

# SPECIFIČNOSTI KORONARNE ANATOMIJE I ZASTUPLJENOST RIZIČNIH ČIMBENIKA U NEOPSTRUKTIVNOJ KORONARNOJ BOLESTI

---

**Zebić Mihić, Petra**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:151126>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Petra Zebić Mihić**

**SPECIFIČNOSTI KORONARNE ANATOMIJE I  
ZASTUPLJENOST RIZIČNIH ČIMBENIKA U  
NEOPSTRUKTIVNOJ KORONARNOJ BOLESTI**

**Doktorska disertacija**

Osijek, 2024.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Sandra Šarić, dr. med.

Komentorica rada: dr. sc. Iva Jurić, dr. med

Rad ima 114 stranica.

*Hvala mojim mentoricama na predanosti, znanju, pomoći i bezgraničnom strpljenju.*

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Koronarna cirkulacija.....	1
1.1.1. Anatomija koronarnih arterija.....	1
1.1.2. Koronarni protok.....	2
1.2. Kardiovaskularne bolesti.....	3
1.2.1. Epidemiologija.....	3
1.2.2. Čimbenici rizika.....	4
1.2.3. Psihološki čimbenici i kardiovaskularne bolesti.....	14
1.2.4. Prevencija.....	20
1.3. Koronarna bolest.....	22
1.3.1. Epidemiologija.....	24
1.3.2. Klinički oblici.....	24
1.4. Neopstruktivna koronarna bolest.....	28
1.5. Dijagnostika koronarne bolesti.....	30
1.5.1. Neinvazivna dijagnostika.....	30
1.5.2. Invazivna dijagnostika.....	34
1.6. Liječenje koronarne bolesti.....	35
1.6.1. Medikamentno liječenje.....	36
1.6.2. Revaskularizacija miokarda.....	37
2. HIPOTEZA .....	39
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
4. ISPITANICI I METODE.....	41
4.1. Ustroj studije .....	41
4.2. Ispitanici.....	41
4.3. Metode.....	43
4.3.1. Anamneza i klinički pregled.....	43
4.3.2. Laboratorijska testiranja.....	44
4.3.3. Ehokardiografsko ispitivanje.....	44
4.3.4. Koronarografija.....	47
4.3.5. Mjerenje tortuoziteta.....	49
4.3.6. Psihološki upitnik.....	50
4.4. Statistička obrada podataka.....	50

5. REZULTATI.....	52
6. RASPRAVA.....	66
7. ZAKLJUČAK .....	76
8. SAŽETAK.....	77
9. SUMMARY .....	79
10. LITERATURA.....	81
11. ŽIVOTOPIS .....	112

## **POPIS KRATICA**

**AKS** – akutni koronarni sindrom

**ANOCA** – angina s neopstruktivnim koronarnim arterijama (eng. angina with non-obstructive coronary arteries)

**BMI** – indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

**CAD** – koronarna bolest (eng. coronary artery disease)

**LCX** – cirkumfleksna arterija (eng. left circumflex artery)

**EKG** – elektrokardiogram

**ESC** – Europsko kardiološko društvo (eng. ESC – European Society of Cardiology)

**HDL** – lipoprotein visoke gustoće

**INOCA** – ishemija miokarda s neopstruktivnim koronarnim arterijama (eng. ischemia with non obstructive coronary arteries)

**KKS** – kronični koronarni sindrom

**KVB** – kardiovaskularna bolest

**LAD** – lijeva koronarna arterija (eng. left circumflex artery)

**LDL** – lipoprotein niske gustoće

**LM** – deblo lijeve koronarne arterije (eng. left main coronary)

**MINOCA** – infarkt miokarda s neopstruktivnim koronarnim arterijama (eng. myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)

**NOCAD** – neopstruktivna koronarna bolest (eng. non-obstructive coronary artery disease)

**OCAD** – opstruktivna koronarna bolest (eng. obstructive coronary artery disease)

**PCI** – perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention)

**PDA** – posteriorna silazna arterija (eng. posterior descending artery)

**PET** – pozitronska emisijska tomografija (eng. positron emission tomography)

**RCA** – desna koronarna arterija (eng. right coronary artery)

**SPECT** – jednofotonska emisijska kompjuterska tomografija (eng. Single Photon Emission Computed Tomography)



## **POPIS TABLICA**

Tablica 5.1. Osnovne karakteristike svih ispitanika te po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Tablica 5.2. Lipidni profil po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Tablica 5.3. Vrijednosti homocisteina po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Tablica 5.4. Rezultati psihološke procjene po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Tablica 5.5. Tortuozitet koronarnih arterija po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti te raspodjela područja ishemije kod neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Tablica 5.6. Prisutnost tortuoznih koronarnih arterija po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Tablica 5.7. Povezanost rizičnih čimbenika za koronarnu bolest i tortuoziteta koronarnih arterija.

Tablica 5.8. Tip opskrbe koronarnih arterija po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

## POPIS SLIKA

Slika 1.1. Prikaz čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti.

Slika 4.1. Prikaz elektrokardiografskih odvoda prema pridruženoj koronarnoj arteriji.

Slika 4.2. Prikaz segmenata miokarda prema pridruženoj koronarnoj arteriji.

Slika 4.3. Koronarografski prikaz netortuozne (a) i tortuozne (b) LAD.

Slika 4.4. Koronarografski prikaz netortuozne (a) i tortuozne (b) CX.

Slika 4.5. Koronarografski prikaz netortuozne (a) i tortuozne (b) RCA.

Slika 4.6. Prikaz mjerenja tortuoziteta metodom mjerenja kuteva na koronarogramu.

Slika 4.7. Izračun indeksa tortuoziteta.

Slika 4.8. Prikaz mjerenja tortuoziteta metodom izračuna indeksa tortuoziteta na koronarogramu.

Slika 5.1. Lipidni profil po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Slika 5.2. Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju anksioznosti.

Slika 5.3. Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju depresivnosti.

Slika 5.4. Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju stresa.

Slika 5.4. Zastupljenost područja ishemije u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti.

Slika 5.5. Povezanost između prisutnosti tortuoziteta utvrđenih metodom mjerenja kuteva i indeksa tortuoziteta za LCX, LAD i RCA.

Slika 5.6. Grafički prikaz povezanosti indeksa tortuoziteta koronarnih arterija s područjima ishemije miokarda.

Slika 5.7. Grafički prikaz povezanosti indeksa tortuoziteta koronarnih arterija sa spolom i hipertenzijom.

Slika 5.8. Raspodjela pojedinih tipova opskrbe koronarnih arterija prema podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Slika 5.9. Grafički prikaz rezultata multivarijatne logističke regresije za neopstruktivnu koronarnu bolest.

## 1. UVOD

### 1.1. Koronarna cirkulacija

#### 1.1.1. Anatomija koronarnih arterija

Koronarnu anatomiju odnosno koronarni krvotok čine dvije glavne koronarne arterije - lijeva i desna koronarna arterija i njihovi ogranci, koje su smještene na epikardijalnoj površini srca okružene epikardijalnim masnim tkivom (1). One polaze iz odgovarajućeg Valsalvinog sinusa u korijenu aorte, neposredno iznad aortnog ušća tj. pripoja semilunarnih listića aortne valvule.

Lijeva koronarna arterija polazi iz lijevog prednjeg koronarnog sinusa, između lijevog atrija i glavne plućne arterije. Početni dio naziva se deblo lijeve koronarne arterije (LM, eng. left main coronary) te predstavlja kratku granu koja se ubrzo dijeli na lijevu prednju silaznu arteriju (LAD, engl. left anterior descending) i cirkumfleksnu arteriju (LCX, engl. left circumflex artery) (2). U dvije trećine ljudi LM se ispod lijeve aurikule dijeli na LAD i LCX. LM je dužine 0,5 - 2 cm, no može biti i duže ili čak biti odsutno (3). LAD se nalazi na prednjoj stijenci srca, obično prolazi kroz prednju interventrikulsku brazdu, pruža se do apeksa te zavijajući oko njega prelazi na stražnju stijenku srca. Dužine je 10 – 13 cm, a anatomski ju možemo podijeliti na proksimalni, srednji i distalni segment. U svom tijeku grana se na 2 - 6 dijagonalnih i 3 - 5 septalnih ogranaka, daje ogranke i za desni ventrikul te u konačnici u svom cijelom tijeku opskrbljuje cijelu prednju i dio lateralne stijenke lijevog ventrikula, prednje 2/3 mišićnog dijela interventrikularnog septuma te često i atrioventrikulski čvor. LCX se nalazi u lijevoj atrioventrikularnoj brazdi, u većini slučajeva je kraća od LAD, najčešće 5 – 8 cm dužine. Njezini ogranci su klasificirani kao tupe marginalne grane (OM, engl. obtuse marginal) i to od proksimalne prema distalnoj kao OM1, OM2, OM3 itd. Glavni ogranak joj je lijeva marginalna arterija. U 10 – 15 % slučajeva daje posteriornu silaznu arteriju (PDA, eng. posterior descending artery). Glavnim tokom i marginalnim ogrančima opskrbljuje većinu lijevog atrija, stražnje i lateralne zidove lijevog ventrikula i dio prednjeg papilarnog mišića, a u 40 – 50 % populacije opskrbljuje i sinus-atrijski čvor. Desna koronarna arterija (RCA, eng. RCA right coronary artery) polazi iz desnog koronarnog sinusa, u koronarnom žlijebu usmjerena je desno i spušta se po stražnjoj i desnoj stijenci prema apeksu srca. U većini slučajeva dužine je 12 – 15 cm, a možemo ju podijeliti na proksimalni, srednji i distalni segment. U svom toku daje konusnu granu, koja u većine bolesnika polazi od samog ušća arterije, no u nekih ljudi postoji i kao odvojena arterija od desne koronarne arterije, zatim daje granu za AV čvor, granu za SA čvor i

desnu marginalnu granu. Prolazeći kroz stražnji interventrikularni žlijeb grana se na posterolateralnu granu (PLA, eng. posterolateral artery) i posterodescendentnu granu (PDA, eng. posterior descending artery) koje opskrbljuju dio stražnje stijenke i inferiornu stijenku lijevog ventrikula, a uz to PDA daje ogranke i za stražnji dio mišićnog dijela interventrikularnog septuma te katkad i poseban ogranak za atrioventrikulski čvor (4 - 6).

Koronarna dominacija je pojam kojim označavamo koja koronarna arterija daje ogranak za PDA. PDA prolazi duž stražnje interventrikularne brazde te duž posterolateralne grane. U 70 – 80 % populacije nalazimo desnu dominaciju u kojoj PDA polazi od RCA. Kod lijeve dominacije PDA je završni dio LCX što nalazimo kod 5 – 10 % ljudi. U 10 – 20 % slučajeva PDA može imati ishodište i u RCA i u LCX te tada govorimo o koronarnoj kodominaciji (7).

