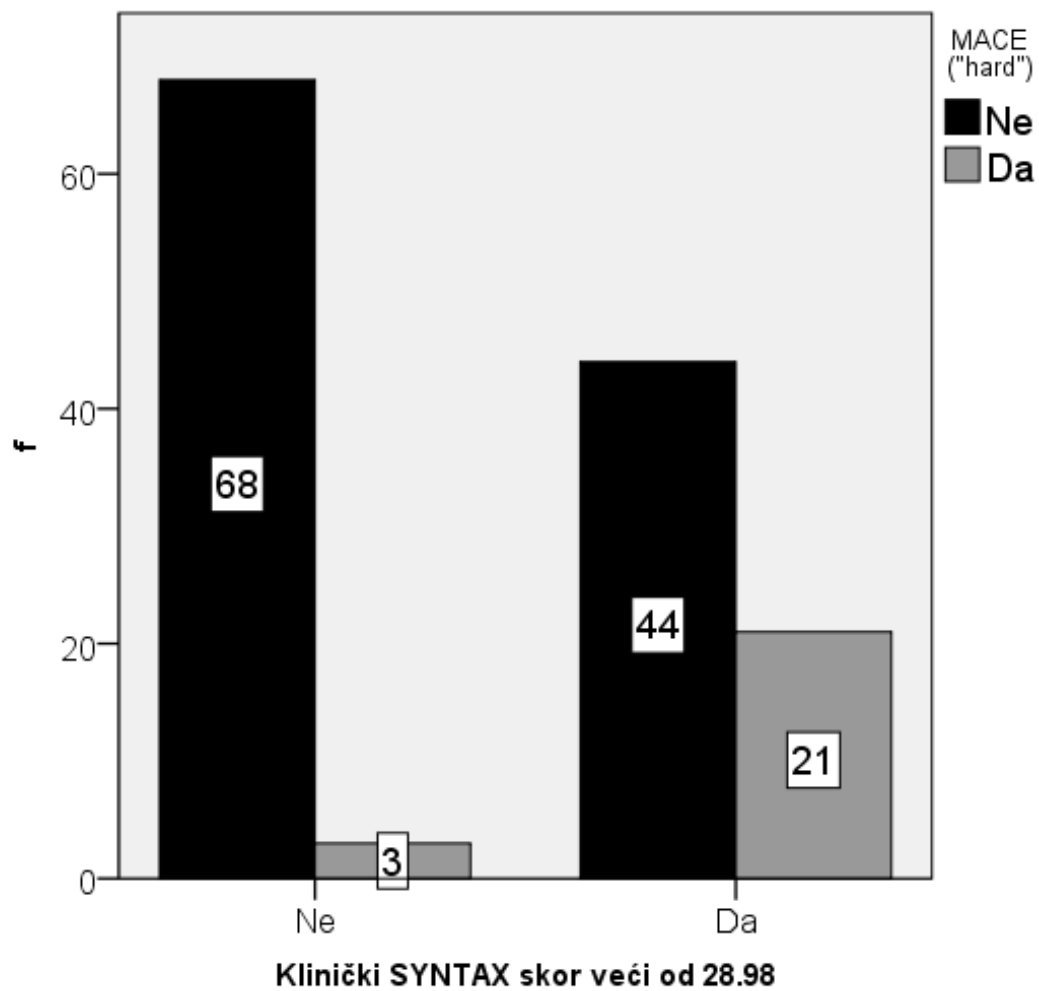
Grafikon 4. Značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa modifikovanim ACEF skorom > 1.38



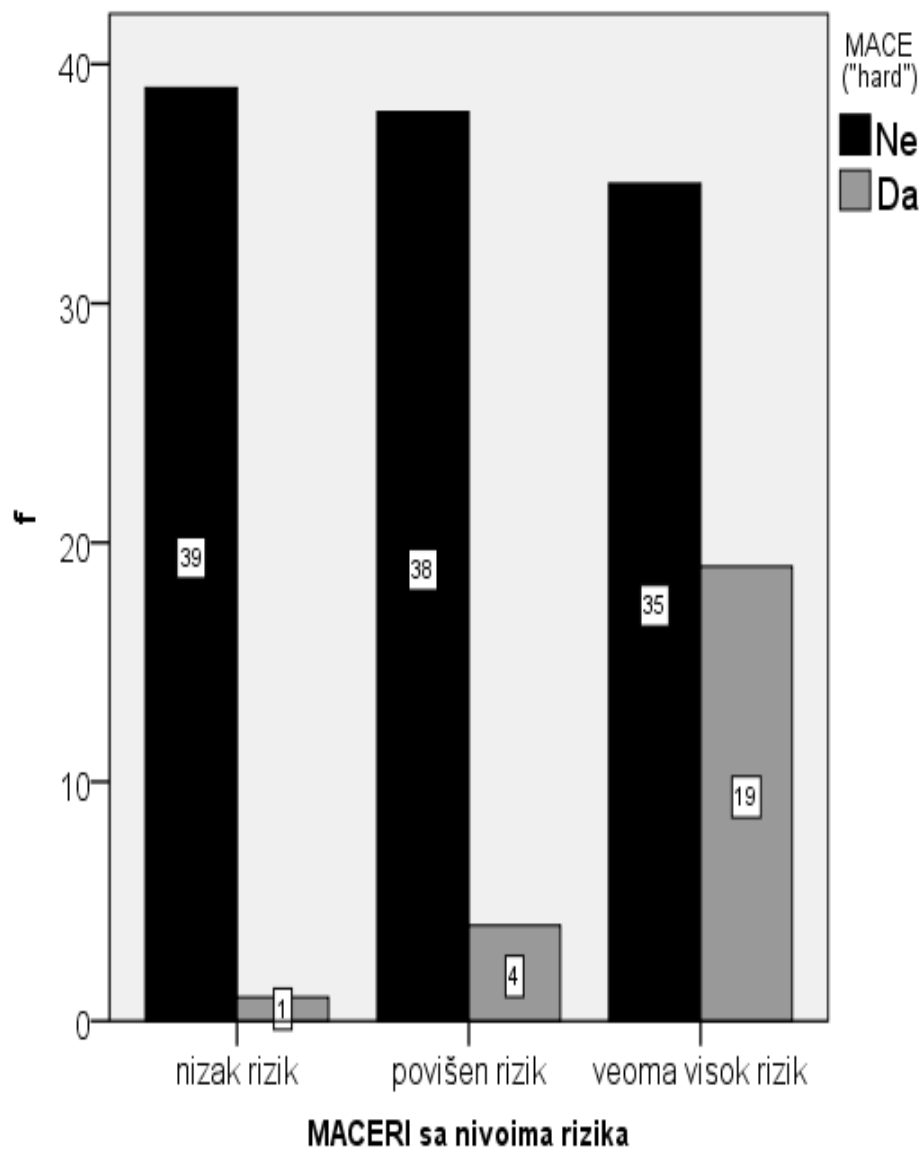
Grafikon 5. Značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa SYNTAX skorom > 22



Grafikon 6. Značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa kliničkim SYNTAX skorom > 28.98



Grafikon 7. Značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa MACERI (sa nivoima rizika)



Grafikon 8. Značajna korelacija MACE (“hard”) ishoda sa MACERI II >3

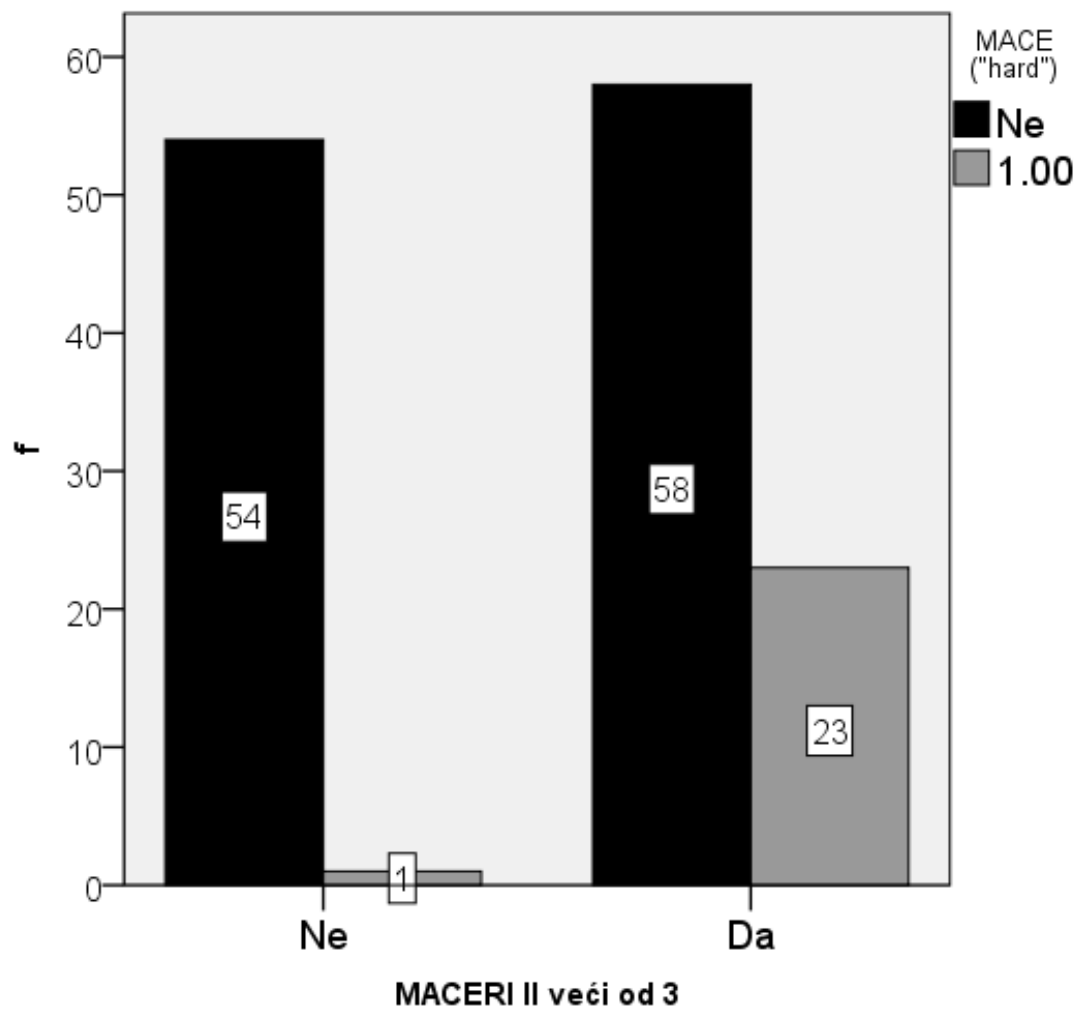


Tabela 19. Korelacije smrtnih ishoda sa kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika), MACERI II >3 i kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima

Varijable		Smrt		Phi ili
		Ne	Da	Cramer V (p)
HbA1C \geq 8 %	Ne	58	1	0.156 (0.069)
	Da	70	7	
Trigliceridi \geq 2.3 (mmol/L)	Ne	86	5	0.023 (0.785)
	Da	42	3	
Klinički SYNTAX skor >28.98	Ne	71	0	0.261 (0.002)
	Da	57	8	
SYNTAX skor >21	Ne	73	2	0.152 (0.077)
	Da	55	6	
Modifikovan ACEF skor >1.38	Ne	77	2	0.168 (0.051)
	Da	51	6	
MACERI sa nivoima rizika	nizak rizik	40	0	0.197 (0.072)
	povišen rizik	40	2	
	veoma visok rizik	48	6	
MACERI II >3	Ne	54	1	0.142 (0.097)
	Da	74	7	

HbA1C – glikozilirani hemoglobin.

Nije pokazana značajna korelacija smrtnih ishoda sa kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima (Tabela 19). Pokazana je značajna korelacija smrtnih ishoda sa kliničkim SYNTAX skorom >28.98 (Tabela 19 i Grafikon 9). Sa ostalim kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika) i MACERI II >3 (Tabela 19), smrtni ishodi nisu bili u značajnoj korelaciji.