### 1.1.2. Koronarni protok

Normalna koronarna cirkulacija je preduvjet za uredan i nesmetan rad miokarda. Zadatak koronarne cirkulacije je opskrba cijelog srca, prvenstveno miokarda, kisikom i hranjivim tvarima koji su nužni za uredno funkcioniranje srca koje je pak odgovorno za stvaranje tlaka i cirkulaciju te omogućuje cijelom organizmu dopremu kisika i hranjivih tvari. Srce je vrlo metabolički aktivno i ima najveću potrošnju kisika po masi od svih organa ( $\sim 50 - 100 \mu\text{L O}_2/\text{min/g}$ ), samostalno je odgovorno za isporuku krvi u miokard tj. za koronarnu cirkulaciju koja predstavlja približno 5 % ukupnog minutnog volumena srca. Koronarni protok krvi usko je prilagođen potrebama miokarda za kisikom te je adekvatan protok krvi kroz koronarne arterije ključan za održavanje integriteta tkiva miokarda i sprječavanje razvoja ishemije. Ovisno o srčanoj frekvenciji, kontraktilnosti i tlaku, potrebe miokarda za kisikom mogu se povećavati. Većina ovih zahtjeva regulira se povećanjem koronarnog protoka. Regulacija koronarnog protoka krvi prilično je složena i ostvaruje se kroz više mehanizama koji uključuju ekstravaskularne kompresijske sile (tlak tkiva), koronarni perfuzijski tlak, metaboličke, endotelne i neurohumoralne čimbenike. Specifičnosti usklađivanja metabolizma i perfuzije jedinstvene su u koronarnoj cirkulaciji zbog kontinuiranog pumpanja i velikog radnog opterećenja srca. Koronarna cirkulacija posjeduje visok stupanj autoregulacije protoka tlaka, stoga se protok krvi održava relativno konstantnim u širokom rasponu perfuzijskih tlakova od približno 60 do 120 mmHg. Zbog ograničenog anaerobnog kapaciteta srca, koronarni vaskularni otpor kontinuirano se regulira kako bi se dostavile dovoljne količine kisika da bi se zadovoljile bilo kakve promjene u zahtjevima okolnog tkiva miokarda. Isporuca kisika i

ravnoteža između ponude i potražnje kisika kritične su odrednice normalne funkcije srca. Ovo je vidljivo u ispitivanju koronarnih odgovora na razne fiziološke poremećaje uključujući promjene u metabolizmu, perfuzijskom tlaku, sadržaju kisika u arterijama i/ili prolaznu okluziju koronarne arterije. Zbog visoke osnovne potrošnje kisika u miokardu, povećano izdvajanje kisika osigurava samo ograničen puferski kapacitet. Većina ovih zahtjeva mora se zadovoljiti povećanim koronarnim protokom čiji su mehanizmi samo djelomično shvaćeni. Smatra se da su nizvodni metaboliti potrošnje kisika, poput ugljičnog dioksida, primarna odrednica koronarnog protoka u fiziološkim uvjetima mirovanja. Lokalizirana hipoksija i procesi otpuštanja vazodilatacijskih tvari sudjeluju u procesima vazodilatacije koronarnih arterija tijekom različitih fizioloških i patofizioloških stanja neusklađene ponude i potražnje kisika. Opsežna istraživanja u proteklih 50 godina posebno su se usredotočila na razjašnjavanje mehanizama odgovornih za regulaciju koronarnog vaskularnog otpora kao odgovor na različite (pato)fiziološke podražaje kao što su perfuzijski tlak, metabolizam, hipoksemija, anemija i ishemija miokarda. Poznavanje regulacije koronarnog protoka u zdravlju i bolesti neophodno je za pravilno razumijevanje patofiziološke osnove i liječenja mnogih kardiovaskularnih poremećaja (8 - 11).

## **1.1. Kardiovaskularne bolesti**

### **1.2.1. Epidemiologija**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su globalni javnozdravstveni problem, a unatoč napretku u njihovom prepoznavanju i liječenju zadnjih desetljeća, one su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu (12). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, više od pola milijarde ljudi u svijetu boluje od KVB što je uzrokovalo 20,5 milijuna smrtnih slučajeva u 2021. godini i čini gotovo trećinu svih smrtnih slučajeva na globalnoj razini te ukupni porast mortaliteta na procijenjenih 121 milijun smrti od KVB (13).

Također, pokazalo se da je koronarna bolest (CAD, eng. coronary artery disease) vodeći uzrok smrti i drugi uzrok onesposobljenosti. U skupini KVB najveću prevalenciju ima CAD čija incidencija ima rastući trend koji je posljedica porasta rizičnih čimbenika uslijed suvremenog stila života i starenja stanovništva (14).

### 1.2.2. Čimbenici rizika

CAD predstavlja veliki teret kako za bolesnike, tako i za zdravstveni sustav. Više od 70 % populacije ima višestruke čimbenike rizika za CAD, dok samo 2 – 7 % opće populacije nema čimbenike rizika (14). Pojam „čimbenik rizika“ opisuje sve one karakteristike koje se nalaze kod zdravih osoba koje su neovisno povezane s kasnijim razvojem KVB (15).

Čimbenici rizika za KVB svrstavaju se u dvije skupine – nepromjenjivi čimbenici rizika, odnosno oni na koje ne možemo utjecati i promjenjivi čimbenici rizika, odnosno oni koje potencijalno možemo promijeniti (Slika 1.1.). Istovremeno postojanje više čimbenika rizika i njihova interakcija povećava vjerojatnost razvoja KVB.



Slika 1.1. Prikaz čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti (izvor: izradio autor disertacije).

#### Nepromjenjivi čimbenici rizika

Nepromjenjivi čimbenici rizika su: dob, spol, rasa i obiteljska anamneza tj. obiteljsko nasljeđe. Osobe muškog spola imaju veći rizik za nastanak KVB u odnosu na žene. No, to ne možemo potpuno generalizirati jer je dokazano da je učestalost KVB viša u muškaraca nego u žena iste dobi tj. razlika je izraženija u mlađoj dobi i tijekom godina ta se razlika postupno smanjuje. Generalno gledano možemo reći da se kod žena u prosjeku 10 godina kasnije javljaju

KVB u usporedbi s muškarcima (16). To se djelomično može objasniti zaštitnim učincima spolnih hormona. Za razliku od androgena za koje se vjeruje da imaju potencijalno štetan učinak na kardiovaskularni rizik i potiču progresiju ateroskleroze, estrogeni se smatraju zaštitnim faktorom. U provedenim istraživanjima visoke razine androgena i niske razine estrogena u plazmi bile su povezane s povećanim rizikom za nastajanje KVB kod muškaraca i kod žena u postmenopauzi (17). S druge strane, kod osoba ženskog spola s dokazanom CAD zabilježena je veća vjerojatnost pogoršanja bolesti i lošiji ishod (18). Rizik od razvoja KVB raste s dobi, a uključuje dob veću od 45 godina kod muškaraca i veću od 55 godina kod žena. Starija dob podrazumijeva brojne funkcionalne promjene srca, poput sistoličke i dijastoličke disfunkcije, poremećaja provodnog sustava srca što u konačnici dovodi do porasta incidencije KVB u starijoj populaciji (19).

Obiteljska anamneza tj. nasljedna sklonost također je čimbenik rizika. Osobe čiji je otac ili brat obolio ili umro prije 55. godine života ili čija je majka ili sestra oboljela ili umrla prije 65. godine života od KVB te također u slučajevima kada je KVB kao što je CAD dijagnosticirana prije 55. godine kod oca ili brata i kod majke ili sestre kod koje je dijagnoza dijagnosticirana prije 65. godine, izloženi su većem riziku za nastanak KVB (20).

Određene rase tj. etničke skupine mogu imati veću predispoziciju za razvoj KVB. Provedenim istraživanjima pokazalo se da crnci, hispanoamerikanci i ljudi s područja jugoistočne Azije imaju povećan rizik za oboljevanje i smrtnost od KVB. Ljudi iste rase dijele mnoge iste gene, zbog čega su obiteljska povijest i etnička pripadnost tako blisko povezane. Ljudi sličnog podrijetla mogu prenijeti slične mutacije u svojim genima. Genetske varijacije, kao i kulturni i okolišni čimbenici, doprinose tim razlikama (21, 22). Postojanje KVB u obitelji mijenja rizik od KVB ovisno o broju i dobi pogođenih srodnika u prvom koljenu. Mnogi kardiovaskularni poremećaji mogu biti nasljedni, uključujući aritmije, kardiomiopatije, hiperkolesterolemiju i bolesti aorte. Treba spomenuti i nasljedne aritmogene bolesti u koje ubrajamo sindrom dugog i kratkog QT intervala, Brugada sindrom, kateholaminergičnu polimorfnu ventrikulsku tahikardiju, zatim sitosterolemiju, Marfanov sindrom te genetske strukturne bolesti srca kao što su hipertrofijska kardiomiopatija, dilatativna kardiomiopatija i aritmogena kardiomiopatija desne klijetke (23). Među nekoliko rijetkih genetskih bolesti povezanih s povećanim rizikom od KVB, izrazito je važno spomenuti nasljedne poremećaje lipida. Obiteljska hiperkolesterolemija, uzrokovana genetskom mutacijom u receptoru lipoproteina niske gustoće (LDL) ili njegovom povezanom genu, jedna je od najvažnijih bolesti u ovom kontekstu (24). Također, osobe koje imaju mutaciju u lipoprotein lipazi ili štetne

mutacije u apolipoproteinu A5 što rezultira povećanim razinama triglicerida, imaju veći rizik za nastanak KVB. Važno je napomenuti da postoji jaka uzročna povezanost između varijante DNK i ishoda što je rezultiralo razvojem novih farmakoloških terapija usmjerenih na smanjenje KVB. Detaljnim istraživanjem povezanosti između ljudskog genoma i KVB možemo identificirati visokorizične osobe u ranoj fazi života, odrediti metode precizne medicine na temelju njihovih uzroka i otkriti nove terapijske pristupe (25, 26).

### **Promjenjivi čimbenici rizika**

Najznačajniji čimbenici rizika na koje možemo utjecati su: prekomjerna tjelesna masa, nepravilna prehrana, manjak tjelesne aktivnosti, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje i stres. U ovu skupinu se može svrstati i homocistein, čimbenik rizika koji se u novije vrijeme sve češće povezuje s razvojem CAD.

### **Pretilost**

Jedan od vodećih globalnih javnozdravstvenih problema današnjice je pretilost odnosno prekomjerna tjelesna težina. Pretilost je kronična, progresivna, no izlječiva multifaktorijalna, neurobihevioralna bolest, pri čemu povećanje tjelesne masnoće potiče disfunkciju masnog tkiva, što rezultira nepovoljnim metaboličkim, biomehaničkim i psihosocijalnim zdravstvenim posljedicama (27). Svakodnevno korištena mjera optimalnosti tjelesne težine je indeks tjelesne mase (BMI, engl. Body Mass Index) koji se računa kao omjer tjelesne mase izražen u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima. Vrijednosti BMI 30 i više označava se kao pretilost (28). Svjetska federacija za debljinu je 2023. godine objavila novi Svjetski atlas debljine koji predviđa kako će, prema trenutnim trendovima, 2035. godine 37 % odrasle hrvatske populacije živjeti s debljinom što je vrlo poražavajuć podatak ako znamo da se svi udjeli iznad 30 % na globalnoj razini smatraju jako visokim udjelima (29). Patogeneza pretilosti uključuje regulaciju raspodjele tj. korištenja kalorija, apetita i tjelesne aktivnosti, ali ima složene interakcije s dostupnošću sustava zdravstvene skrbi, ulogom socio-ekonomskog statusa i temeljnim nasljednim i okolišnim čimbenicima (30). Najčešći uzroci pretilosti su prekomjerna konzumacija hrane i nedostatak fizičke aktivnosti. Utjecaj pretilosti na razvoj KVB vrlo je kompleksan iz razloga jer je uključeno više složenih patofizioloških mehanizama koji se međusobno isprepliću i djeluju. Učinak pretilosti na srce može se ostvariti djelovanjem



metaboličkih čimbenika u koje ubrajamo: inzulinsku rezistenciju, endotelnu disfunkciju, makrovaskularnu bolest i lipotoksični efekt. Zatim djelovanjem hemodinamskih čimbenika putem renin-angiotenzin aldosteronskog sustava, aktivacijom simpatikusa, opstruktivnom apnejom u snu, poremećajima sna, volumnim opterećenjem srca, hipertenzijom. Djelovanje pretilosti na srce može se ostvariti i putem procesa oksidativnog stresa, upalnog odgovora, adipokinskog efekta te protrombotskog učinka (31). Pretilost dovodi do strukturnih i funkcionalnih promjena u srcu kao što su hipertrofija lijeve klijetke, povećanje lijevog atrija, oštećenje sistoličke i diastoličke funkcije lijevog ventrikula što može dovesti do zatajenja srca. Razvoju CAD debljina pridonosi svojim izravnim učinkom na srce, endotelnom disfunkcijom i hemodinamskim promjenama, kao i neizravnim učinkom preko čimbenika metaboličkog sindroma (32). Treba spomenuti da iako je široko prihvaćeno da pretilost povećava rizik od razvoja KVB, sve veći broj nedavnih izvješća dokumentira statistički značajnu korist u preživljavanju i boljim ishodima pretilih bolesnika nakon što im se dijagnosticira KVB (33). Pretilost ima nepovoljan utjecaj na brojne organske sustave te se smatra rizičnim čimbenikom za razvoj KVB, šećerne bolesti, depresije, anksioznosti, malignih bolesti, koji su neki od vodećih uzroka prerane smrti koja se može spriječiti (34).

### **Tjelesna aktivnost i prehrana**

Nepravilna prehrana i tjelesna neaktivnosti osnovni su uzroci nastanka pretilosti, no djeluju i kao samostalni rizični čimbenici za razvoj KVB na koje možemo utjecati. Tjelesnu aktivnost možemo definirati kao svaki oblik kretanja kod kojeg kontrakcija skeletnih mišića dovodi do povećanja potrošnje energije (35). Tjelesna neaktivnost definira se kao manje od 150 minuta umjerene ili manje od 75 minuta intenzivne tjelesne aktivnosti tjedno što povećava rizik za nastanak KVB, šećerne bolesti, pretilosti, osteoporoze i nekih vrsta tumora (karcinom dojke, karcinom kolona), a povezana je i s lošijim mentalnim zdravljem i lošijom kvalitetom života (36). Tjelesno aktivne osobe imaju manji rizik od razvoja KVB i cerebrovaskularnih bolesti tako što tjelesna aktivnost povoljno modificira rizične čimbenike kao što su arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, rezistencija na inzulin, prekomjerna tjelesna težina, kao i djelovanjem na psihogeni stres. Naglasak javnozdravstvenih mjera je na povećanju tjelesne aktivnosti ili na treningu aerobnih vježbi za povećanje razine kardiorespiratorne kondicije u općoj populaciji jer čak i mala količina tjelesne aktivnosti može smanjiti rizik od CAD i smanjiti smrtnost od svih uzroka i smrtnost od KVB. Veće razine tjelesne aktivnosti mogu ublažiti

povećani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod pretilih odraslih osoba s i bez KVB (37). Intervencije u načinu života koje kombiniraju povećanu tjelesnu aktivnost i dijetu s ograničenim unosom kalorija predložene su u populaciji s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilom populacijom te pokazuju povoljne učinke na smanjenje razvoja čimbenika rizika, kao što su smanjena inzulinska rezistencija, krvni tlak, upalni markeri i poboljšani lipidni profili (38). Značajan čimbenik rizika za razvoj KVB je nezdrava prehrana, koja je također usko povezana i s drugim čimbenicima rizika od KVB, kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i pretilost. Stoga je poticanje pridržavanja zdrave prehrane važno za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od KVB te čak i male ciljane zdrave promjene u prehrani imaju velik potencijal za poboljšanje kardiovaskularnog zdravlja (39). Primarne komponente nutricionističkog probira i medicinske nutricionističke terapije za prevenciju KVB uključuju: kvalitativni sastav, energetska sadržaj i vrijeme konzumiranja hrane. Plan zdrave prehrane najbolje je izraditi korištenjem dokazano utemeljenih prehrambenih obrazaca i zajedničkog donošenja odluka između kliničara i bolesnika. Proces planiranja uključuju socijalno podrijetlo, kulturološku primjenjivost, cijenu, dostupnost i naglašavanje važnosti prehrambenih ciljeva što je određeno bolesnikovim zdravstvenim statusom i prisutnošću metaboličkih bolesti i kardiometaboličkih rizičnih čimbenika (npr. visoka razina šećera u krvi, povišen krvni tlak, dislipidemija) (40).

## **Pušenje**

Pušenje je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj KVB što je potvrđeno brojim prospektivnim kohortnim studijama kojima su se prikupili snažni epidemiološki dokazi za uzročnu vezu između pušenja duhana i KVB i smrtnosti (41). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije duhan ubije do polovicu svojih korisnika koji ne prestanu pušiti, što je više od 8 milijuna ljudi svake godine, uključujući procijenjenih 1,3 milijuna nepušača koji su izloženi pasivnom pušenju (42). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo temeljnih na istraživanju koje je provedeno 2019. godine u sklopu Europske zdravstvene ankete, u Hrvatskoj 22,1 % odraslih stanovnika su svakodnevni pušači, od čega 25,6 % muškaraca i 19,5 % žena. Povremeno puši 3,6 % stanovnika, dok 74,3 % stanovnika ne puši (43). Pušenje cigareta nije samo rizični čimbenik za kronične KVB, već potiče i nastanak akutnih aterotrombotičkih događaja kao što su moždani udar ili infarkt miokarda te utječe na toleranciju glukoze i razine HDL kolesterola. Uloga upale u nezaraznim bolestima važan je

problem, a pušenje izaziva proupalno stanje (44). Cigaretni dim sastoji se od plinova, tekućine i čvrstih čestica koji sadrže preko 7000 različitih otrovnih, mutagenih i kancerogenih kemijskih spojeva (45). Ove tvari povećavaju srčanu frekvenciju i kontraktilnost, uzrokuju upalu, oštećuju endotel, povećavaju krvni tlak, pospješuju proces ateroskleroze, uzrokuju stvaranje tromba i snižavaju razinu kolesterola lipoproteina visoke gustoće u krvi, a sve se to povezuje s razvojem KVB. Pušenje povećava rizik od razvoja malignih bolesti, plućnih bolesti kao što su astma i kronična opstruktivna plućna bolest, može utjecati na reproduktivni sustav, što može dovesti do fetalne smrti, mrtvorođene djece i problema s trudnoćom (46). Pušenje ima štetan utjecaj na gotovo svaki organ u tijelu što također povećava rizik od bolesti i smanjuje cjelokupno zdravlje pušača stoga je prestanak pušenja ključan faktor u smanjenu ukupnog mortaliteta, morbiditeta i poboljšanja kvalitete života.

### **Arterijska hipertenzija**

Procjenjuje se da 1,28 milijardi odraslih osoba u dobi od 30 do 79 godina diljem svijeta ima arterijsku hipertenziju od čega 46 % odraslih osoba s hipertenzijom nije svjesno svoje bolesti. Hipertenzija je glavni uzrok prerane smrti diljem svijeta stoga je jedan od globalnih ciljeva smanjiti prevalenciju hipertenzije za 33 % između 2010. i 2030. godine (47). 40 % bolesnika s hipertenzijom uzima antihipertenzivnu terapiju, a samo jedna trećina tih ljudi je zadovoljavajuće liječena što uzrokuje i povećava rizik od KVB, moždanog udara i bubrežnih bolesti (48). Velike kohortne studije pokazale su da je visok krvni tlak važan čimbenik rizika za razvoj koronarne bolesti, zatajenja srca, fibrilacije atrijske, kronične bolesti bubrega, bolesti srčanih zalistaka, bolesti aorte, moždani udar i demenciju (49). Izloženost organizma povišenim vrijednostima krvnog tlaka dovodi do disfunkcije endotela i uzrokuje oksidativni stres u stijenci arterije, posljedično dolazi do upalnog odgovora što dovodi i do procesa ateroskleroze što povećava rizik od CAD i periferne arterijske bolesti. Hipertenzija povećava tlačno opterećenje srca izazivajući strukturne i funkcionalne promjene u miokardu, prevenstveno hipertrofiju miokarda lijeve klijetke što u konačnici izravno i neizravno uzrokuje sistoličko i/ili dijastoličko zatajenje srca, poremećaje provodnog sustava, posebno fibrilaciju atrijsku i povećani rizik od razvoja CAD (50). Meta-analize randomiziranih kontroliranih studija pokazale su da je smanjenje sistoličkog krvnog tlaka od 10 mmHg povezano sa smanjenjem rizika od CAD za 15 % - 20 % i smanjenjem rizika od moždanog udara za 25 % - 30 %. Kao takvo, snižavanje krvnog tlaka jedna je od najučinkovitijih strategija za smanjenje tereta KVB (51). Mali dio populacije

s hipertenzijom ima izolirano povišenje krvnog tlaka, dok većina ljudi ima dodatne čimbenike kardiovaskularnog rizika. Kombinacija hipertenzije i drugih rizičnih čimbenika može međusobno pojačati štetno djelovanje na organizam što rezultira većim ukupnim kardiovaskularnim rizikom koji premašuje zbroj njegovih pojedinačnih komponenti. Stoga je od iznimne važnosti sveobuhvatan pristup bolesniku, prevencija i podizanje svijesti o rizičnim čimbenicima i mogućim posljedicama za zdravlje (52).