Grafikon 9. Značajna korelacija smrtnih ishoda sa kliničkim SYNTAX skorom >28.98

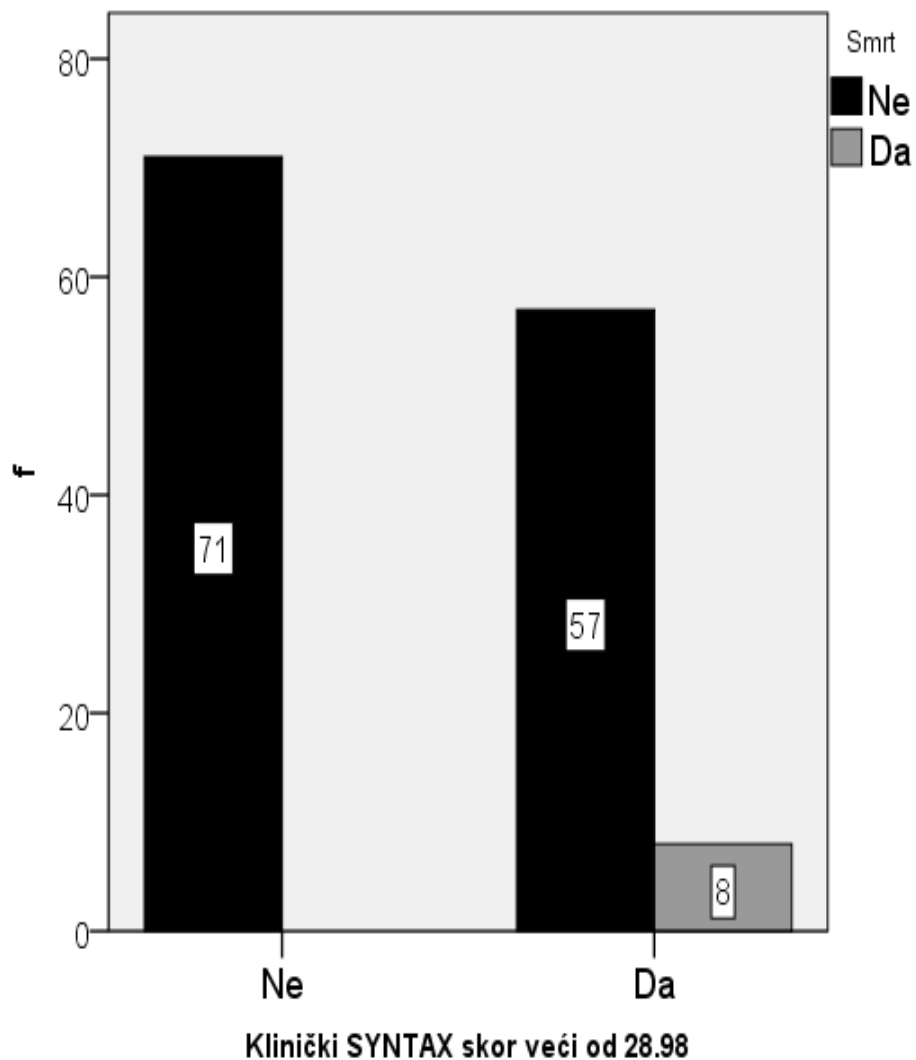


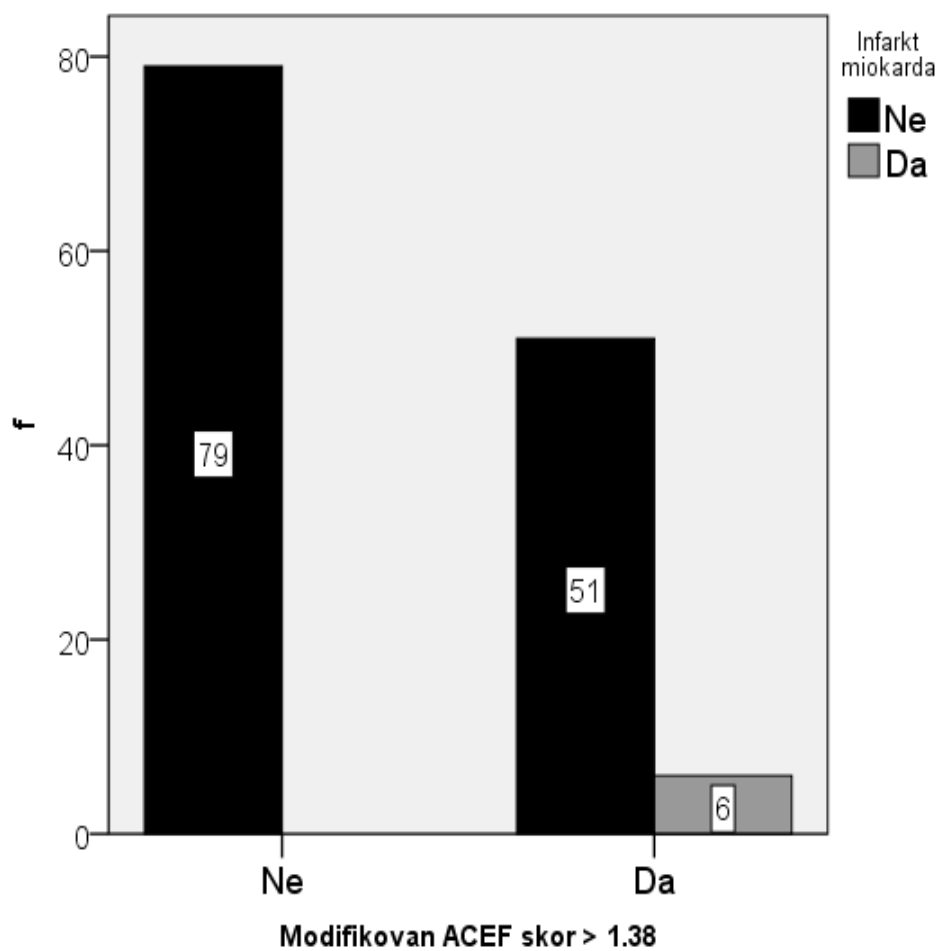
Tabela 20. Korelacije infarkta miokarda sa kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika), MACERI II >3 i kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima

		Infarkt		Phi ili
		Ne	Da	Cramer V (p)
HbA1c \geq 8 %	Ne	56	3	-0.029
	Da	74	3	(0.738)
Trigliceridi \geq 2.3 (mmol/L)	Ne	88	3	0.077
	Da	42	3	(0.368)
SYNTAX skor >21	Ne	73	2	0.094
	Da	57	4	(0.272)
Modifikovan ACEF skor >1.38	Ne	79	0	0.253
	Da	51	6	(0.003)
Klinički SYNTAX skor >28.98	Ne	71	0	0.225
	Da	59	6	(0.009)
MACERI sa nivoima rizika	nizak rizik	39	1	0.197
	povišen rizik	42	0	(0.071)
	veoma visok rizik	49	5	
MACERI II >3	Ne	55	0	0.177
	Da	75	6	(0.039)

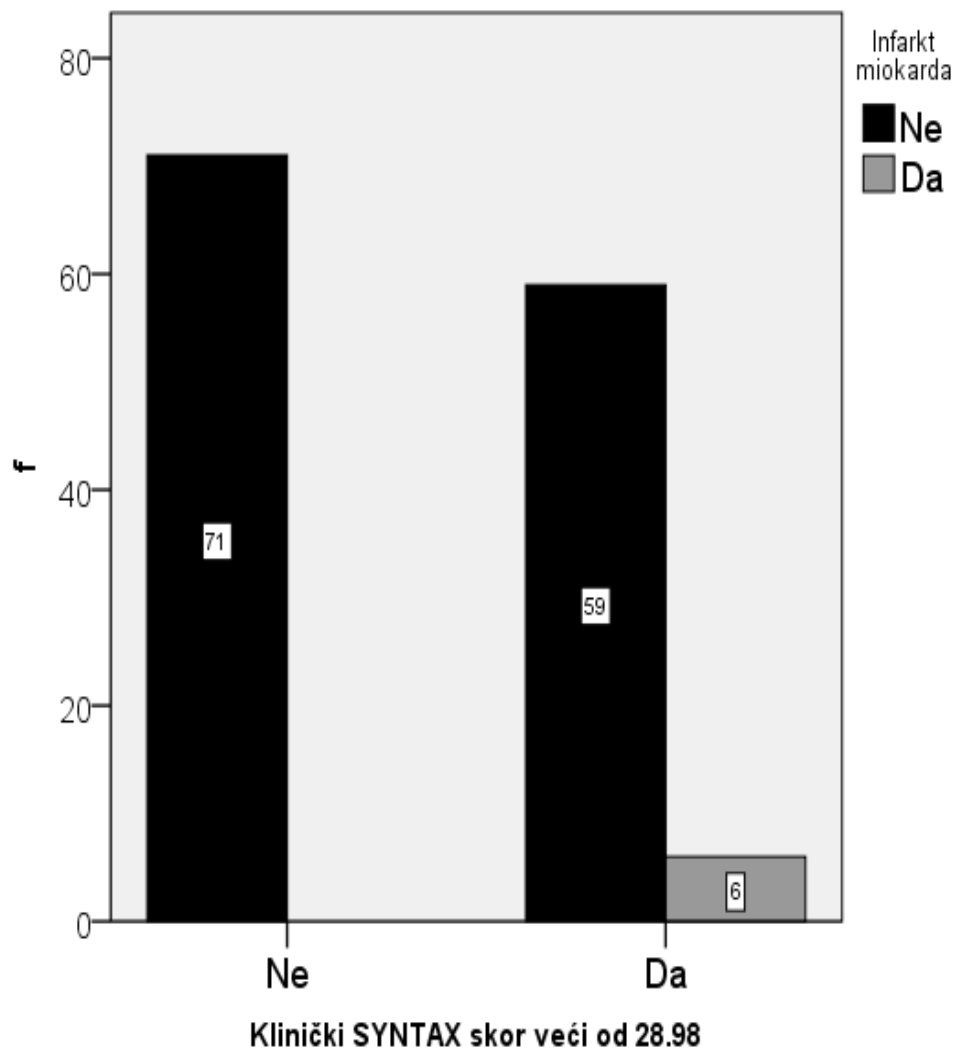
HbA1C – glikozilirani hemoglobin.

Nije pokazana značajna korelacija infarkta miokarda sa kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima (Tabela 20). Pokazana je značajna korelacija infarkta miokarda sa modifikovanim ACEF skorom >1.38, kliničkim SYNTAX skorom >28.98 i MACERI II >3 (Tabela 20 i Grafikoni od 10 – 12). Nije bilo značajne korelacije infarkta miokarda sa SYNTAX skorom >21 i MACERI (sa nivoima rizika).

Grafikon 10. Značajna korelacija infarkta miokarda sa modifikovanim ACEF skorom >1.38



Grafikon 11. Značajna korelacija infarkta miokarda sa kliničkim SYNTAX skorom >28.98