## **Dislipidemija**

Dislipidemija je poremećaj koji karakteriziraju povišene razine ukupnog kolesterola i/ili triglicerida ili snižene razine lipoproteina visoke gustoće (HDL) u krvi te slijedom navedenog možemo govoriti o hiperkolesterolemiji, hipertrigliceridemiji i mješovitoj hiperlipidemiji (53). Radi se o poremećaju metabolizma koji može biti primarni, odnosno nasljedni ili može nastati zbog sekundarnog uzroka. Primarna hiperlipidemija proizlazi iz mnoštva genetskih poremećaja koje bolesnik može naslijediti rođenjem, a nastaje kao posljedica mutacije jednog ili više gena za metabolizam lipida, odnosno proteina koji prenose lipide i od njih je najučestalija obiteljska hiperkolesterolemija. Sekundarna hiperlipidemija nastaje kao posljedica djelovanja drugih čimbenika kao što su lijekovi: tiazidi, glukokortikoidi, spolni hormoni, beta-blokatori, antipsihotici, antiretrovirusni lijekovi, imunosupresivi, derivati retinoične kiseline; zatim kao posljedica drugih bolesti kao što su: šećerna bolest tipa 2, metabolički sindrom, pretilost, hipotireoza, infekcija virusom humane imunodeficijencije, sindrom policističnih jajnika, bubrežna bolest (nefrotski sindrom) i kao posljedica nezdrave prehrane što uključuje: prehranu s povećanim unosom zasićenih masti, pića i hrana s visokim udjelom šećera, punomasno mlijeko, crveno meso, alkohol i višak kalorija (54, 55). Više od tri milijuna odraslih osoba diljem Sjedinjenih Američkih Država i Europe imaju dijagnozu hiperlipidemije, a taj broj nastavlja rasti brzim tempom. Stupanj hiperlipidemije najviši je u bolesnika s preuranjenom CAD koja se javlja u muškaraca prije dobi od 55 do 60 godina i žena prije dobi od 65 godina. U prethodno navedenim okolnostima, incidencija hiperlipidemije je oko 75 – 85 %, za razliku od otprilike 40 - 48 % u kontrolnoj populaciji usporedive dobi, ali bez prisutnosti preuranjene CAD (56). Povećane razine kolesterola u krvi odražavaju prisutnost povećanog broja aterogenih lipoproteina koji se mogu zarobiti u subendotelnom prostoru, gdje se mogu podvrgnuti oksidaciji i uklanjanju od strane arterijskih makrofaga što rezultira endotelnom disfunkcijom, pjenastim stanicama, masnim prugama i stvaranjem aterosklerotskog plaka.

Progresivno povećanje aterosklerotskog plaka može dovesti do hemodinamski značajnog suženja arterije i uzrokovati infarkt miokarda i/ili moždani udar (57). Hiperlipidemija je složena bolest koja utječe na strukturu i funkciju srca i prije nego što se pojavi ateroskleroza. Studije pokazuju da se serumski lipidi mogu akumulirati u srcu, izazvati oksidativni stres i upalnu srčanu fibrozu, smanjiti autofagiju i mikrovaskularnu gustoću te promijeniti mitohondrijsku funkciju kardiomiocita, čineći miokard osjetljivim na oštećenja i dovodeći do srčane disfunkcije i elektrofizioloških promjena. Naime, snižavanje lipida u serumu moglo bi učinkovito preokrenuti ranu ventrikularnu disfunkciju i pružiti zaštitu srcu (58). Aktualne smjernice identificiraju LDL kao primarni cilj za terapiju visokog kolesterola u krvi. Prednosti terapije lijekovima za snižavanje LDL-a pokazane su u raznim kliničkim, opservacijskim i eksperimentalnim studijama, dokazano je da su dobiti smanjenja serumskog kolesterola za rizik od KVB povezane s dobi. Smanjenje serumskog kolesterola od 10 % dovodi do pada rizika od KVB od 50 % u dobi od 40 godina, 40 % u dobi od 50 godina, 30 % kod bolesnika u dobi od 60 godina, a 20 % u dobi od 70 godina. Procjenjuje se da je povećanje razine HDL-a od 1 mg/dL povezano sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika od 2 % u muškaraca i 3 % u žena stoga su lijekovi za povećanje razina HDL-a u krvi postali prihvaćena terapijska strategija za smanjenje stope incidencije KVB (24). Hiperlipidemija je obično kronični, progresivni proces koji zahtijeva promjene u načinu života i prehrani s potencijalnom potrebom za dodatnim lijekovima za snižavanje lipida. Klinički gledano, osobe s hiperlipidemijom nemaju očite znakove ili simptome, iako su u tom trenutku struktura i funkcija srca možda već oštećeni. Slijedom navedenog potrebno je razviti moćne dijagnostičke tehnike za otkrivanje ovih promjena u vrlo ranoj fazi. Postoji više skupina lijekova za liječenje povišenih razina LDL-a u koje ubrajamo: inhibitore proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (PCSK9), statine, gemkaben, bempedoičnu kiselinu i ezetimib. Svi ovi terapijski pristupi imaju cilj smanjiti razinu LDL-a, a time i kontrolu i upravljanje hiperlipidemijom. Unatoč brojnim dostupnim pristupima u liječenju hiperlipidemije, od izrazite važnosti su promjena prehrane stila života i prevencija (59).

## **Šećerna bolest**

Šećerna bolest je kronični metabolički poremećaj karakteriziran povišenim vrijednostima glukoze u plazmi koji nastaje kao posljedica poremećaja lučenja i djelovanja inzulina ili inzulinske rezistencije, a dovodi do metaboličkih poremećaja ugljikohidrata, masti

i proteina. Dugotrajna hiperglikemija često dovodi do raznih mikrovaskularnih (retinopatija, neuropatija, nefropatija) i makrovaskularnih (CAD, moždani udar, periferna arterijska bolest) komplikacija, koje su uglavnom uzrok morbiditeta i mortaliteta povezan sa šećernom bolesti (60). Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije danas u svijetu od šećerne bolesti boluje 537 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će 2045. godine broj oboljelih porasti na 700 milijuna ljudi. U Europi 1 od 11 ljudi boluje od šećerne bolesti, a 36 % odraslih ljudi imaju šećernu bolest koja im nije dijagnosticirana (61). Prema podacima CroDiab-a (Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću) 2022. godine u Republici Hrvatskoj je registrirano 388 213 osoba kojima je dijagnosticirana šećerna bolest, a procjenjuje se da je ukupan broj oboljelih preko 500 000 (62). 90 % oboljelih ima šećernu bolest tipa 2 (63). KVB s aterosklerozom u podlozi kao što su CAD, periferna arterijska bolest i moždani udar česte su među osobama sa šećernom bolesti, a njihova prevalencija raste s pogoršanjem statusa glukoze zbog većeg rizika od ubrzane ateroskleroze i drugih izravnih lipotoksičnih i glukotoksičnih učinaka. Popratni čimbenici rizika poput pušenja, arterijske hipertenzije, pretilosti i dislipidemije dodatno povećavaju vjerojatnost nastanka ovih komplikacija (64).

Ateroskleroza može biti uzrokovana šećernom bolešću odnosno povišenom razinom glukoze u plazmi na izravan i neizravan način. Izravni štetni učinci hiperglikemije su: endotelna disfunkcija, oksidativni stres, pojačana sistemska upala, aktivacija receptora naprednih glikoziliranih krajnjih produkata, povećana oksidacija LDL-a i disfunkcija endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS). Neizravni štetni učinci povišene razine glukoze uključuju hiperaktivnost trombocita. Inzulinska rezistencija može utjecati na povećanje koncentracije neesterificiranih slobodnih masnih kiselina i pogoršati dislipidemiju (65). 32,2 % bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 obolijeva od KVB što predstavlja vodeći uzrok smrtnosti od kojih su najzastupljeniji CAD i moždani udar (66). Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 imaju dvostruko veći rizik od smrti i deset puta veći broj hospitalizacija zbog CAD (67). Dokazano je da i kod bolesnika sa šećernom bolesti kod kojih nije dijagnosticirana KVB, njih 75 % je imalo koronarnu aterosklerozu visokog stupnja, što dokazuje da se u osoba sa šećernom bolesti aterosklerotski proces razvija brže, ranije i više (68). Nijema ishemija miokarda je 10 – 20 % češća u bolesnika sa šećernom bolesti u odnosu na one bez šećerne bolesti, a jedan od čimbenika koji na to utječe je i dijabetička neuropatija. Takvi bolesnici su često asimptomatski i dijagnosticiraju se u kasnijim fazama kad već dođe do progresije bolesti što pridonosi višim stopama infarkta miokarda i višim stopama mortaliteta i morbiditeta uzrokovanih infarktomiokarda. Tome u prilogu govore neke angiografske studije u kojima je kod bolesnika sa

šećernom bolesti CAD obično bila već u uznapredovaloj fazi u vrijeme postavljanja dijagnoze (69). Unatoč trendu smanjenja ukupne smrtnosti od KVB, incidencija i stopa mortaliteta od šećerne bolesti tipa 2 i dalje raste iz godine u godinu, a s rastom stanovništva i starenjem, ukupan broj smrtnih slučajeva povezanih s KVB i šećernom bolesti tipa 2 u cijelom svijetu se povećao (70). Napredovanjem medicine i razvojem lijekova dostupne su nam višestruke farmakološke opcije koje dovode do uspješnog liječenja šećerne bolesti. No, čak i ako su razine glukoze pod kontrolom, ovi bolesnici imaju povećan rizik od razvoja KVB jer oni u anamnezi imaju i druga stanja odnosno čimbenike rizika za razvoj KVB kao što su hipertenzija, pušenje, hiperlipidemija, pretilost, nedostatak tjelesne aktivnosti i metabolički sindrom. Bitna i pozitivna činjenica je da djelovanjem i prevencijom na te čimbenike rizika bolesnici sa šećernom bolesti mogu izbjeći ili odgoditi razvoj KVB (20).

### **Homocistein**

Homocistein je aminokiselina koji se proizvodi u svim stanicama putem metioninskog ciklusa, a nastaje kao rezultat metabolizma aminokiselina metionina i cisteina koji se unose hranom koja sadrži proteine, a uključuje mehanizme ovisne o folnoj kiselini i o vitaminu B12. 5 – 10 % ukupne dnevne stanične proizvodnje homocisteina koja se ne metabolizira unutar stanice izvozi se u odjeljak plazme, a višak se eliminira putem bubrega. Mala količina potrebna je za staničnu stabilnost i pravilno funkcioniranje organizma. Ako nastane neravnoteža biosinteze i katabolizma homocisteina, dolazi do porasta količine homocisteina u plazmi iliti hiperhomocisteinemije. Hiperhomocisteinemija može nastati kao posljedica genetskih poremećaja enzima koji sudjeluju u metabolizmu homocisteina kao npr. mutacije N - 5,10 - metilenetetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) i cistationin -  $\beta$  - sintetaze (CBS), zbog nedostatka vitamina B12, B6 i folne kiseline (npr. uporaba alkohola ili inhibitora protonske pumpe), kod povećanog unosa hrane bogate metioninom (puretina, govedina, riba, svinjetina, tofu, mlijeko, orasi, grah, kvinoja), kao nuspojava nekih lijekova i kod oštećenja bubrežne funkcije (71). Hiperhomocisteinemija može uzrokovati poremećaje u radu različitih staničnih mehanizama kao što je prekomjerna aktivacija Toll - like 4 receptora, aktivacija N – metil – d - aspartat receptora, povećana proizvodnja reaktivnih kisikovih spojeva i poremećaj sinteze dušikovog oksida što dovodi do štetnog utjecaja na endotel krvnih žila i glatkih mišićnih stanica i posljedično promjena u arterijskoj strukturi i funkciji što uzrokuje nastanak KVB. Studijama je dokazana povezanost povišenih razina homocisteina i CAD, s tim da su najviše koncentracije

homocisteina u plazmi imali bolesnici s akutnim infarktom miokarda, zatim nešto niže razine bolesnici s nestabilnom anginom pectoris i na trećem mjestu, ali s vrijednostima homocisteina značajno višim od kontrolnih, bili su bolesnici sa stabilnom anginom pectoris. Više vrijednosti homocisteina mogu se povezati s težom kliničkom slikom KVB, a svaki porast koncentracije homocisteina u plazmi za 3  $\mu\text{mol/L}$  povećava rizik incidencije KVB za 10 %, dok porast vrijednosti homocisteina u plazmi za 5  $\mu\text{mol/L}$  povećava taj rizik za 20 % (72). Rana ateroskleroza koronarnih arterija povezana je s povišenim razinama homocisteina. Dokazana je i značajna povezanost endotelne disfunkcije koronarnih arterija i povišenih razina homocisteina koja je prisutna čak i kad su vrijednosti homocisteina u gornjim granicama normalne vrijednosti ( $> 9 \mu\text{mol/L}$ ). Stoga, veza između povišenih razina homocisteina i štetnih kardiovaskularnih događaja potencijalno može biti posredovana koronarnom endotelnom disfunkcijom, međutim, ne može se utvrditi uzročna veza, što zahtijeva daljnje istraživanje (73). Postoje istraživanja kojima se homocistein smatra neovisnim čimbenikom rizika za razvoj ateroskleroze, koje su dokazale da su kod bolesnika s CAD veće koncentracije homocisteina u odnosu na one koji ju nemaju te da homocistein utječe na endotelnu disfunkciju što ukazuje da je homocistein neovisni čimbenik rizika za razvoj KVB koji se može promijeniti prehranom i tjelovježbom. Međutim, sada je široko prihvaćeno da sami izvori hrane ne mogu dosljedno osigurati razine hranjivih tvari potrebnih za održavanje optimalnog metabolizma homocisteina te su neka istraživanja pokazala da iako je dodatak vitamina smanjio razine homocisteina, to nije imalo značajnog učinka na kardiovaskularni rizik. Ovi podaci sugeriraju da je homocistein marker, a ne uzrok KVB stoga ovo polje definitivno treba više istraživanja dok ne bude dostupan konačan dokaz koji bi odbacio bilo kakvu sjenu sumnje u vezi s korelacijom između homocisteina i KVB (74).

### **1.2.3. Psihološki čimbenici i kardiovaskularne bolesti**

Većina studija o čimbenicima rizika za razvoj CAD usmjerena je pretežito na biološke čimbenike rizika i stil života, no ipak postoji velik broj dokaza da i psihološki čimbenici imaju vrlo važnu ulogu u etiologiji, razvoju, trajanju i ishodu KVB. Najvažniji i najzastupljeniji među tim psihološkim čimbenicima su depresija, anksioznost i stres. Tjelesno i mentalno zdravlje su u kontinuiranoj interakciji, tjelesna stanja mogu utjecati na način mišljenja i djelovanja, a psihički procesi mogu djelovati na tjelesne procese. KVB u kombinaciji s psihičkim smetnjama uzrokuju brojne dodatne nepovoljne ishode, opterećenje za zdravstveni sustav i kvalitetu života



bolesnika (75). Način na koji mentalno zdravlje tj. psihički poremećaji kao što su depresija, anksioznost i stres utječu na razvoj KVB je veliko područje istraživanja, no najviše se ističu patofiziološki i bihevioralni mehanizmi. Bihevioralni mehanizmi obuhvaćaju nezdrave načine života tj. ponašanja kao što su konzumiranje alkohola, pušenje, manjak tjelesne aktivnosti, nezdrava prehrana i pretilost, nebriga za vlastito zdravlje, manjak interesa i nesudjelovanje u liječenju već ranije dijagnosticiranih kroničnih bolesti kao što su šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija u smislu nesuradljivosti u liječenju i neredovitog uzimanja terapije. U dosadašnjim istraživanjima nije definiran jedan patofiziološki mehanizam kojim psihološki čimbenici utječu na razvoj KVB već to uključuje brojne patofiziološke mehanizme kojima se potvrđuje da je funkcioniranje mentalnog sustava u velikoj mjeri povezano s radom fizioloških sustava. Patofiziološki mehanizmi koji se izdvajaju kao češći put nastanka KVB posredstvom psiholoških čimbenika su: poremećaj rada osi hipotalamus hipofiza i poremećena neurohumoralna aktivnost što se očituje posljedično povećanim lučenjem kortizola, kateholamina i glukokortikoida, promjene rada autonomnog živčanog sustava, zatim povišena aktivnost fibrinogena, poremećaji trombocita i viskoznosti krvi, pojačana aktivnost proupalnih i protrombocitnih faktora, plazmatskog dušikovog oksida (NO), endotelna disfunkcija. Treba spomenuti i da postoji zajednička genetska predispozicija za neke KVB i mentalne poremećaje (npr. polimorfizam gena za promotorsku regiju serotoninskog transportera) (76, 77). Smaardijk i sur. su u svoje dvije objavljene meta-analize potvrdili da su psihološki čimbenici povezani s razvojem neželjenih kardiovaskularnih događaja i kod bolesnika s prethodno dijagnosticiranom CAD kao i kod bolesnika bez prethodno dijagnosticirane CAD, bez značajne razlike među muškarcima i ženama (78, 79). Psihološki čimbenici osim što su bitan čimbenik rizika za razvoj KVB, utječu i na oporavak i prognozu ljudi oboljelih od KVB te su i bitan prognostički čimbenik morbiditeta i mortaliteta. Nепрепознавање i nerazumijevanje psiholoških čimbenika rizika može biti jedan od razloga zašto morbiditet i mortalitet ostaju visoki, stoga je bitno naglasiti važnost prepoznavanja simptoma i podići svijest o mentalnom zdravlju (80).

### **Anksioznost**

Anksioznost ili tjeskoba je definirana kao neugodna emocija potaknuta trenutnim događajem ili sjećanjem na prošle i iščekivanjem budućih događaja. To je osjećaj nelagode, uznemirenosti, strepnje, opće napetosti, zabrinutosti, velikog stresa, panike, straha koji nastaje kao posljedica percepcije određene prijetnje i uz to nemogućnošću nošenja s istom i rješavanja situacije. Anksioznost se razlikuje s obzirom na karakter, učestalost, intenzitet i trajanje simptoma, a može uključivati tjelesne promjene kao što su ubrzan rad srca, znojenje, drhtanje i

nedostatak daha, kognitivne i emocionalne simptome kao što su pretjerana zabrinutost, strah od gubitka kontrole i poteškoće s koncentracijom i simptome koji se mogu manifestirati i na bihevioralnim području. Cijeli spektar simptoma koji su uzrokovani anksioznosti u konačnici mogu negativno utjecati na zdravlje. Anksioznost smatramo normalnom reakcijom ako je uzrokovana realnom opasnosti i strahom, a dok ju osoba može kontrolirati. Kada se ne može definirati realan uzrok, kad je kroničnog tijeka i kada anksioznost preuzme kontrolu nad osobom, u tom slučaju govorimo o anksioznom poremećaju i tu ubrajamo: panični poremećaj, fobije, generalizirani anksiozni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj i akutni stresni poremećaj (81, 82). U posljednja tri desetljeća bilježi se porast prevalencije anksioznih poremećaja i procjenjuje se da 4,05 % svjetske populacije odnosno 301 milijun ljudi ima anksiozni poremećaj. Broj oboljelih porastao je za više od 55 % od 1990. do 2019. godine, a podaci pokazuju da je prevalencija veća u regijama s visokim prihodima i da žene imaju 1,66 puta veću vjerojatnost da će oboljeti od anksioznih poremećaja nego muškarci. Istraživanjima je zaključeno da prevalencija anksioznosti raste sa socioekonomskim razvojem, većom ovisnošću starijeg stanovništva i urbanizacijom (83). Provedenom meta analizom Roest i sur. utvrdili su da je anksioznost neovisni čimbenik rizika za incidenciju CAD i kardiovaskularnu smrtnost u inicijalno zdravih osoba, a studija također pokazuje da je anksioznost i značajan prediktor loših ishoda kod bolesnika s postojećom CAD, uključujući veće stope kardiovaskularnih događaja i smrtnosti (84). Provedena su istraživanja kod bolesnika s dijagnosticiranim paničnim poremećajem kojima se dokazalo da se ti bolesnici češće javljaju na liječnički pregled i da unatoč tome što nemaju dokazanu KVB imaju veći rizik za nepotrebno, neopravdano bolničko liječenje i veću vjerojatnost korištenja antianginalnih lijekova. Panični poremećaj i atipična bol u prsima se češće javljaju u mlađih žena, one se češće javljaju na liječnički pregled te im se više propisuju anksiolitici ili antidepresivi. Sugerira se i da kod pojedinaca s niskim rizikom od CAD bol u prsima nije bila povezana sa spolom, ali su drugi simptomi povezani s anksioznošću, uključujući titranje srca, ošamućenost, mučninu i otežano disanje, vjerojatnije više bili prijavljeni kod žena nego kod muškaraca (85). Kod žena s bolovima u prsima i dijagnosticiranom neopstruktivnom koronarnom bolesti nađena je značajna povezanost između dokazne endotelne disfunkcije koronarnih arterija i anksioznog poremećaja (86). Nabi i sur. su u svom istraživanju radno sposobne populacije oba spola dokazali da je kod žena koje nisu bolovale od KVB, a kod kojih su bili prisutni simptomi anksioznosti, osobito tjelesni simptomi povezani s anksioznosti kao što su lupanje srca bez vježbanja, nepravilan rad srca, znojenje bez vježbanja, crvenilo i trzanje mišića, povećan rizik od nastanka CAD u žena. Tom studijom sugerira se da su pojedinci u stanju procijeniti svoje

fiziološke reakcije na anksioznost i budući da je samopercepcija fizioloških odgovora važan dio obrade informacija tijekom dijagnostičke evaluacije somatskih simptoma, to daje potporu fiziološkom putu za povezanost između psiholoških čimbenika, posebno anksioznosti i CAD (87). Napadi panike povećavaju rizik od kardiovaskularnih događaja, a generalizirana anksioznost, fobična anksioznost i napadi panike mogu pogoršati tijek od ranije poznate KVB (88). Možemo zaključiti da anksioznost predviđa više kardiovaskularnih simptoma, lošiji funkcionalni status i povećanje pojave kardiovaskularnih događaja. No, zbog preklapanja i sličnih simptoma anksioznog poremećaja i CAD, može doći do neprepoznavanja i odgođenog početka liječenja određene bolesti što dovodi do lošeg ishoda. Provedene studije nisu dale zaključke u pogledu smjera i prognostičkog značaja anksioznosti stoga je potrebno posvetiti dodatnu pažnju svakom bolesniku i provesti više kliničkih ispitivanja kako bi se u potpunosti razumio odnos između anksioznosti i KVB, kao i kako bi se utvrdilo jesu li predloženi patofiziološki mehanizmi doista uzročni te pokušati definirati mehanizme s pomoću kojih pojedinačni psihološki čimbenici povećavaju kardiovaskularni rizik i posvetiti veću pozornost postupcima prevencije psiholoških čimbenika i posljedično nastanku KVB (81).