Grafikon 12. Značajna korelacija infarkta miokarda sa MACERI II > 3

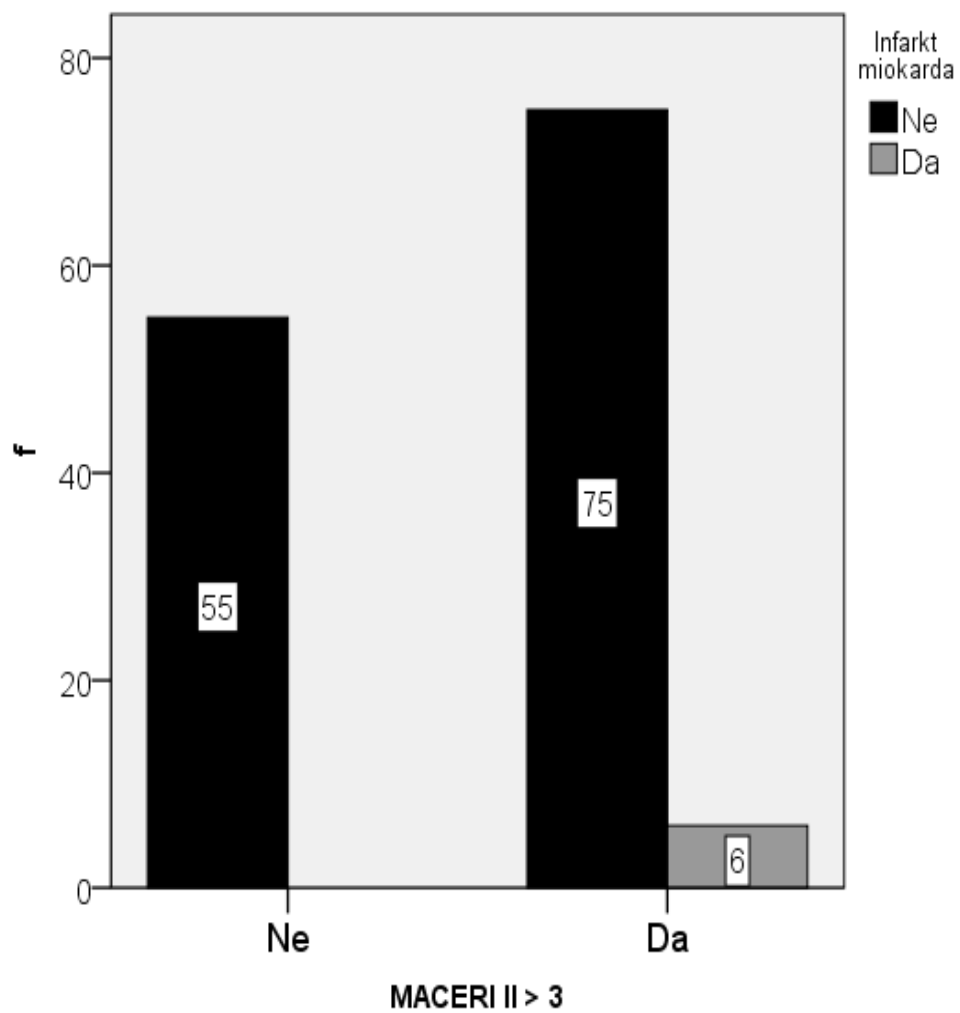


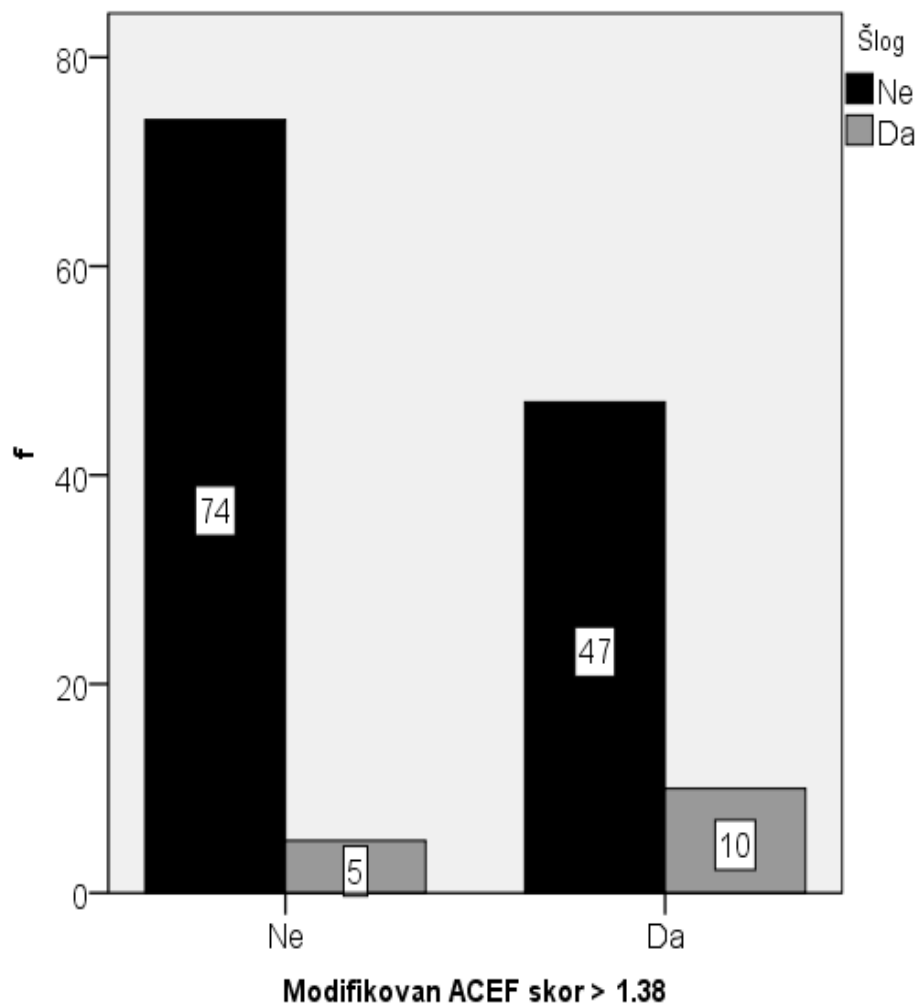
Tabela 21. Korelacije šloga sa kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika), MACERI II >3 i kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima

		CVI		Phi ili Cramer V (p)
		Ne	Da	
HbA1c \geq 8 %	Ne	56	3	0.166 (0.053)
	Da	65	12	
Trigliceridi \geq 2.3 (mmol/L)	Ne	81	10	0.002 (0.983)
	Da	40	5	
SYNTAX skor >21	Ne	71	4	0.202 (0.019)
	Da	50	11	
Modifikovan ACEF skor >1.38	Ne	74	5	0.177 (0.039)
	Da	47	10	
Klinički SYNTAX skor >28.98	Ne	68	3	0.227 (0.008)
	Da	53	12	
MACERI sa nivoima rizika	nizak rizik	40	0	0.269 (0.007)
	povišen rizik	38	4	
	veoma visok rizik	43	11	
MACERI II >3	Ne	54	1	0.242 (0.005)
	Da	67	14	

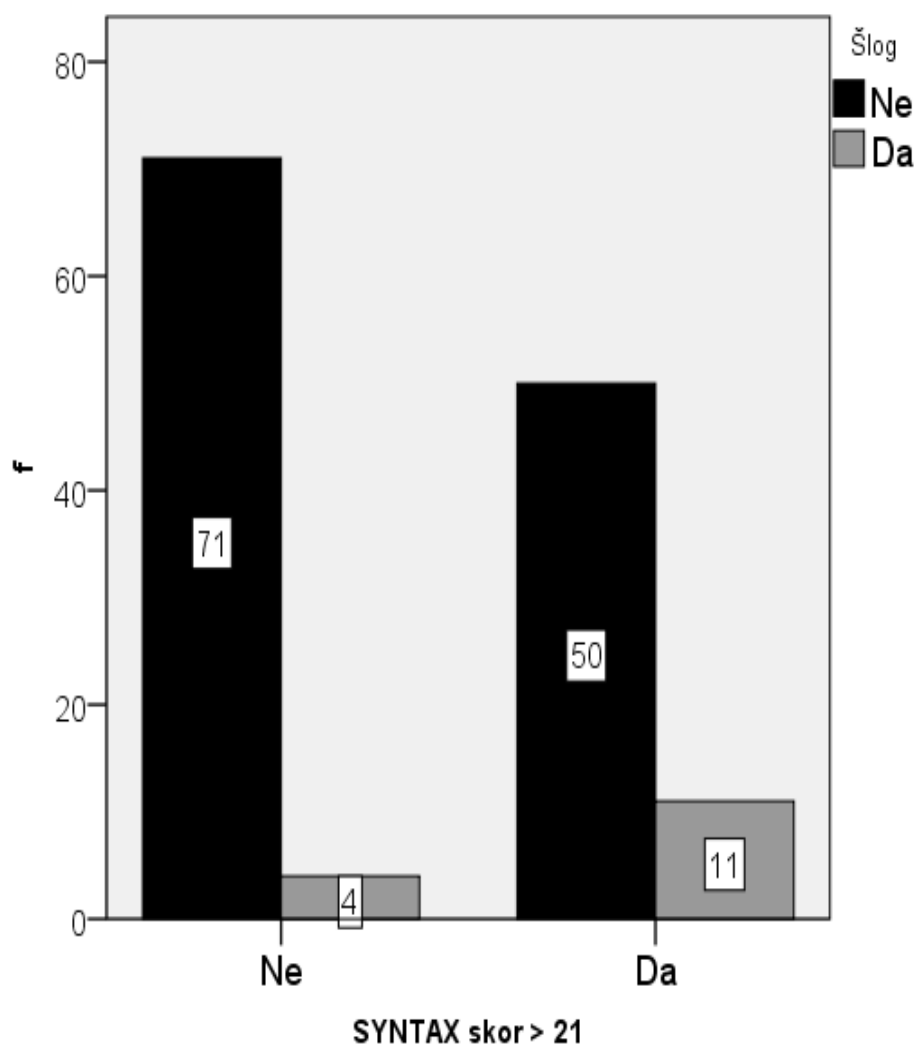
HbA1C – glikozilirani hemoglobin; CVI – cerebrovaskularni insult (šlog).

Nije pokazana značajna korelacija šloga sa kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima (Tabela 21). Pokazana je značajna korelacija šloga sa svim kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika) i MACERI II >3 (Tabela 21 i Grafikoni od 13 – 17).

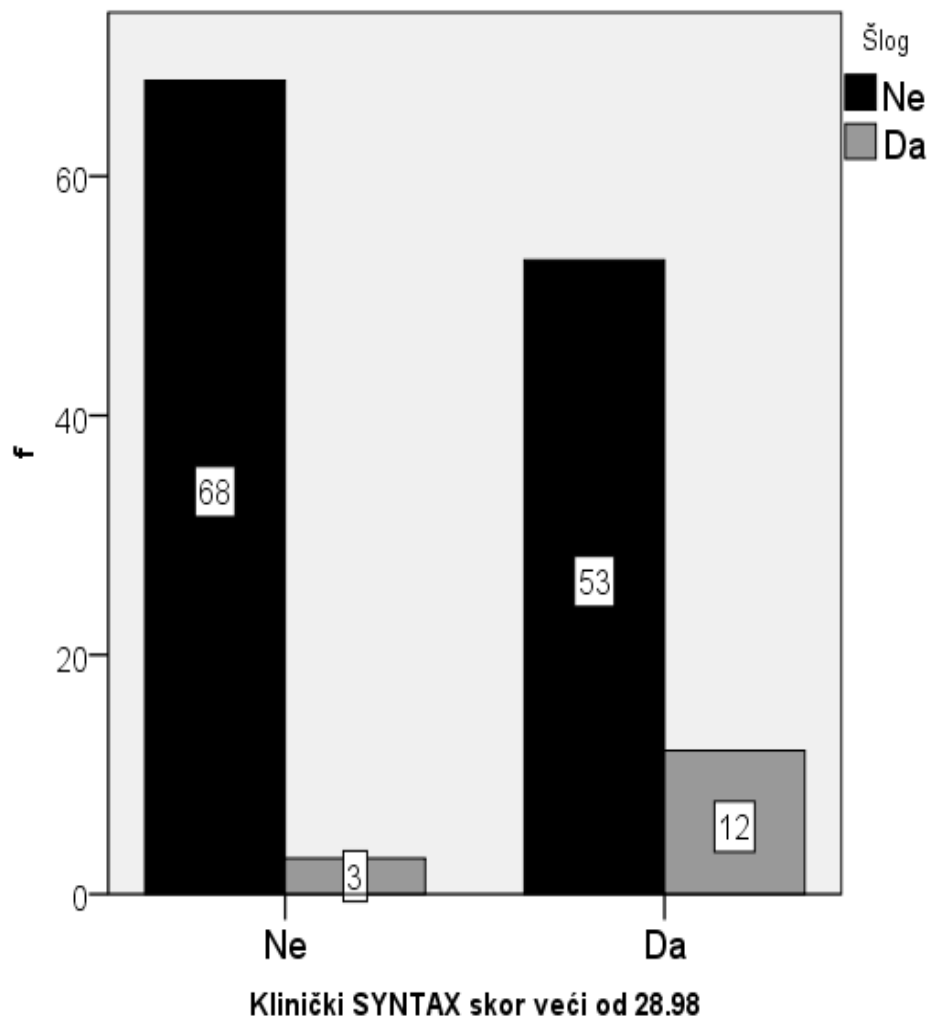
Grafikon 13. Značajna korelacija šloga sa modificovanim ACEF skorom > 1.38



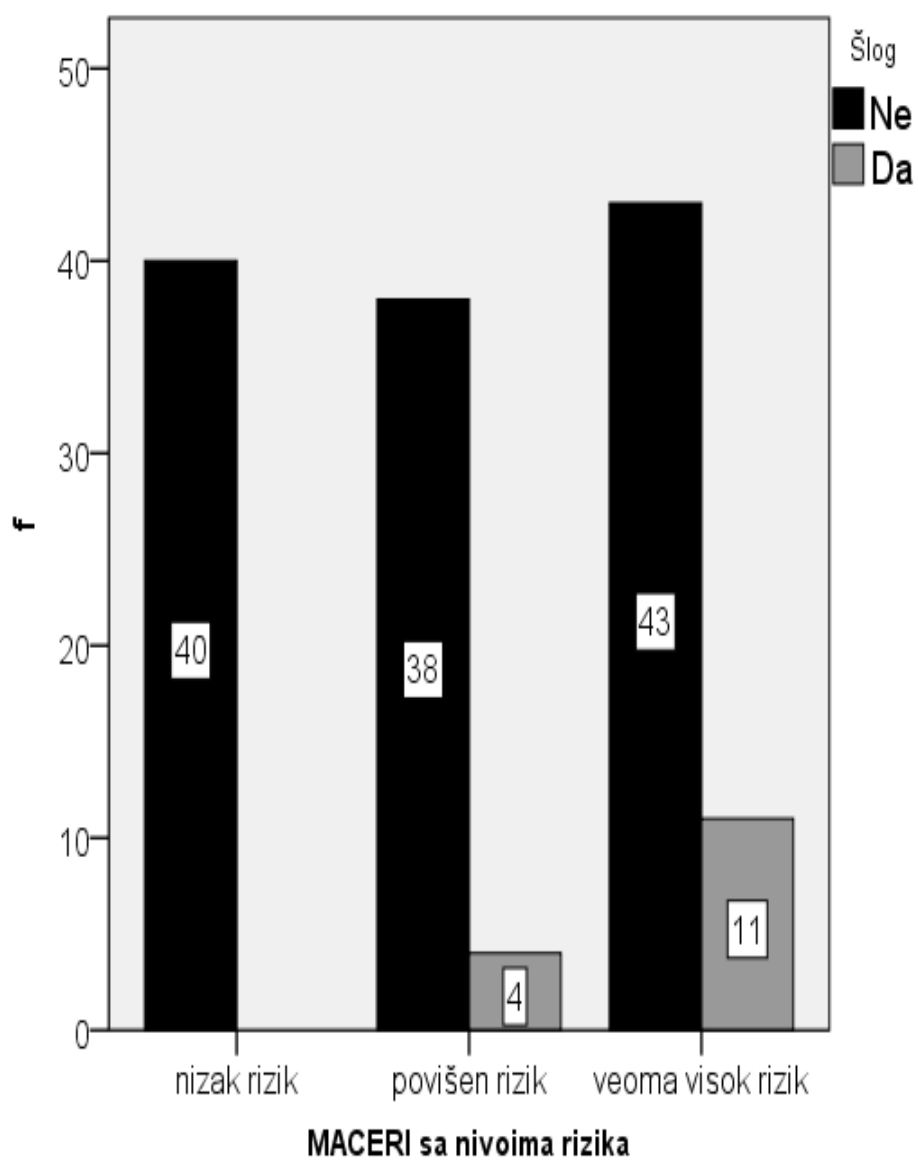
Grafikon 14. Značajna korelacija šloga sa SYNTAX skorom > 21