## **Depresija**

Depresija je poremećaj mentalnog zdravlja, to je poremećaj raspoloženja kojeg karakteriziraju trajni osjećaji tuge, razdražljivosti, beznađa i gubitak interesa za aktivnosti, koji mogu biti praćeni somatskim i kognitivnim promjenama poput promjena u apetitu, obrascima spavanja i fizičkim simptomima poput umora i bolova koji značajno utječu na sposobnost funkcioniranja pojedinca i na kvalitetu života. Depresija u podlozi KVB utječe na vrijednosti krvnog tlaka, srčani ritam, vazomotorni tonus, vaskularnu rezistenciju, krvnu viskoznost i plazmatski volumen. Dijagnostički statistički priručnik za mentalne poremećaje Američke psihijatrijske udruge, peto izdanje (DSM-5) klasificira depresivne poremećaje prema specifičnim simptomima na: veliki depresivni poremećaj, perzistentni depresivni poremećaj (distimija) i ostale specifične ili nespecifične depresivne poremećaje koji se dijele po etiologiji na: predmenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja i depresivni poremećaj induciran tvarima ili ovisnosti o lijekovima. Depresija je vodeći uzrok invaliditeta u cijelom svijetu i može povećati rizik od drugih fizičkih zdravstvenih problema kao što su KVB (89, 90). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije procjenjuje se da u svijetu oko 280 milijuna ljudi boluje od depresije i da se u oko 50 % slučajeva više javlja kod žena nego kod muškaraca (91). Dugogodišnjim istraživanjima dokazalo se da je depresija etiološki i prognostički čimbenik rizika za razvoj KVB.

Prognostičke studije pokazale su da je depresija povezana s dva do tri puta većom smrtnošću nakon preboljelog akutnog koronarnog sindroma i u bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom u usporedbi s takvim bolesnicima bez depresije. Osim što je depresija neovisni rizični čimbenik razvoja KVB u općoj populaciji, važan je i prognostički čimbenik u oboljelih od KVB uzimajući u obzir i mortalitet. Relativni rizik od razvoja srčane bolesti u inače zdravih ispitanika s depresijom iznosi 1,5 – 2 %, a rizik se povećava s većim intenzitetom depresije. U zdravih ispitanika s depresijom rizik od razvoja infarkta miokarda veći je 4 puta, a u ispitanika koji tuguju ili su disforični tijekom protekla dva tjedna taj je rizik povećan dva puta u odnosu na nedepresivne ljude. Također je u inače zdravih depresivnih ispitanika povećana smrtnost od CAD. Bolesnici s dijagnosticiranom depresijom u proteklih 12 mjeseci imaju 2,7 puta veći rizik od smrti u odnosu na nedepresivne ljude ili one koji su depresivnu epizodu imali prije 12 mjeseci (92 - 94). Kod bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom, bolesnici s depresijom u anamnezi imali su dvostruko veću stopu smrtnosti, veću incidenciju velikog štetnog kardiovaskularnog događaja i lošiju kvalitetu života u praćenju u razdoblju od godinu dana, u usporedbi s bolesnicima bez depresije. CAD i depresivni poremećaj dvije su važne bolesti koje predstavljaju veliku prijetnju javnom zdravlju, a dokazano je da ako se javljaju u isto vrijeme dovode do nepovoljnog međusobnog utjecaja i značajno većeg tereta za zdravlje bolesnika (95, 96). Istraživanje o mentalnom zdravlju bolesnika s infarktom miokarda s neopstruktivnom koronarnom bolesti pokazalo je da su prevalencija tjeskobe i depresije slične stopama prevalencije u bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti srca. Bolesnici s infarktom miokarda s neopstruktivnim koronarnom bolesti također su imali visoku prevalenciju prethodnih psihijatrijskih dijagnoza, posebno kada je dijagnosticiran Takotsubo sindrom i više od polovice njih je prijavilo emocionalni i/ili fizički stres unutar jednog tjedna prije prijema u bolnicu. Kod bolesnika s depresijom također su prisutne negativne bihevioralne karakteristike kao što su pušenje, nepravilna prehrana, manjak tjelesne aktivnosti, neredovito uzimanje lijekova, nesudjelovanje u liječenju, nepohađanje kardiovaskularne rehabilitacije što može dovesti do slabijeg i neoptimiziranog liječenja i lošijeg ishoda. Stoga bolesnici s infarktom miokarda s neopstruktivnom koronarnom bolesti imaju iste potrebe za programima kardiovaskularne rehabilitacije kao i bolesnici s opstruktivnom koronarnom bolesti. Tjeskoba i simptomi depresije pogoršavaju bolničke i dugoročne ishode u bolesnika s infarktom miokarda, neovisno o tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika te kod takvih bolesnika simptomi traju duže vremena (97, 98). Zbog pogrešnih percepcija gotovo 60 % ljudi s depresijom ne traži liječničku pomoć. Mnogi smatraju da stigma poremećaja mentalnog zdravlja nije prihvatljiva u društvu i da može omesti osobni i profesionalni život. Postoje dokazi

koji pokazuju da većina antidepresiva djeluje, ali individualni odgovor na liječenje može varirati. Temeljna patofiziologija velikog depresivnog poremećaja nije jasno definirana. Trenutačni dokazi upućuju na složenu interakciju između dostupnosti neurotransmitera i regulacije receptora te osjetljivosti koja je u osnovi afektivnih simptoma. Unatoč napretku u razumijevanju povezanosti depresije i KVB i dalje nisu u potpunosti definirani mehanizmi povezanosti što je izazovno za istražiti zbog složenosti i dvosmjerne prirode ovog odnosa i razlika između studija u procjeni depresije. U svrhu napredovanja u prevenciji i liječenju važno je usvojiti mjere i intervencije za dijagnosticiranje i liječenje depresije te za smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, usmjeriti se na metode zajedničkog liječenja depresije i KVB u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, vršiti probir depresije u stanovništvu te identificirati metode za poboljšanje zdravlja pojedinca (99).

## **Stres**

Stres može utjecati na razvoj KVB tijekom života, utječući na rizične čimbenike i na napredovanje ateroskleroze. Razumijevanje ovih procesa uključuje integraciju longitudinalnih epidemioloških studija i istraživanje biobiheviornalnih procesa (100). Stres je skup fizičkih ili psihičkih promjena koji nastaju kao odgovor organizma na različite vanjske ili unutarnje štetne podražaje iliti stresore koji narušavaju fiziološku ravnotežu organizma (101). Stres može dovesti do organskih poremećaja putem tri potencijalna mehanizma. Prvi je aktivacija osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda što rezultira lučenjem kortizola koji ima ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina, u regulaciji glukoneogeneze te ima imunosupresivno djelovanje. Kronični stres dovodi do neravnoteže u ovoj regulaciji što može dovesti do stvaranja aterosklerotskog plaka, hipertenzije, inzulinske rezistencije, centralne adipoznosti ili njihove kombinacije. Idući mehanizam je djelovanje stresa na autonomni živčani sustav putem aktivacije/inhibicije simpatikusa i parasimpatikusa. Kronični stres uzrokuje autonomnu disregulaciju putem kontinuirane simpatičke aktivnosti i/ili smanjene parasimpatičke aktivnosti što povećava rizik od aritmija, agregacije trombocita, akutnog koronarnog sindroma i zatajenja srca. U konačnici stres može djelovati i na ponašanje pojedinca pa tako može neizravno djelovati na način da povećava vjerojatnost prakticiranja nezdravih navika, kao što su pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, nedovoljna tjelesna aktivnost i debljanje (102 - 104). Akutni stres pogoršava funkciju endotela, povećava krutost arterija i izaziva mikrovaskularnu konstrikciju u bolesnika s dokazanom CAD (105). Stres može igrati ulogu u poticanju hiperaktivnosti glatkih mišićnih stanica u vaskulaturi kao rezultat disfunkcije autonomnog živčanog sustava, što može dovesti do oksidativnog stresa, upale i endotelne

disfunkcije (106). Također, mikrovaskularna disfunkcija koronarnih arterija povezana je s psihološkim stresom i depresijom čime se povećava rizik od razvoja KVB, a zastupljenija je u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti (107). Brojne studije su u posljednjih nekoliko desetljeća pokazale da stres nepovoljno utječe na mnoge organske sustave u tijelu, međutim posebno je zabrinjavajući njegov učinak na KVB i smrtnost (108). INTERHEART studija dokazala je da su psihosocijalni stresori povezani s povećanim rizikom za nastanak akutnog infarkta miokarda s podjednakom zastupljenošću kod žena i muškaraca u svim dobnim skupinama i geografskim područjima. Utjecaj stresa na razvoj akutnog infarkta miokarda bio je manji od utjecaja pušenja, no usporediv s hipertenzijom i abdominalnom pretilošću (109). Dokazano je da postoji veći rizik od infarkta miokarda, ishemijskog i hemoragičnog moždanog udara i aritmije u 2 sata nakon izljeva bijesa (110). Akutni kardiovaskularni događaji povećavaju rizik od kroničnog psihološkog stresa, kao što je posttraumatski poremećaj, koji zauzvrat može rezultirati ponovnim razvojem KVB (111). Za razliku od odgovora na akutni stres, povezanost kroničnog stresa s povećanim rizikom od KVB uglavnom je posljedica ubrzanja ateroskleroze kroz neprilagodbu neuroendokrinih putova uključenih u odgovor (112). Mentalni stres povezan je s povećanom potrebom miokarda za kisikom, neurohormonskom aktivacijom, endotelnom disfunkcijom, arterijskom krutošću i mikrovaskularnom vazokonstrikcijom (113). Neke smjernice preporučuju regulaciju stresa kod bolesnika s visokim rizikom od KVB, no takva praksa još nije uspostavljena kao metoda primarne prevencije u općoj populaciji. Budući da prevalencija kroničnog stresa i stresnih stanja brzo raste u modernom svijetu, identifikacija stresa kao neovisnog čimbenika rizika za KVB i razvoj novih preventivnih strategija pojavili su se kao javnozdravstveni izazovi kojima je potrebno posvetiti pozornost (114).