Grafikon 15. Značajna korelacija šloga sa kliničkim SYNTAX skorom > 28.98



Grafikon 16. Značajna korelacija šloga sa MACERI (sa nivoima)



Grafikon 17. Značajna korelacija šloga sa MACERI II > 3

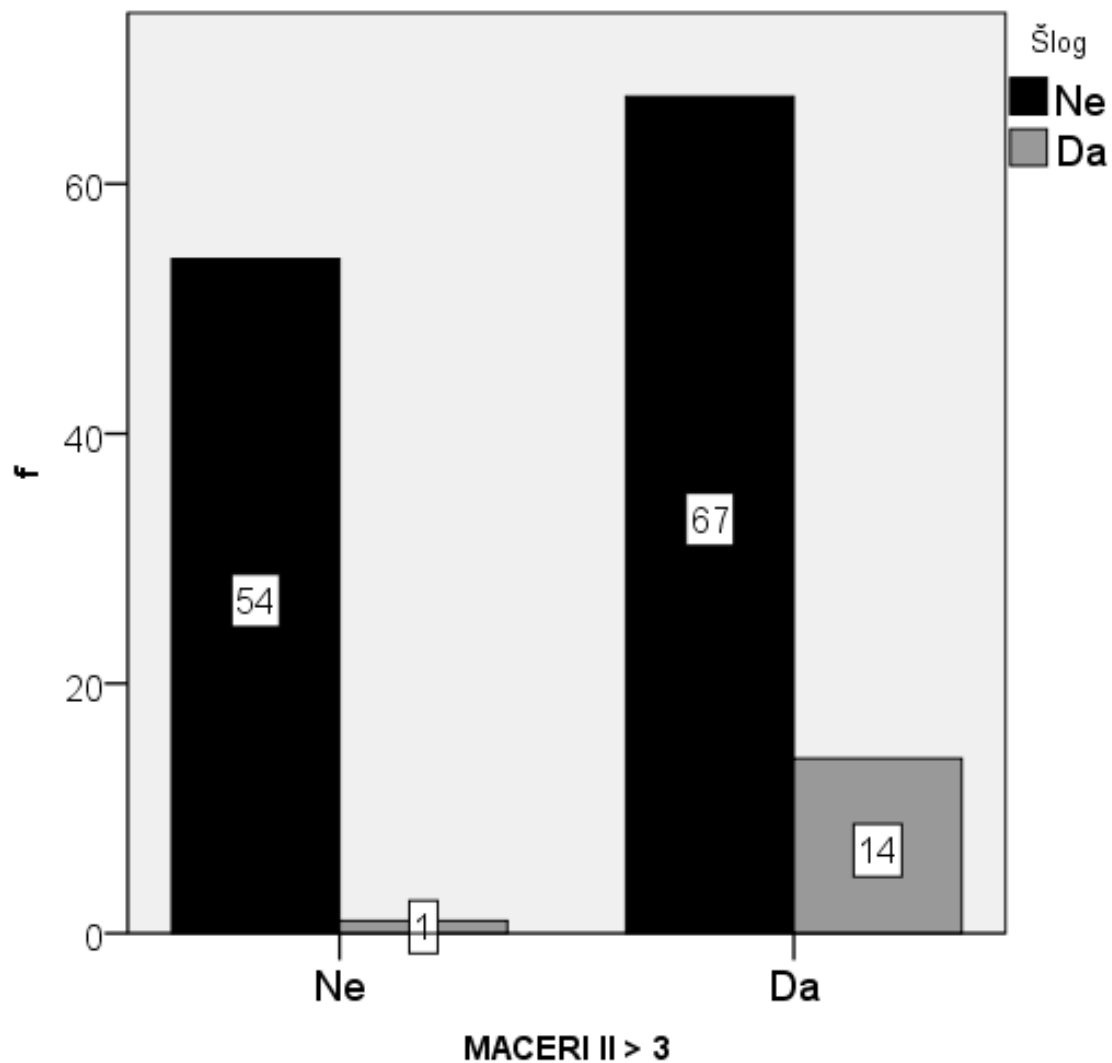


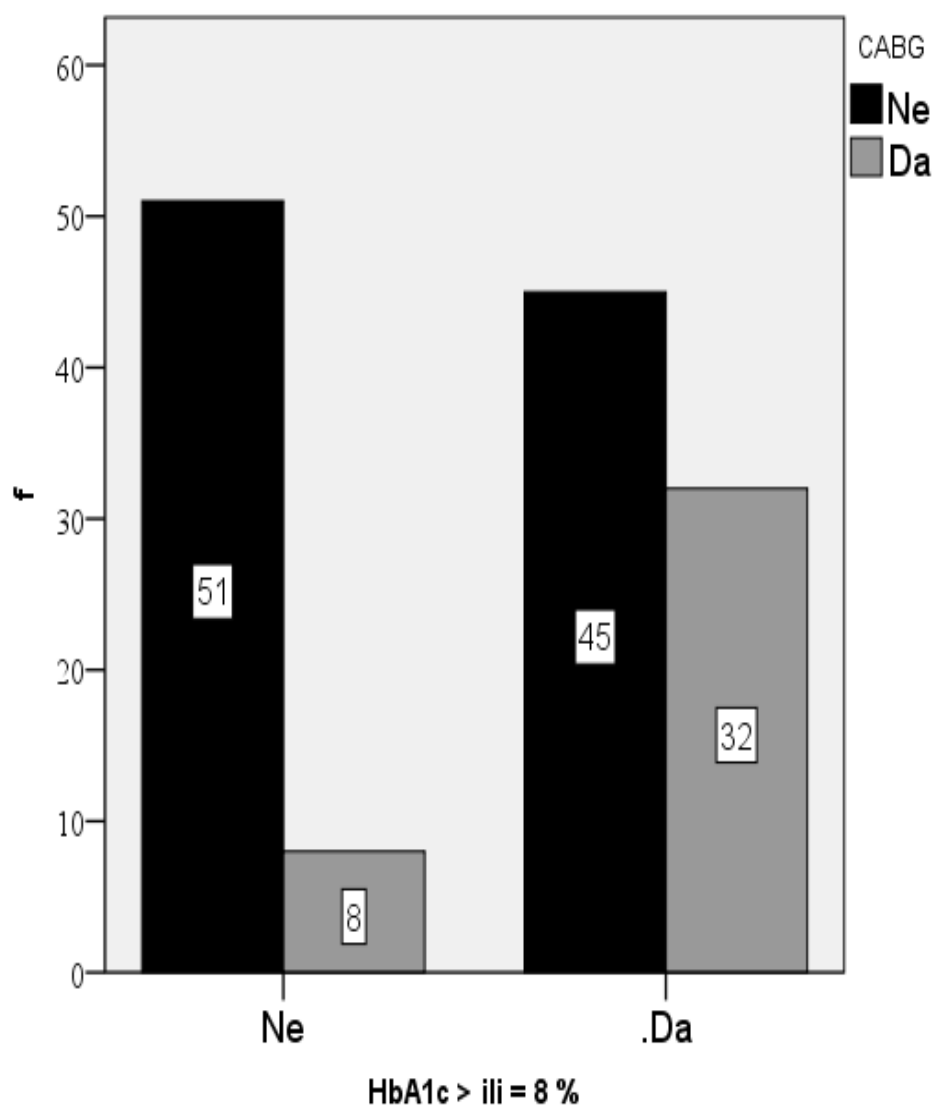
Tabela 22. Korelacije potrebe za CABG sa kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika), MACERI II >3 i kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima

Varijable		CABG		Phi ili Cramer V (p)
		Ne	DA	
HbA1c \geq 8 %	Ne	52	7	0.325 (0.000)
	DA	45	32	
Trigliceridi \geq 2.3 mmol/L	Ne	65	26	0.003 (0.969)
	Da	32	13	
SYNTAX skor > 21	Ne	68	7	0.474 (0.000)
	Da	29	32	
Modifikovan ACEF skor > 1.38	Ne	65	14	0.285 (0.001)
	DA	32	25	
Klinički SYNTAX skor > 28.98	Ne	65	6	0.467 (0.000)
	Da	32	33	
MACERI sa nivoima rizika	nizak rizik	39	1	0.588 (0.000)
	povišen rizik	37	5	
	veoma visok rizik	21	33	
MACERI II >3	Ne	53	2	0.456 (0.000)
	Da	44	37	

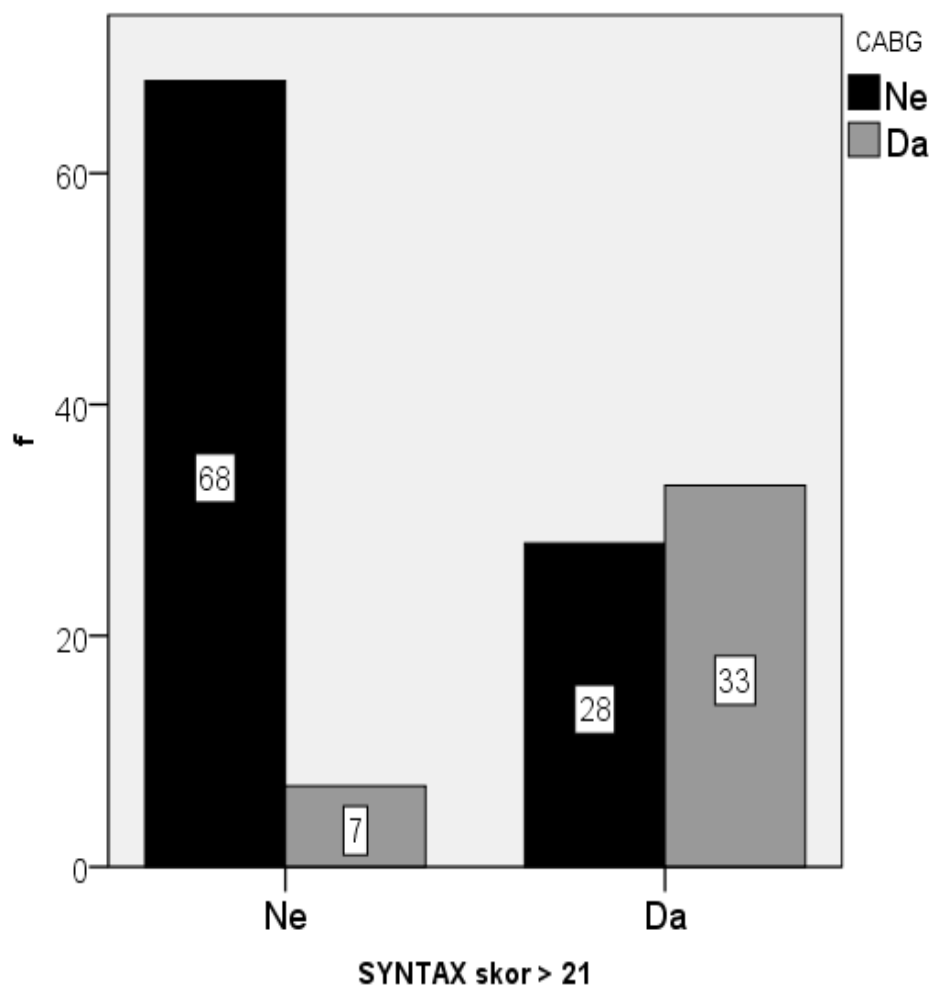
HbA1C – glikozilirani hemoglobin; CABG – koronarno arterijska “bypass” hirurgija.