#### **1.2.4. Prevencija**

Rano prepoznavanje rizičnih čimbenika i provođenje mjera primarne i sekundarne prevencije važan su korak u sprječavanju nastanka i progresije KVB. Prevencija KVB definirana je kao koordinirani skup akcija, na individualnoj i populacijskoj razini, koje su usmjerene eliminaciji ili smanjivanju utjecaja na KVB i povezanih oštećenja (115). Framinghamska studija (eng. Framingham Heart Study) jedna je od prvih longitudinalnih kardiovaskularnih opservacijskih studija koje su pridonijele našem razumijevanju prirode bolesti srca, utvrđujući glavne uzročne čimbenike rizika povezane s razvojem KVB. Ta studija

identificirala nam je glavne čimbenike rizika za razvoj KVB kao što su: hipertenzija, povišen kolesterol u krvi, pušenje, pretilost, šećerna bolest i tjelesna neaktivnost, kao i druge vrijedne informacije o učincima povezanih čimbenika kao što su razine triglicerida i HDL-a u krvi, dob, spol i psihosocijalna pitanja. Ovom studijom utvrđeno je da nije samo jedan čimbenik odgovoran za razvoj KVB nego je to posljedica djelovanja višestrukih međusobno povezanih čimbenika (20, 116, 117). U prevenciji KVB bitno je što ranije prepoznati čimbenike rizika, procijeniti kardiovaskularni rizik te individualno pristupiti svakom pojedincu. Smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC, eng. European Society of Cardiology) iz 2021. godine donose 2 nova algoritma za procjenu kardiovaskularnog rizika, a to su: SCORE 2 koji procjenjuje individualni 10 - godišnji rizik za nastanak velikih kardiovaskularnih događaja i smrti kod zdravih ljudi u dobi od 40 – 69 godina koji imaju čimbenike kardiovaskularnog rizika, a koji nisu liječeni ili su stabilni posljednjih nekoliko godina te SCORE 2-OP koji uključuje stariju dobnu skupinu ljudi s navršениh 70 godina i više. Rizik za nastanak KVB podijeljen je u 4 stupnja: nizak, umjereni, visok i vrlo visok, a ovisi o broju i izraženosti čimbenika rizika, o pridruženim ranijim bolestima srca i krvnih žila, oštećenju ciljnih organa i o vrijednosti iz SCORE2 i SCORE - 2 - OP tablica (118). Kad govorimo o postupcima prevencije, razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju. Primarna prevencija je prevencija KVB prije pojave bilo kakvih kliničkih manifestacija bolesti, temelji se na promociji zdravlja i sprječavanju nastanka bolesti. Primarna prevencija procjenjuje individualizirani rizik od bolesti i otklanja ili smanjuje uzrok zdravstvenih problema za pojedinca ili u populaciji prije nego što se problem pojavio. Usmjeren je na promjenu stila života, što se u medicini najčešće odnosi na prehrambene navike, prestanak pušenje, tjelovježbu i konzumaciju alkohola. Sekundarna prevencija je prevencija ponovne bolesti nakon početnog kliničkog događaja, usmjerena je na optimizaciju čimbenika rizika i ima za cilj držati pod kontrolom postojeće KVB. (119, 120) Sekundarna prevencija se uz mjere promjene životnih navika i provođenje zdravog stila života provodi i farmakološkim liječenjem hiperlipidemije, dijabetesa, hipertenzije i ostalih pridruženih bolesti. Cilj je regulacija postojećih komorbiditeta da bi spriječili progresiju te bolesti i razvoj novih kardiovaskularnih komplikacija. Iako osobe s najvećim rizikom za razvoj KVB dobivaju najviše koristi intervencijama, većina smrti u populaciji dolazi od onih s malim rizikom, jednostavno zbog toga što ih je brojčano puno više (121). Što je veći početni kardiovaskularni rizik, učinkovitim i ranim intervencijama može se izbjeći više smrtnih slučajeva. Iako se manje pažnje posvećuje utjecaju psiholoških čimbenika rizika, s obzirom na postojeće dokaze o njihovoj važnosti u razvoju KVB, vrlo je bitno prepoznati ih te cjelovito pristupiti bolesniku imajući na umu i tjelesno i mentalno zdravlje pojedinca i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji.

Ovdje se očituje i važnost suradnje bolesnika i tima ljudi kojeg osim kardiologa čine i liječnik obiteljske medicine te po potrebi psiholog i psihijatar. U kliničkoj praksi, psihološke čimbenike rizika treba procijeniti kliničkim intervjuom ili standardiziranim upitnicima, s bolesnikom treba razgovarati o važnosti kvalitete života te primijeniti bihevioralne intervencije što će pomoći pojedincu u suočavanje s bolešću, promicanju zdravog načina života, poboljšanju kvalitete života i prognoze bolesti (88). Sve veći interes za istraživanja povezanosti mentalnog zdravlja i KVB doprinose razvoju prevencije KVB, no neophodna je daljnja edukacija i usavršavanje liječnika, a posebno kardiologa kako pregledati i motivirati pacijente za psihosocijalni tretman. Psihološki čimbenici rizika utječu na kvalitetu života, morbiditet i mortalitet bolesnika oboljelih od KVB stoga neprepoznavanje i neuspjeh rješavanja tih čimbenika može biti jedan od razloga zašto morbiditet i mortalitet ostaju visoki unatoč dobro razvijenim europskim smjernicama za prevenciju KVB. Slijedom navedenog treba uključiti psihološke intervencije u planove liječenja i prevencije KVB (122). KVB su osim za pojedinca, velik javnozdravstveni i ekonomski problem te se procjenjuje da se svake godine u Europskoj uniji na njih potroši oko 210 milijardi eura stoga je također jasna potreba efektivnih mjera prevencije kojima bi se rasteretio zdravstveni sustav (123). Prevencija KVB je zahtjevan i složen proces, zahtijeva individualizirani i integrirani pristup pojedincu naglašavajući podizanje svijesti o samoj bolesti i edukaciju ljudi, aktivnu suradnju između liječnika i bolesnika te detaljnu procjenu kardiovaskularnog rizika i postojećih bolesti pojedinca kako bi što bolje i učinkovitije pristupilo liječenju postojećih stanja i preveniralo razvoj i napredovanje KVB.

## **1.2. Koronarna bolest**

Koronarna bolest (CAD) je skup kliničkih sindroma koji nastaju zbog promjena u koronarnoj cirkulaciji i nesrazmjera između potrebe i opskrbe miokarda kisikom te uključuje sva stanja koja dovode do ishemije miokarda. To je dinamičan proces stvaranja aterosklerotskih plakova i funkcionalnih promjena koronarne cirkulacije koji može biti modificiran promjenom životnih navika, korištenjem optimalne medikamentne terapije i revaskularizacijom, što može dovesti do stabilizacije ili regresije bolesti. U svakodnevnoj kliničkoj praksi kad govorimo o CAD prvenstveno mislimo na aterosklerotsku bolest koronarnih arterija koja je ujedno i najčešći uzrok nastanka ove bolesti. Neaterosklerotski uzroci ishemije miokarda su: vazospazam koronarne arterije, poremećaj mikrocirkulacije ili disregulacija arteriola, nedostatna opskrba miokarda kisikom (npr. kod hipotenzije, anemije, krvarenja), povećana potreba miokarda za kisikom (aortna stenoza teškog stupnja, hipertrofijska kardiomiopatija,



tahiaritmije). U rjeđim slučajevima, može nastati i kao posljedica drugih bolesti koronarnih arterija kao što je arteritis koronarnih arterija u sklopu sistemskih vaskulitisa kao što su sifilis, Takayasuova bolest, Reiterov sindrom, temporalni arteritis, Kawasakijska bolest, zbog prirođenih anomalija koronarnih arterija, premošćivanjem koronarne arterije miokardom (engl. myocardial bridging), kao posljedica radioterapije (124).

Ateroskleroza je kronična, progresivna fibroproliferativna i imunoinflamatorna bolest s postupnim razvojem i nakupljanjem plakova unutar arterija što dovodi do suženja ili potpune opstrukcije arterije i uzrokuje ishemijsku miokardiju. Aterosklerotski proces započinje disfunkcijom endotela praćen nakupljanjem LDL-a i njegovom modifikacijom u intimi. Endotel predstavlja barijeru između tkiva i krvi, prepoznaje promjene u cirkulirajućoj krvi (mehanička naprezanja stijenke, promjene u koncentraciji metaboličkih čimbenika) i posreduje u prijenosu signala u druge slojeve arterijske stijenke. Ozljeda endotela može biti uzrokovana kemijskim, infektivnim, traumatskim i radijacijskim oštećenjem, odlaganjem imunoloških kompleksa u stijenku i hemodinamskim silama koje djeluju na stijenku arterije i moduliraju nekoliko fizioloških funkcija, poput regulacije homeostaze, tonusa i integriteta arterije. Kad stanice endotela izgube svoju sposobnost održavanja homeostaze, stijenke su predisponirane za vazokonstrikciju, infiltraciju lipida, adheziju leukocita, aktivaciju trombocita i oksidativni stres. U krvotoku cirkuliraju lipidi netopivi u vodi tako što se vežu za lipoproteine topive u vodi tzv. apolipoproteine. LDL u visokim koncentracijama posjeduju sposobnost prodiranja u poremećeni endotel i podliježe oksidaciji, privlači leukocite u intimu gdje dolaze makrofagi te nastaju pjenaste stanice koje s glatkim mišićnim stanicama induciraju upalni odgovor i formiraju masnu prugu. Daljnjim napredovanjem ovog procesa dolazi do rasta plaka koji se tada sastoji od jezgre lipida, ostataka i nekrotičnog tkiva prekrivenog fibroznom omotačem sastavljenim od glatkih mišićnih stanica i kolagena. Nekrotična jezgra i fibrozna kapa predstavljaju obilježje uznapredovale ateroskleroze. Plak se smatra ranjivim kada lezija pokazuje veliku nekrotičnu jezgru, tanku fibroznu kapu i pojačan upalni odgovor zbog kontinuirane izloženosti proaterogenom okruženju. Fibrozna kapa može puknuti, plakovi postati nestabilni, sadržaj plaka uključujući lipide i ostatke ulazi u krvotok čime se potiče stvaranje ugrušaka koji mogu uzrokovati djelomičan ili potpuni prekid cirkulacije. Ovisno o tipu plaka (stabilni, aktivirani, rupturirani), postojanju trombotske komponente, stupnju opstrukcije i brzini kojom se razvija opstrukcija nastaju različite kliničke manifestacije CAD (125 - 127).