Pokazana je značajna korelacija potrebe za CABG sa HbA1c \geq 8 % (Tabela 22 i Grafikon 18). Nije bilo značajne korelacije potrebe za CABG sa trigliceridima \geq 2.3 mmol/L (Tabela 22). Pokazana je značajna korelacija potrebe za CABG sa svim kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika) i MACERI II >3 (Tabela 22 i Grafikoni od 19 – 23).

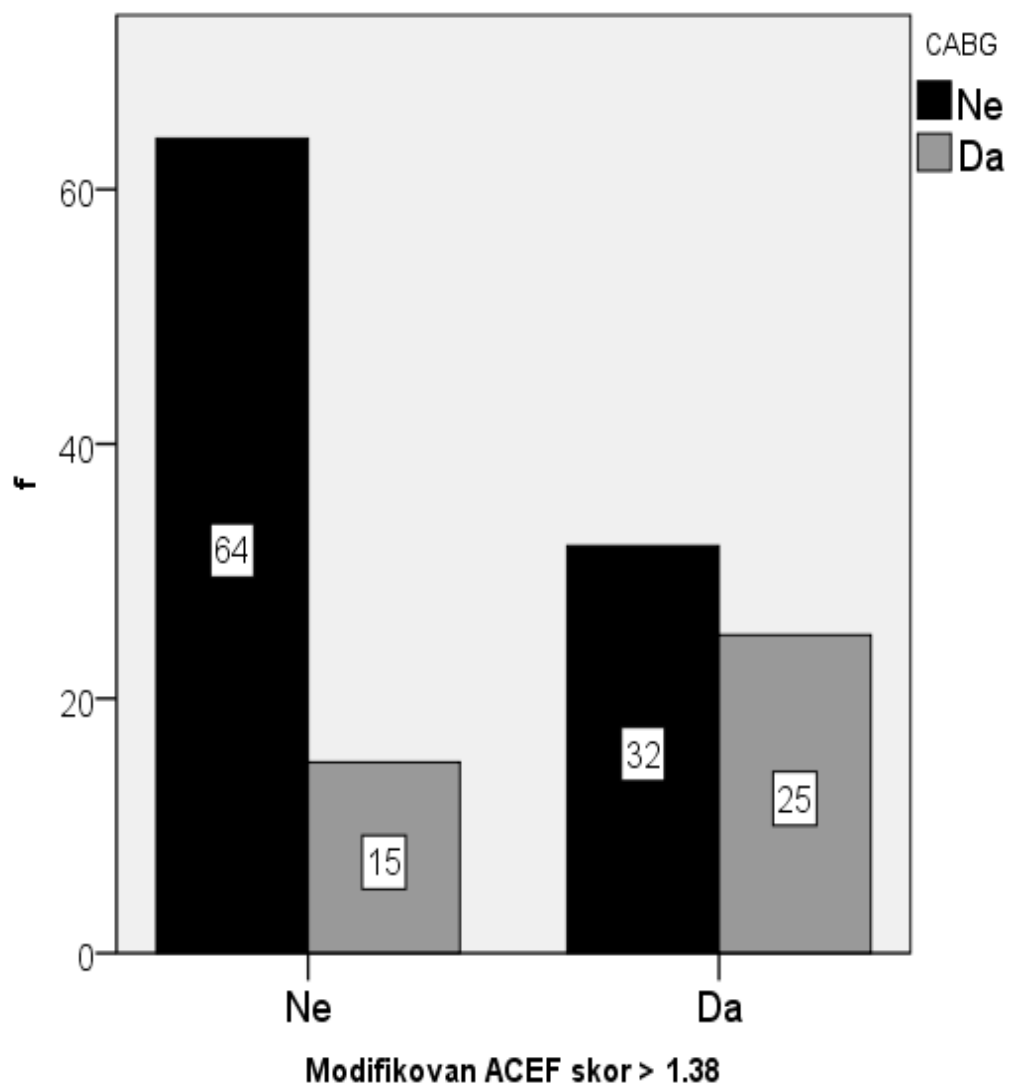
Grafikon 18. Značajna korelacija potrebe za CABG sa HbA1c \geq 8 %



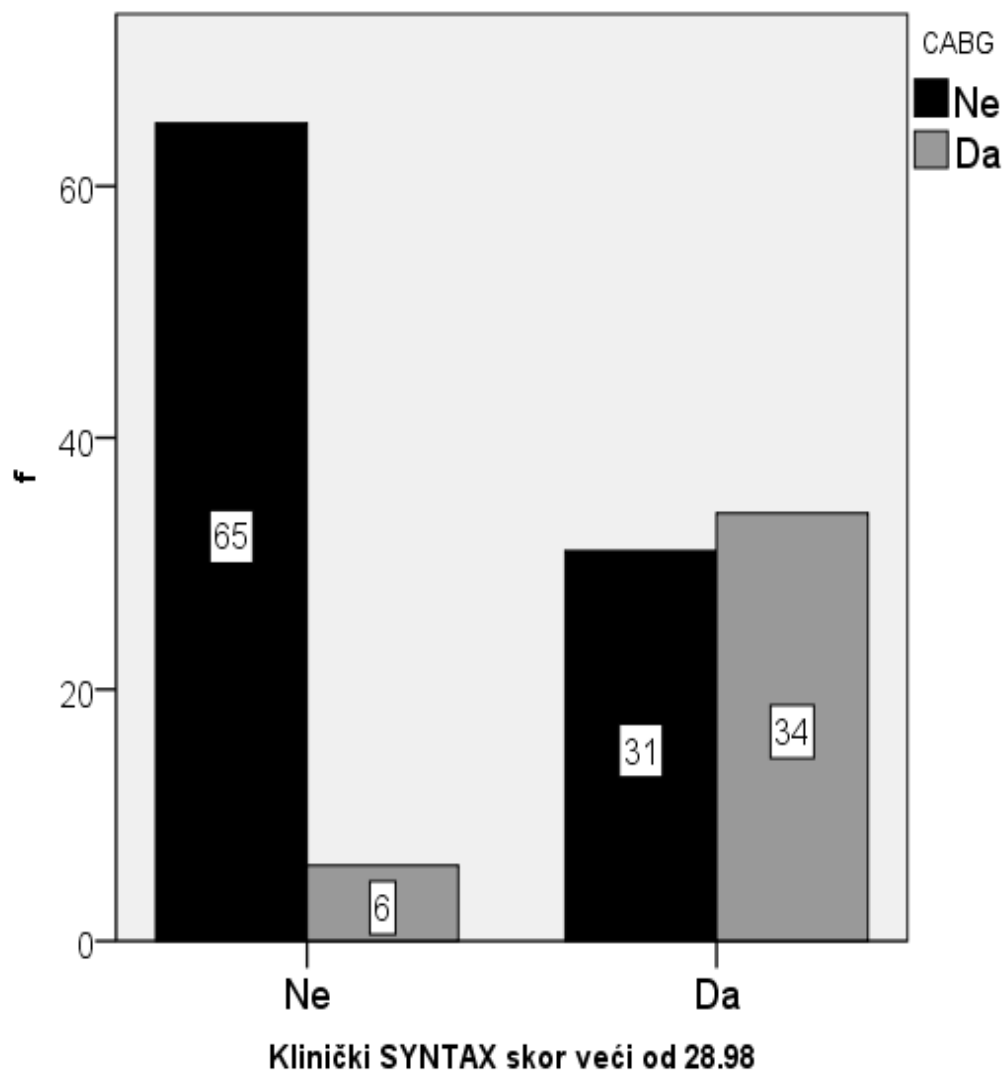
Grafikon 19. Značajna korelacija potrebe za CABG sa SYNTAX skorom > 21



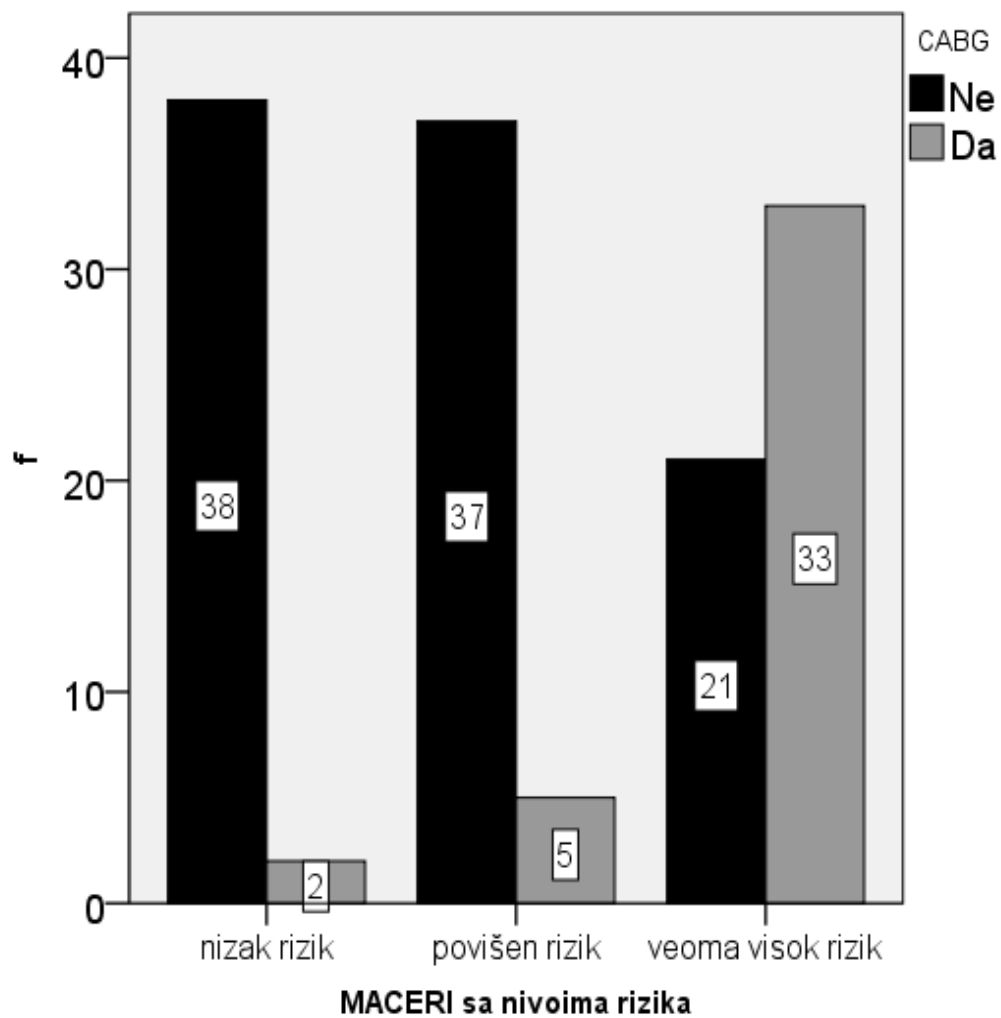
Grafikon 20. Značajna korelacija potrebe za CABG sa modificovanim ACEF skorom > 1.38



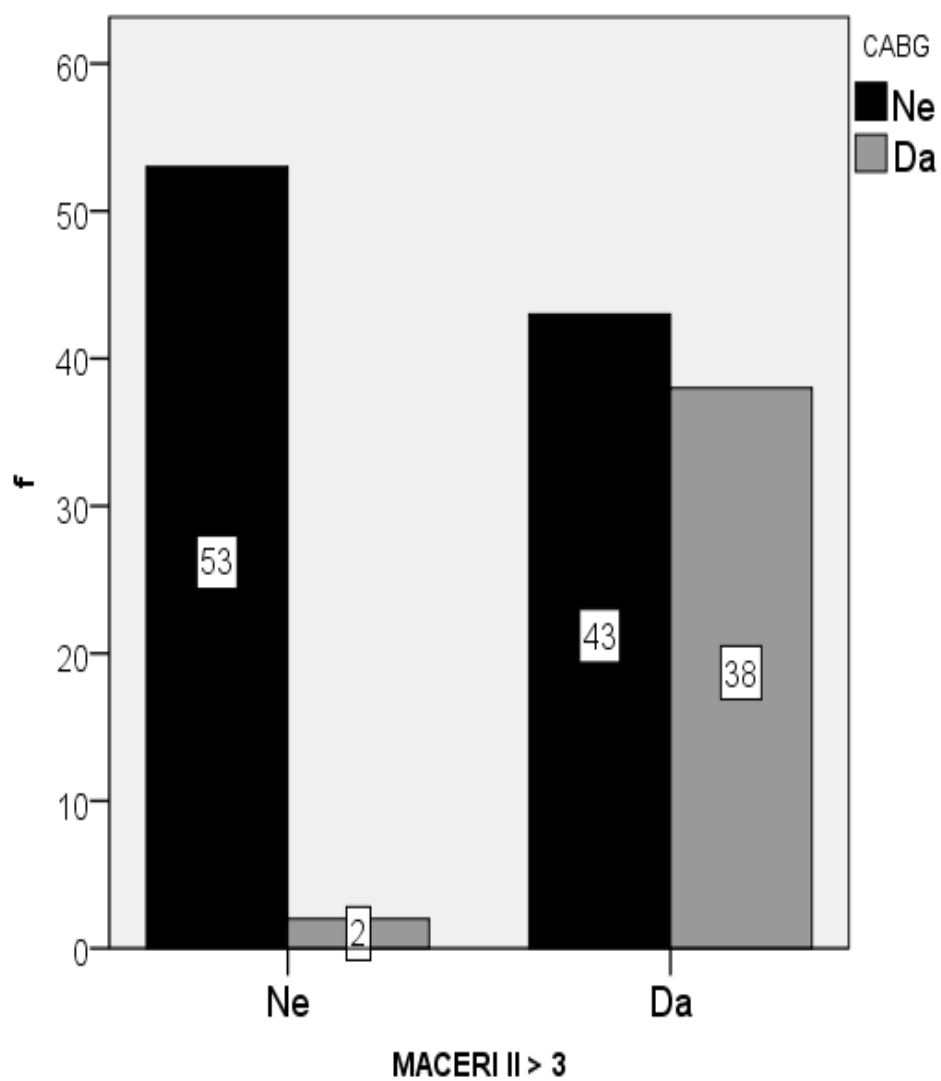
Grafikon 21. Značajna korelacija potrebe za CABG sa kliničkim SYNTAX skorom > 28.98



Grafikon 22. Značajna korelacija potrebe za CABG sa MACERI (sa nivoima rizika)



Grafikon 23. Značajna korelacija potrebe za CABG sa MACERI II >3



5. DISKUSIJA

SYNTAX skor-skoring sistem zasnovan na lezijama kvantifikuje kompleksnost koronarne anatomije, uzimajući u obzir ne samo broj signifikantnih lezija i njihovih lokacija, već i kompleksnost svake lezije pojedinačno. Krajnji cilj ovakvog pristupa je stvaranje angiografskog sredstva koje gradira kompleksnosti koronarnog arterijskog oboljenja i obezbeđuje smernice zasnovane na dokazima za izbor optimalnih tehnika revaskularizacije (CABG ili PCI). Takođe dozvoljava poređenje kompleksnosti koronarno arterijskog oboljenja kod individualih pacijenata i celokupne populacije pacijenata, kao i procenu adekvatnosti i kompleksnosti revaskularizacije [6, 7].

SYNTAX skor je angiografski sistem skoringa za rangiranje kompleksnosti koronarne anatomije [6, 7, 26] i koji originalno nije zamišljen kao metod za predviđanje ishoda vezanih za anatomske karakteristike. Istraživanja koja su kasnije usledila pokazala su da SYNTAX skor može da bude efikasan alat za predviđanje rizika od neželjenih ishemijskih događaja kod pacijenata kojima se vrši perkutana koronarna intervencija sa stabilnim ishemijskim srčanim oboljenjem ili oboljenjem glavnog stabla [1, 41, 42, 45]. Prva studija koja je vršila procenu SYNTAX skora za predikaciju rizika ponovnih ishemijskih ishoda kod pacijenata sa NSTEMI bila je studija Plamerini et al [45]. U ovoj studiji istraživao se uticaj SYNTAX skora na rizik ponovnog javljanja ishemijskog događaja kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta kojima se vrši RCI procedura. Studija je dizajnirana kao multicentrična, prospektivna, randomizovana studija (ACUITY) koja je uključila 2.627 pacijenata. Glavni rezultati ove studije bili su sledeći: SYNTAX skor je bio u tesnoj vezi sa neželjenim ishodima nakon PCI kod pacijenata sa NSTEMI čak i nakon prilagođavanja ovog skora za određene kliničke varijable, SYNTAX skor je bio nezavisni prediktor jednogodišnje stope smrti, smrti srčanog porekla, ponovnog infarkta miokarda, stope revaskularizacije ciljnog suda, tridesetodnevne i jednogodišnja stope smrti, srčane smrti, ponovnog infarkta miokarda. Svi pomenuti neželjeni ishodi bili su češći kod pacijenata sa visokim SYNTAX skorom, dok je povišen SYNTAX skor bio dovođen u vezu sa povećanom stopom ponovne revaskularizacije ciljnog suda, pre svega tokom prvih trideset dana nakon PCI. Konačno, prediktivna vrednost SYNTAX skora bila je konzistentna kod brojnih podgrupa pacijenata.

Prosečna starost ispitivanih pacijenta u ovoj studiji bila je 62.51 ± 9.35 godina. Ovo je u skladu sa nalazima drugih autora gde su se prosečne starosti ispitivanih pacijenta kretale takođe u navedenom opsegu [41, 47], s tim da su mlađi pacijenti imali niže vrednosti SYNTAX skora. Najveći broj pacijenta imao je nestabilnu anginu pectoris kao formu akutnog koronarnog sindroma.

Veća zastupljenost muškog pola (62.5 %) u ovom istraživanju opisana je i u drugim studijama, s obzirom da muški pol predstavnja faktor rizika za koronarnu bolest.

Pacijenti sa DM bez terapije insulinom činili su 67.6 % ispitanika. Dijabetes kao nezavisni prediktor lošijeg ishoda kod pacijenata kojima je urađena PCI procedura opisan je u brojnim studijama [30 – 43]. Kod pacijenata sa DM, insulinska rezistencija, povećana koaguabilnost krvi, inflamacija, dislipoproteinemija, restenoza, smanjena bubrežna funkcija i smanjena sistolna funkcija leve komore predstavljaju nezavisne prediktore ukupne smrtnosti kao i smrtnosti kardijalnog porekla [48 – 51].

Dvosudovnu koronarnu bolest imalo je 67, a trosudovnu koronarnu bolest 69 pacijenata, sa približno istim brojem lezija na sva tri koronarna krvna suda, ovakva distribucija pacijenata zabeležena je u drugim studijama [33, 34].

Prosečna vrednost SYNTAX skora u ovoj studiji iznosila je 23.6 ± 10.17 , dok je u istraživanju Garg S et al. [43] SYNTAX skor prosečno iznosio 20.3 ± 9.6 , što je u skladu sa našim istraživanjem a u studiji koja se bavila procenom ishoda lečenja pacijenata sa bolešću glavnog stabla perkutanom koronarnom intervencijom u poređenju sa hirurškom revaskularizacijom miokarda bila je 29.6 ± 13.5 u grupi pacijenta koja je podvrgavana PCI proceduri, dok je u grupi pacijenta koja je lečena hirurškom revaskularizacijom miokarda prosečan SYNTAX skor iznosio 30.2 ± 12.7 [42]. Odstupanje vrednosti SYNTAX skora u ovoj studiji, u odnosu na TAXUS studiju [42] može se objasniti time da ovi pacijenti imaju veće vrednosti SYNTAX skora, a pacijenti sa bolešću glavnog stabla nisu bili uključeni u ovo istrživanje.

Reinfarkt miokarda se javio kod 6 pacijenta tokom jednogodišnjeg praćenja što čini 4.7 % što nije značajno odstupalo od rezultata drugih autora (33 – 36, 43). Ponovna revaskularizacija bila je zastupljena kod 38 pacijenata, od čega 13 pacijenta je povrgnuto ponovnoj perkutanoj koronarnioj intervenciji, dok je kod 25 pacijenata

učinjena hirurška revaskularizacija miokarda. Veća učestalost hirurške revaskularizacije miokarda kod naših pacijenata nego u drugim studijama objašnjava se činjenicom da su svi naši pacijenti dijabetičari sa difuznim promenama na koronarnim krvnim sudovima, a koje često nisu pogodne za PCI. Prosečno vreme preživljavanja do nastupanja MACE bilo je 7 meseci.

Pacijenti kod kojih je registrovan MACE bili su značajno stariji (65.13 ± 9.70 vs 60.73 ± 8.72) što se opisuje i u literaturi, gde starost predstavlja nezavisni faktor rizika za pojavu MACE (33, 34, 40 – 44). Ova studija je pokazala da pacijenti sa MACE imaju značajno niže vrednosti klirensa kreatinina, koji predstavlja značajan prediktor lošije prognoze [26]. Oslabljena sistolna funkcija leve komore kao i loša metabolička kontrola dijabetesa takođe značajno češće se javljaju u grupi bolesnika sa MACE.

Muški pol kao faktor rizika za pojavu koronarne bolesti dokazan je u mnogim istraživanjima, ali pojava MACE u ovoj studiji nije bila predominantno vezana za muški pol. Kategorija AKS takođe nije imala značajan uticaj u nastanku MACE. Kod bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolešću MACE je registrovan u 80 % pacijenta, dok je kod bolesnika sa dvosudovnom koronarnom bolešću MACE razvilo 30.9% ($p < 0.001$) što je u skladu sa ostalim studijama.

SYNTAX skor kao prediktor za procenu MACE opisan je u mnogim studijama [40, 47]. Navedene studije bile su retrospektivnog karaktera u kojima su tokom petogodišnjeg praćenja meren SYNTAX skor na osnovu koga je procenjen rizik za nastanak MACE, kao i odluka o hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Takođe, ovo istraživanje je pokazalo da postoji visoko statistički značajna razlika u vrednosti SYNTAX skora kod pacijenta kod kojih je registrovan MACE u odnosu na pacijente bez MACE u navedenom vremenskom intervalu. Granična vrednost za SYNTAX skor u ovoj studiji bila je SYNTAX skor >21 .

Mnogi različiti skorovi koriste se za procenu rizika kardiohirurških pacijenata [15]. Navedeni skorovi koriste više različitih nezavisnih varijabli za procenu rizika i kao takvi ne nalaze praktičnu primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi [18, 52]. Ranucci i saradnici imali su za cilj da razviju odgovarajući skor za procenu rizika za elektivne pacijente baziran na ograničenom broju pacijenata. Studija je uključila 4557 odraslih

pacijenta koji su podvrgnuti elektivnoj kardiohirurškoj proceduri. Tri nezavisna faktora rizika su uključena u izradnji ovog skora: starost pacijenata, nivo kreatinina i ejekciona frakcija leve komore. Navedni ACEF skor pokazao je sličnu ili bolju predikciju mortaliteta u poređenju sa složenijim skorovima za kardiohirurške pacijente [23, 52]. U našoj studiji zapaža se visoko statistički značajna razlika u vrednostima ACEF skora među pacijentima kod kojih je registrovan MACE u odnosu na pacijente bez MACE tokom Granična vrednost za ACEF skor u ovom istrživanju bila je 1.38.

Kod pacijenta koji se podvrgavaju PCI postoje samo ograničeni podaci o korišćenju skorova rizika koji se oslanjaju isključivo na kliničke karakteristike kao što je EURO skor [21, 22, – 53,54]. Osim toga postoje dokazi da skorovi sa previše varijabli mogu smanjiti ukupnu tačnost procene [53]. Prethodno pomenuti ACEF skor je značajno bolji u predviđanju smrtnosti kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj kardiohirurškoj operaciji u odnosu na kompleksnije skorove [15]. Jedina prihvatljiva modifikacija ovog skora je korišćenje klirensa kreatinina umesto serumskog kreatinina, jer to ne samo da predstavlja bolju procenu osnovne renalne funkcije, već se pokazalo da poboljšava prediktivnu tačnost modela rizika [55]. Cilj nove studije Garg i saradnika 2010, bio je da se ispita da li će klinički SYNTAX skor (CSS) koji predstavlja multiplikaciju SYNTAX skora sa modifikovanim ASEF skorom (kroz uključenje klirensa kreatinina), poboljšati pojedinačnu sposobnost bilo kog od ovih skorova za predviđanje smrtnosti kod 512 pacijenata sa kompleksnom koronarnom bolešću koji se podvrgavaju RSI proceduri (26). Osnovni nalazi ove studije su da klinički SYNTAX skor ima bolju sposobnost i od SYNTAX skora i od ASEF skora u predviđanju MACE, naročito smrtnih ishoda tokom petogodišnjeg perioda praćenja kod pacijenta sa kompleksnom koronarnom bolešću kojima se vrši PCA. Klinički SYNTAX skor predstavlja jedini nezavisni prediktor dugoročnih MACE kod ovih pacijenata.

Stratifikacija i procena odnosa benefit/rizik su dva zanačajna aspekta kliničke medicine (56). Tehnološka dostignuća znače da je većina koronarnih lezija pogodna za PCI, ipak to ne mora uvek da bude najprimernije lečenje za svakog pacijenta. Odlučivanje i izbor između terapijskih alternativa da li treba primeniti PCI ili hiruršku revaskularizaciju, mora da bude zasnovan na dokazu, zato je od suštinskog značaja postojanje odgovarajućeg metoda merenja rizika [56].

SYNTAX skor je nezavisan od kliničkih karakteristika pacijenata, od kojih su se neke, kao na primer starost pacijenata, konstantno pojavljivale kao nezavisni prediktor smrtnosti [57]. Klinički SYNTAX skor predstavlja modifikaciju SYNTAX skora kako bi se nadoknadila pomenuta inherentna ograničenja. Studija Garg saradnika, pokazala je superiornu sposobnost kliničkog SYNTAX skora da predvidi dugoročne MACE i smrtnost u poređenju sa individualnim SYNTAX i ACEF skorovima [43]. Klinički SYNTAX skor se lako može izvesti korišćenjem klinički uvek dostupnih varijabli koje ne podležu nikakvoj unutrašnjoj varijabilnosti posmatrača. Ova studija je ukazala da dok klinički SYNTAX skor ima sličnu sposobnost za predviđanje smrtnosti u poređenju sa EUROskom, on pruža dodatnu prednost u predviđanju krajnjih ishemijskih rezultata koji su teži za predviđanje u odnosu na smrtnost.

Naime, poboljšanje sposobnosti SYNTAX skora da predvidi MACE i smrtnost može se postići kombinovanjem SYNTAX skora sa jednostavnim kliničkim skorom koji u sebi sadrži starost, ejectionu frakciju leve komore i klirens kreatinina.

U našoj studiji smo najprije izvršili procenu povezanosti metaboličkih, anatomsko-angiografskih i kliničkih faktora rizika za razvoj jednogodišnjih MACE u bolesnika sa AKS i DM koji su podvrgnuti PCI. Multivarijantnom analizom, pokazali smo da postoji kombinovani utjecaj ovih faktora rizika na ispitivanu populaciju i formirali MACERI koji se sastoji od sledećih značajnih faktora rizika: HbA1C >8 %, trigliceridi >2.3 mmol / L kod bolesnika na terapiji insulinom, UAP kao dijagnostička kategorija, SYNTAX skor >21 i modifikovani ACEF skor >1.38.

U pogledu HbA1C, naši rezultati podržavaju preporuke Američkog udruženja za dijabetes (ADA) da u bolesnika s DM i uznapredovalim mikrovaskularnim (uključujući AKS) i makrovaskularnim komplikacijama, ciljne vrednosti HbA1C treba da budu manje restriktivne (HbA1c < 8%) [58]. Budući da su isti ADA kriterijumi postavljeni za pacijente sa čestim razvojem hipoglikemije, ADA ovom preporukom želi da prevenira dodatnu kompromitaciju višesudovne koronarne bolesti koja bi nastala kao posledica mogućeg razvoja hipoglikemije u bolesnika sa lošom glikoregulacijom. Imajući u vidu "cut point" za MACERI procijenjenu u ovoj studiji, sugerišemo da strogo pridržavanje ADA preporuka potencijalno može preverirati jednogodišnje MACE u bolesnika sa

AKS i DM, čak i u slučajevima kada dodatno imaju SYNTAX skor >22 ili modifikovani ACEF skor >1.38.

U našem istraživanju procenjen je vrlo visok rizik od jednogodišnjeg MACE u bolesnika na terapiji insulinom i trigliceridima ≥ 2.3 mmol/L. Budući da je ovaj rizik potpuno nezavisan od rizika koji proizlazi iz HbA1C ≥ 8 %, on je rezultat suboptimalne insulinske terapije i njihovog životnog stila. Stoga smatramo da bi korekcija životnog stila bolesnika sa pomenutim rizikom bila neuspešna, te da ovi bolesnici zahtevaju intenzivno, istovremeno liječenje statinima i fibratima, a u skladu s preporukama Evropskog udruženja za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju [59]. Međutim, ako ovi bolesnici istovremeno imaju i HbA1c ≥ 8 %, postoji potreba za optimizacijom njihove insulinske terapije permanentnim mjerenjem njihovih glikemijskog profila. Ovo posljednje se posebno ističe, uzimajući u obzir “cut point” i sistem bodovanja za MACERI (Tabele od 10 – 12) koji ukazuje na to da pacijenti na terapiji insulinom i trigliceridima ≥ 2.3 mmol/L udruženo sa HbA1C ≥ 8 % imaju vrlo visok nivo rizika od razvoja jednogodišnjeg MACE-a, čak i kada imaju SYNTAX skor ≤ 22 i modifikovani ACEF skor ≤ 1.38 .

U našoj studiji, procenili smo da su bolesnici sa UAP u poređenju sa referentnom grupom bolesnika sa STEMI imali povećan rizik za MACE u jednogodišnjem period praćenja (Tabela 10). Razlog ovome je smanjena stopa invazivne PCI u tih bolesnika u poređenju sa bolesnicima sa STEMI (28.8 % prema 57 %) - Tabela 9. Zato je neophodno da se u budućnosti preciznije razmotre kriterijumi za sprovođenje invazivne PCI u bolesnika s UAP i DM, jer naši rezultati upućuju na to da češće postavljanje stenta kod tih pacijenata može da bude korisno u smislu smanjenja rizika od jednogodišnji MACE nakon PCI. Takođe se ističe da se ovaj rizik u bolesnika s UAP-om u odnosu na referentnu kategoriju pacijenata s STEMI može, može indirektno povezati sa manje frekventnim sprovođenjem invazivne PCI. Naime, u posmatranom jednogodišnjem praćenju, svim pacijenti koji su podvrgnuti invazivnoj PCI, sigurno je kontinuirano vršen monitoring dvojne antiagregacione terapije.

U ovoj studiji pokazalo se da nema razlike u AUC za SYNTAX skor u odnosu na AUC za modifikovani ACEF skor u detekciji rizika od pojave MACE u toku jednogodišnjeg perioda praćenja. Sličan rezultat pokazali su Pivato i saradnici 2018, koji su analizirali

mešovitu populaciju sa/bez DM i AKS, ali u toku jednomesečnog praćenja nakon PCI [60]. U svakom slučaju, pokazali smo da MACERI ima značajno bolje dikriminacione karakteristike, kako u odnosu na modifikovani ACEF skor, tako i u odnosu na SYNTAX skor, ali ne i u odnosu na klinički SYNTAX skor, gde nije pronađena značajna razlika u površinama ispod ROC krivih (Tabela 13).

U preglednoj studiji, Yadav i saradnici 2013, ističu potrebu za preciznim određivanjem „cut point“ SYNTAX skora za detekciju MACE kod bolesnika sa DM i AKS u dužem periodu praćenja nakon PCI [61]. Procenili smo da „cut point“ SYNTAX skora u jednogodišnjem periodu praćenja MACE iznosi 22 (od 18.8 do 24.5). U izveštajima drugih autora „cut point“ vrednosti za SYNTAX skor definisane pomenutim intervalom su slične, kako u predikciji MACE [62, 63], tako i u proceni povezanosti faktora rizika sa teškim oblicima AKS [64, 65].

Pored MACERI, konstruisali smo i MACERI II (Tabela 14) koji je pokazao najbolje ROC karakteristike u odnosu na MACERI, ali i na sve opservirane skorove (Tabela 15, Tabela 17). U multivarijantnom regresionom modelu za MACERI II faktori rizika za MACE, faktori rizika koji su bili značajni, bili su isti rizika kao i za MACERI, izuzev HbA1C ≥ 8 %, dok je dodatno pronađen značajan rizik za pacijente koji su imali trosudovnu bolest u odnosu na referentnu kategoriju bolesnika koji su imali dvosudovnu bolest (Tabela 14). Ovaj rezultat podupiru brojne studije koje su pokazale da PCI nije dobra alternative za lečenje pacijenata sa trosudovnom bolešću kod pacijenata sa DM zbog češće pojave MACE i potrebe za ponovljenom hirurškom bypass revaskularizacijom [1, 66 – 76]. Otuda se u najnovijim vodičima proporučuje da se pacijentima sa AKS, trosudovnom bolešću i DM, svakako preporučuje hirurška revaskularizacija kao metoda prvog izbora [77]. Kako je u našoj studiji veliki broj pacijenata bio na ponovljenoj hirurškoj revaskularizaciji (18.4 %), ovaj podatak je u skladu sa činjenicom da se kod preko 40 % pacijenata sa DM i AKS kao primarna sprovodi hirurška revaskularizacija. U prilog ovome ide i činjenica da pacijenti sa AKS i DM imaju veći aterosklerotski potencijal [78], sa plakovima koji su bogati lipidima [79]. Takođe, pacijenti sa UAP i DM imaju izražene fisure na aterosklerotskim plakovima, koji su posebno skloni rupturi [80]. Ovo je možda i najvažniji razlog zbog čega su pacijenti sa UAP u našoj studiji imali značajno veći rizik za pojavu MACE u

periodu praćenja od jedne godine, iskazan kako u MACERI, tako i u MACERI II. Naime, u poslednjim vodičima za revaskularizaciju miokarda preporuke su da se pacijenti sa UAP i DM, odmah posle stabilizacije bolesti, hitno upute na hiruršku revaskularizaciju [77].

U našoj studiji smo takođe ispitali korelativnost kategorijski iskazanih preko procenjenih “cut point” vrednosti svih skorova (SYNTAX skor, klinički SYNTAX skor, ACEF skor) MACERI, MACERI II, kao i metaboličkih varijabli (HbA1C, trigliceridi) sa MACE “hard” ishodom. Posebno je interesantno da je kategorijski iskazan HbA1C, ali i svi skorovi, MACERI i MACERI II, dobro korelisao sa potrebom pacijenata za ponovljenom revaskularizacijom hirurškim putem (Tabela 22). Ovde ističemo da je MACERI (koji sadrži HbA1C ≥ 8 kao faktor rizika) imao najveći koeficijent korelacije ($r=0.588$). Ovo praktično znači da bi MACERI mogao da bude dobra klinička orijentacija za otkrivanje asimptomatskih formi koronarno arterijskog sindroma kod pacijenata sa neregulisanim DM, pri čemu bi se pacijenti nakon neinvazivnih pregleda, poput laboratorijskih pregleda krvi, urina, ultrazvučnog pregleda srca i/ili ERGO testa opterećenja, mogli uputiti i na koronarografiju, ako na to ukazuje rezultati ovih pregleda, a sve u cilju prevencije AKS, odnosno fatalne progresije koronarno arterijskog sindroma, pored medikamentozne, blagovremenom PCI ili hirurškom revaskularizacijom. Naravno, imajući u vidu relativno mali broj ispitanika uključen u našu studiju, neophodno je da se u cilju povećanja informativnosti u budućnosti ovi rezultati provere na većem broju ispitanika. Zapaža se da su MACERI i MACERI II, uključujući i klinički SYNTAX skor, SYNTAX skor i ACEF skor dobri prediktori ukupnih MACE “hard” ishoda. Kategorijski iskazani MACERI i MACERI II nisu pokazali značajnu korelaciju sa smrtnim ishodom, a dodatno MACERI nije pokazao značajnu korelaciju ni sa nefatalnim infarktom miokarda, odnosno reinfarktom. Sa druge strane, kategorijski iskazan klinički SYNTAX skor >28.98 , bio je jedini pokazatelj koji je značajno korelisao sa smrtnim ishodom. Međutim, ovi rezultati su problematični za interpretaciju, budući da su pacijenti koji su imali potrebu za ponovljenom hirurškom revaskularizacijom, svakako imali i kliničko pogoršanje, odnosno ponovno, nefatalno ispoljavanje AKS u novoj indeksnoj proceduri nakon sprovedene PCI, a tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

6. ZAKLJUČCI

6.1 SINTAX skor >28.98 , modifikovani ACEF skor >1.34 i klinički SYNTAX skor >21 pokazali su se kao značajni dobri prediktori velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u periodu praćenja od jedne godine nakon perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i dijabetes melitusom. Klinički SYNTAX skor imao je bolje diskriminacione karakteristike u detekciji velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na ostale pomenute skorove.

6.2 Konstruisani su novi indeksi za praćenje velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u periodu praćenja od jedne godine kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i dijabetes melitusom (MACERI i MACERI II) koji sa visokom pouzdanošću, tačnošću i validnošću identifikuju pacijente sa visokim rizikom od nastanka ovih neželjenih događaja. MACERI i MACERI II ne predstavljaju samo puku modifikaciju SYNTAX skora u predviđanju ishoda, kojim se pre svega angiografski meri anatomska kompleksnost lezija koronarnih arterija, već pored SYNTAX skora uzimaju u obzir i kliničke i metaboličke pokazatelje kao nezavisne faktore rizika.

6.3 U odnosu na druge skorove i MACERI, MACERI II je pokazao značajno najbolje diskriminacione karakteristike u detekciji velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u periodu praćenja od jedne godine nakon perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i dijabetes melitusom.

6.4 Zajednički faktori rizika za velike neželjene kardiovaskularne događaje, a koji su iskazani scoring sistemom u oba indeksa (MACERI i MACERI II) su: dijagnoza nestabilne angine pektoris, trigliceridi ≥ 2.3 mmol/L kod pacijenata na terapiji insulinom, ACEF skor >1.38 i SYNTAX skor >21 . MACERI dodatno iskazuje i metabolički rizik za nastanak velikih neželjenih kardiovaskularni događaja (HbA1C ≥ 8 %). MACERI II, dodatno iskazuje rizik za nastanak velikih neželjenih kardiovaskularni događaja kod pacijenata koji imaju trosudovnu koronarnu bolest.

6.5 MACERI >7 potencijalno može da bude odličan kriterijum za detekciju pacijenata koji će razviti velike kardiovaskularne događaje nakon sprovedene perkutane koronarne intervencije kod pacijenata koji imaju, nestabilnu angina pektoris i/ili neregulisan

dijabetes i/ili trigliceride ≥ 2.3 mmol/L na terapiji insulinom, čak i u slučajevima kada su vrednosti SYNTAX skora i modifikovanog ACEF skora niske. MACERI scoring system ukazuje na veliku ulogu endokrinoloških, odnosno metaboličkih faktora rizika nezavisnih od kliničkih i angiografsko-anatomskih.

6.6 MACERI II >3 , ali i MACERI mogu da budu važni instrumenti u detekciji pacijenata kojima

treba da se sprovede hirurška revaskularizacija miokarda kao metoda prvog izbora.

7. LITERATURA

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009b; 360: 961–972.
2. Grundzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1(8058): 263.
3. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Asanin M, Perunicic J, Lasica R, et al. Predicting 30-day major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention. The RISK-PCI score. *Int J Cardiol* 2011; doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.071.
4. Gyöngyösi M, Christ G, Lang I, Kreiner G, Sochor H, Probst P, et al. Two-year results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) registry beyond the SYNTAX (synergy Chinese Medical Journal 2011; 124(5): 704–709.
5. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 331–341.
6. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, Vaina S, Morel MA, van den Brand MJ, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the Syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1072–1081.
7. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Interv* 2005; 1: 219–227.
8. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. A New Score for Risk Stratification of Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy–Percutaneous Coronary Intervention) Risk Score. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2012; 5(11): 1108–1116.

9. Ross MJ, Herrmann HC, Moliterno DJ, Blankenship JC, Demopoulos L, DiBattiste PM, et al. Angiographic variables predict increased risk for adverse ischemic events after coronary stenting with glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from the TARGET trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 981–988.
10. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1190–1197.
11. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Refice S, Roscitano A, Fiorani B, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease: a meta-analysis on 24 268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 611–615.
12. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008; 117: 2079–2086.
13. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358: 331–341.
14. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al: Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2816–2821.
15. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121(24): 2645–2653.
16. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-Year follow-up of the FAME (Fractional

- Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:177–184.
17. Min JK, Berman DS, Budoff MJ, Jaffer FA, Leipsic J, Leon MB, et al. Rationale and design of the DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011; 5(5): 301–309.
 18. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79(6 Pt 2): I3–19.
 19. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162–168.
 20. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LH, Morton JR, Maloney CT, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1992; 85(6): 2110–2108.
 21. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(6): 816–822.
 22. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24(9): 882–883.
 23. Capodanno D, Marcantoni C, Ministeri M, Dipasqua F, Zanolli L, Rastelli S, et al. Incorporating glomerular filtration rate or creatinine clearance by the modification of diet in renal disease equation or the Cockcroft-Gault equations to improve the global accuracy of the Age, Creatinine, Ejection Fraction [ACEF] score in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2013; 168: 396–402.
 24. Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, Kofler M, Theurl M, Klier N, et al. ACEF score adapted to ST-elevation myocardial infarction patients: The ACEF-STEMI score. *Int J Cardiol* 2018; 264: 18–24.

25. Pivatto FJ, de Araújo GN, Valle FH, Bergoli LCC, Machado GP, Führ B et al. Comparison of Anatomical and Clinical Scores in Predicting Outcomes in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Cardiovasc Sci* 2018; 31(1): 26–32.
26. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: The Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(4): 317–326.
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62–S69.
28. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, et al. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: Implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 1156–1167.
29. Kannel W, McGee D. Diabetes and Glucose tolerance as risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
32. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 56–65.
33. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. 3rd, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2375–84.

34. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, et al. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1189–1197.
35. Tchaikovski V, Olieslagers S, Bohmer FD, Waltenberger J. Diabetes bare-metal or drug-eluting stents in unselected patients. *Am J Cardiol* 2009; 103: 203–211.
36. Daemen J, van Twisk PH, Kukreja N, van Domburg RT, Boersma E, de Jaegere P, et al. The relative safety and efficacy of bare-metal and drug-eluting stents in low and high-risk patient subsets. An epidemiological analysis of three sequential cohorts of consecutive all comers ($n=6129$). *Euro Intervention* 2009; 4: 464–474.
37. Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics. A prospective population –based study. *Am J Epidemiol* 1983;118: 489–496.
38. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G, Miano M, Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 302–308.
39. Kim YH, Park DW, Kim WJ, et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3: 612–623.
40. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1093–1100.
41. Sarno G, Garg S, Onuma Y, et al. Impact of completeness of revascularization on the five-year outcome in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft patients (from the ARTS-II study). *Am J Cardiol* 2010;106: 1369–1375.

42. Brkovic V, Dobric M, Beleslin B, Giga V, Vukcevic V, Stojkovic S et al. Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 1215–1228.
43. Mack MJ, Prince SL, Herbert M, Brown PP, Palmer G, Edgerston JR, et al. Current clinical outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(2): 496–503.
44. Aronow WS, Shamliyan T. Coronary Artery Bypass Surgery and Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Diabetes. *The American Journal of Medicine* 2017; 130(8): doi:10.1016/j.amjmed.2017.03.034
45. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(24): 2389–2397.
46. Sullivan LM, Massaro JM, D’Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The framingham study risk score functions. *Stat Med* 2004; 23(10): 1631–1660.
47. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004; 148:764–775.
48. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32(7): 1866–1873.
49. Komatsu T, Yaguchi I, Komatsu S, Nakahara S, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I. Impact of Insulin Resistance on Neointimal Tissue Proliferation after 2nd-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Tex Heart Inst J* 2015; 42(4): 327-332.

50. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118(5): 344 – 349.
51. Polavarapu A, Polavarapu RS, Prajapati J, Raheem A, Thakkar K, Kothari S, Thakkar A. Favorable Outcomes after Implantation of Biodegradable Polymer Coated Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic Population: Results from INDOLIMUS-G Diabetic Registry. *Int J Vasc Med* 2015; 2015:265670. doi: 10.1155/2015/265670.
52. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009; 119(24): 3053 – 3061.
53. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C et al. EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2009; 95: 43–48.
54. Kim YH, Ahn JM, Park DW et al. EuroSCORE as a predictor of death and myocardial infarction after unprotected left main coronary stenting. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1567–1570.
55. Garg S, Serruys PW. Interventional cardiology: coronary angioplasty: do we need to EuroSCORE? *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 267–268.
56. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993; 118: 201–210.
57. Federspiel J, Stearns S, Van Domburg R et al. Risk-benefit trade-offs in revascularization choices. *EuroIntervention* 2011; 6(8): 936–941.
58. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018; *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S55-S64.
59. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman JM, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999–3058.

60. Pivatto FJ, de Araújo GN, Valle FH, Bergoli LCC, Machado GP, Führ B et al. Comparison of Anatomical and Clinical Scores in Predicting Outcomes in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Cardiovasc Sci* 2018; 31(1): 26–32.
61. Yadav M, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Sanidas E, Kirtane AJ, et al. Prediction of Coronary Risk by SYNTAX and Derived Scores. Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1219–1230.
62. Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, Caggegi A, Tomasello D, Cincotta G, et al. Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 731–738.
63. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, White AJ, Doctor N, Schapira J, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011; 107: 360–366.
64. Ružičić D, Dobrić M, Vuković M, Hrnčić D, Đorđević S, Ružičić M, et al. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography. *Clinical Radiology* 2017; 73(5): 454–459.
65. Ružičić D, Dobrić M, Vuković M, Hrnčić D, Đorđević S, Ružičić M, et al. Novel Assessment Tool For Coronary Artery Disease Severity During Screening Mammography. *Health Care for Women International* 2018; (in press). doi:10.1080/07399332.2018.1463226.
66. Park SJ, et al. "Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease." *New England Journal of Medicine* 2015; 372(13): 1204 – 1212.
67. Mohr FW, et al. "Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial." *The Lancet* 2013; 381(9867): 629–638.
68. Morice MC, et al. "Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass

- grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial." *Circulation* 2014; 129(23): 2388–2394.
69. Head SJ, et al. "Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data." *The Lancet* 2018; 391(10124): 939–948.
 70. Bangalore S, et al. "Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease." *New England Journal of Medicine* 2015; 372(13): 1213–1222.
 71. Bangalore S, et al. "Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease." *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2015; 8(7): e002626.
 72. Hakeem A, et al. "Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug- eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta- analysis of randomized clinical data." *Journal of the American Heart Association* 2013; 2(4): e000354.
 73. Kamalesh M, et al. "Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes." *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61(8): 808–816.
 74. Kappetein AP, et al. "Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 43(5): 1006–1 013.
 75. Kapur A, et al. "Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial." *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(5): 432–440.

76. Koskinas KC, et al. "Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: patient-level pooled analysis of 6081 patients." *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016; 9(2): e003255.
77. Neumann FJ, et al. "2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization." *European heart journal* 2018; 40(2): 87–165.
78. Luscher F, et al. "Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II." *Circulation* 2003; 108(13): 1655–1661.
79. Moreno PR, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102(18): 2180–2184.
80. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, et al. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92: 1731–1736.

BIOGRAFIJA

Dr Marija Mirković, rođena je 18.7.1965. godine u Valjevu, majka Vera, otac Radivoje. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Valjevu kao nosilac Vukove diplome. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1984/85 godine, a diplomirala 23.1.1990. godine sa srednjom ocenom u toku studija 8,57. **Specijalizaciju iz Interne medicine** upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu školske 1993/1994. godine, a završila 26.11.1997. godine sa odličnom ocenom. Magistarske poslediplomske studije iz kardiologije upisala je školske 1995/1996 godine, a usmeni magistarski ispit položila 27.2.1998. godine sa odličnom ocenom. **Magistarski rad** pod nazivom: „ **Uporedna studija ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa insulin zavisnim i insulin nezavisnim dijabetesom pomoću testa opterećenja**” odbranila je 18.1.2000. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Užu specijalizaciju iz kardiologije upisala je školske 2000/2001 godine, a usmeni ispit položila je 21.11.2002. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sa odličnom ocenom. **Rad uže specijalizacije pod nazivom: „Uticaj drugih faktora rizika na lokalizaciju akutnog infarkta miokarda kod dijabetičnih pacijenata**” odbranila je 30.6.2003 godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Završila je bazični kurs iz Eho kardiografije 1996. godine na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje kao i školu iz EHO kardiografije -Viši kurs stres ehokardiografije u periodu od 28.2.2011 do 26.3.2011 na Institutu za Kardiovaskularne bolesti Dedinje Beograd. **Doktorske studije iz oblasti kardiologije upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu školske 2011/2012.godine, a izrada doktorska teza pod naslovom „Prognoza bolesnika sa dijabetes melitusom I višesudovnom koronarnom arterijskom bolešću lečenih perkutanim koronarnim intervencijama**” je odobrena 10.7.2012.godine pod mentorstvom prof.dr Milana Nedeljkovića. Dr Mirković je autor i koautor više radova na nacionalnim i internacionalnim kongresima.

Dr Marija Mirković zaposlena je, od 1990.godine u Z.C.Valjevo, a sadašnjoj Opštoj bolnici Valjevo, odeljenju kardiologije i koronarne jedinice. Funkciju šefa Koronarne jedinice obavljala je od 2010. godine do decembra 2013.godine. Funkciju načelnika Službe za unutrašnje bolesti OB Valjevo obavlja od decembra 2013. godine.

PRILOZI

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Marija R. Mirković**

broj upisa _____

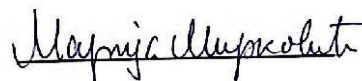
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom **PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I VIŠESUDOVNOM KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU LEČENIH PERKUTANIM KORONARNIM INTERVENCIJAMA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.03.2019.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Marija R. Mirković**

Broj upisa

Studijski program Kardiologija

Naslov rada **PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I
VIŠESUDOVNOM KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU LEČENIH
PERKUTANIM KORONARNIM INTERVENCIJAMA**

Mentor Prof.dr Milan A. Nedeljković

Potpisani **Marija R. Mirković**,

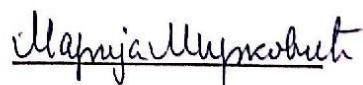
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.03.2019.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: **PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I VIŠESUDOVNOM KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU LEČENIH PERKUTANIM KORONARNIM INTERVENCIJAMA** koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

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

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 21.03.2019.

Marija Mupković