CAD je kronična, progresivna bolest, ali u svakom trenutku može postati akutna, a također može i započeti kao nestabilno stanje, obično zbog akutnog aterosklerotičkog događaja uzrokovanog rupturom ili erozijom plaka. Dinamička priroda CAD rezultira različitim kliničkim prezentacijama, koje možemo podijeliti na kronični koronarni sindrom (KKS) i akutni koronarni sindrom (AKS).

### **1.2.1. Epidemiologija**

U cijelom svijetu CAD je vodeći uzrok smrtnosti od KVB kod muškaraca i žene, osim kod žena u regiji subsaharske Afrike te u oba spola u Južnoj Aziji gdje je moždani udar vodeći uzrok smrtnosti od KVB (13). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 2022. godine u Hrvatskoj je 39,1 % ljudi umrlo od KVB što iznosi 22 303 osobe, a najčešća dijagnoza u mortalitetu bila je CAD s udjelom od 12,2 %. Unazad 20 godina u Hrvatskoj se bilježi pad stope smrtnosti od KVB, no unatoč tome one su i dalje vodeći uzrok smrtnosti i pobola te uzrokuju 23 % svih prijevremenih smrti u ljudi mlađih od 65 godina (128). Kada govorimo o AKS, u razvijenim zemljama incidencija akutnog infarkta miokarda bez ST elevacije je 2 - 3 puta veća od akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom. Iako incidencija AKS ovisi o zastupljenosti čimbenika rizika i geografskom položaju s posljedično različitim klimatskim, etičkim i socioekonomskim razlikama, ona se povećava s dobi i češće se javlja kod muškaraca nego kod žena mlađih od 60 godina, iako žene predstavljaju većinu pacijenata starijih od 75 godina. AIM STEMI je češći u mlađih ljudi i muškaraca, dok su NSTEMI bolesnici stariji i imaju više komorbiditeta. Ukupna incidencija KKS u dobi između 65 i 95 godina je dvostruko veća za muškarce i trostruka za žene u odnosu na stope između 35 i 64 godine (129, 130).

### **1.3.2. Klinički oblici**

#### **Akutni koronarni sindrom**

Akutni koronarni sindrom (AKS) je skup kliničkih sindroma koji nastaju kao posljedica naglog poremećaja koronarne cirkulacije i ishemije miokarda uzrokovanih djelomičnom ili potpunom okluzijom koronarne arterije. AKS obuhvaća stanja koja uključuju bolesnike s nedavnim kliničkim promjenama u smislu pojave simptoma ili znakova karakterističnih za AKS, s ili bez promjena na 12-kanalnom elektrokardiogram-u (EKG) i s ili bez akutnog povišenja koncentracije srčanog troponina. U AKS ubrajamo: nestabilnu anginu pectoris,

infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) i infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). AKS u većini slučajeva nastaje zbog erozije ili puknuća aterosklerotskog plaka u koronarnim arterijama nakon čega dolazi do stvaranja krvnog ugruška koji može nepotpuno okludirati lumen koronarne arterije i tada govorimo o nestabilnoj angini pektoris, ako dođe do potpune, ali prolazne okluzije ili stenozе govorimo o NSTEMI ili potpune i trajne okluzije koronarne arterije radi se o STEMI. Nestabilna angina je definirana kao ishemija miokarda u mirovanju ili pri minimalnom naporu bez akutne ozljede/nekroze kardiomiocita. Karakterizira ju specifični klinički nalaz produljene (> 20 minuta) angine u mirovanju, nova pojava teške angine, angina kojoj se povećava učestalost i koja duže traje ili angina koja se javlja nakon nedavno preboljenog akutnog infarkta miokarda. Akutni infarkt miokarda osim kliničke slike koja uključuje simptome kao što su bol u prsima, s ili bez širenja u lijevu ruku, vrat, čeljust, mučnina, povraćanje, poteškoće s disanjem i promjena u EKG-u, praćen je povišenom koncentracijom srčanog troponina i nekrozom miokarda (131). ESC definira infarkt miokarda kao akutnu ozljedu miokarda praćenu porastom koncentracije kardioselektivnih markera iznad 99. percentile uz barem jedan od dodatnih kriterija: simptomi ishemije miokarda, nove promjene u EKG-u koje ukazuju na ishemiju, pojava Q zubac u EKG-u, novonastale abnormalnosti kontraktilnosti i vijabilnosti miokarda dokazane slikovnim metodama ili tromb u koronarnoj arteriji dokazan tijekom angiografije ili obdukcije. U patološkom pogledu infarkt miokarda definiran je kao smrt stanica miokarda zbog dugotrajne ishemije. Prema navedenim smjernicama infarkt miokarda podijeljen je u 5 kategorija. Tip 1 infarkta miokarda uzrokovan je aterosklerotskim procesom koronarnih arterija te nastaje zbog ulceracije, erozije i puknuća aterosklerotskog plaka što dovodi do stvaranja intraluminalnog tromba i posljedično smanjenja ili potpunog prekida koronarne cirkulacije i nekroze miokarda. Tip 2 infarkta miokarda nastaje kao posljedica neusklađenosti između mogućnosti opskrbe miokarda kisikom i hranjivim tvarima i potreba miokarda u stanjima koja ne uključuju aterosklerotski plak u koronarnim arterijama. Mehanizmi nastanka mogu biti: aritmije (tahiaritmije i bradiaritmije), hipotenzija, hipertenzija, krvarenje, anemija, spazam koronarnih arterija, spontana disekcija koronarnih arterija, sepsa. Najčešći primjer su bolesnici s KKS kod kojih navedeni mehanizmi mogu dovesti do smanjene perfuzije miokarda i posljedične relativne ishemije koja ako duže traje može uzrokovati nekrozu miocita. Prag ishemije razlikuje se među bolesnicima, a ovisi o opsegu osnovne bolesti srca, mehanizmu nastanka tj. jačini stresora te prisutnosti komorbiditeta. Tip 3 infarkta miokarda se definira kao iznenadna srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda popraćeni pretpostavljenim novim ishemijskim EKG promjenama, ali bez dokaza nekroze miokarda u smislu povišenih kardioselektivnih markera

jer je smrt nastupila prije uzrokovanja krvi ili ako se infarkt miokarda otkrije obdukcijom. Tip 4 infarkta miokarda nastaje kod izvođenja perkutane koronarne intervencije (PCI) ako dođe do porasta vrijednosti troponina minimalno 5 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti kod bolesnika s urednim vrijednostima troponina prije početka zahvata ili ako je porast veći od 20 % kod bolesnika s već povišenim, ali stabilnim vrijednostima troponina. Uz navedene laboratorijske kriterije, mora postojati i dokaz nastanka nove ishemije miokarda slikovnim ili elektrokardiografskim metodama ili angiografskim dokazom nastanka periproceduralnih komplikacija. Tip 4b infarkta miokarda je podskupina kod koje je infarkt miokarda nastao kao posljedica tromboze stenta. Tip 5 infarkta miokarda nastaje kao posljedica operacije aortokoronarnog premoštenja uz dokaz porasta srčanog troponina 10 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti uz slikovni, elektrokardiografski ili angiografski dokaz ishemije (132). U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešća podjela infarkta miokarda je s obzirom na promjene u EKG-u te obuhvaća STEMI i NSTEMI. STEMI je klinički sindrom koji nastaje zbog okluzije jedne ili više koronarnih arterija, uzrokujući transmuralnu ishemiju miokarda koja rezultira ozljedom ili nekrozom miokarda. Patofiziološki mehanizmi uključuju progresivni razvoj ateroskleroze, rupturu plaka i stvaranje tromba, što dovodi do akutne okluzije koronarne arterije i ishemije miokarda. Karakteriziran je prisutnošću simptoma ishemije miokarda (bol u prsima s ili bez širenja u ruku, vrat, čeljust, mučnina, povraćanje, slabost) i promjenama u EKG-u kao što su elevacija ST segmenta trajanja minimalno 20 minuta u dva susjedna odvoda za 1 mm, osim u odvodima V2 i V3 gdje kod muškaraca ST elevacija mora biti jednaka ili veća od 2 mm ili kod žena jednaka ili veća od 1,5 mm ili novonastali blok lijeve grane te naknadnim otkrivanjem biomarkera ozljede miokarda (133, 134). STEMI i NSTEMI dijele istu patofiziološku osnovu, no razlika NSTEMI i STEMI je po tome što NSTEMI obično nastaje kao posljedica stenozе, a ne okluzije koronarne arterije. Neravnoteža opskrbe i potrebe miokarda za kisikom dovodi do ishemije i infarkta miokarda. NSTEMI je karakteriziran prisutnošću bolova u prsima i ostalih simptoma ishemije miokarda, porastom srčanog troponina i promjenama u EKG-u kao što su trajna ili prolazna denivelacija ST segmenta, prolazna elevacija ST segmenta, inverzija T vala, zaravnjen T val ili u nekim slučajevima bez EKG promjena (135, 136). Na nalazu koronarne angiografije kod bolesnika s NSTEMI mogu se naći različiti nalazi, od urednog nalaza do značajnih promjena koronarnih arterija. Kod 20 % bolesnika koronarne arterije su uredne ili je stupanj suženja manji od 50 %, 40 – 80 % bolesnika ima višezilnu koronarnu bolest, a također u 20 % bolesnika se može naći i okluzija koronarne arterije, no uz prisutnost razvijenih kolateralna koronarnih arterija (137). Provedenim studijama nije nađena značajna razlika stopa mortaliteta unutar 6 mjeseci od infarkta miokarda između

bolesnika s NSTEMI i STEMI, no zapaženo je da je dugotrajna prognoza bolesnika s NSTEMI lošija nego u onih sa STEMI, zabilježena je veća incidencija neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s NSTEMI zbog visoke dobi i višestrukih komorbiditeta. Nije zabilježena značajna razlika u bolničkoj i trogodišnjoj smrti od svih uzroka i kardiovaskularnoj smrti između NSTEMI i STEMI u dobi većoj od 65 godina u obje liječene skupine, osim za NSTEMI koji je predviđao manji broj bolničkih smrti od KVB u nerevaskulariziranih bolesnika (138, 139). Vitalna prognoza je kratkoročno lošija u bolesnika sa STEMI nego kod NSTEMI, unutar 28 dana od AKS bolesnici sa STEMI imaju lošiju prognozu, ali dugoročno prognoza postaje slična između obje skupine. Ovi rezultati ukazuju na to da su STEMI i NSTEMI dva različita lica iste patologije koji dijele rizične čimbenike i patofiziološke mehanizme stoga im treba jednako pristupati u liječenju (140).

### **Kronični koronarni sindrom**

ESC je 2019. godine objavio nove smjernice u kojima je izraz stabilna koronarna bolest zamijenjen novim entitetom – kronični koronarni sindrom (KKS). Ovaj novi entitet razvijen je s ciljem boljeg razumijevanja patogeneze, kliničkih karakteristika, morbiditeta i mortaliteta povezanog s ovim stanjem kao dijelom dinamičkog spektra CAD, a koji ima najveću zastupljenost. Ova promjena u nomenklaturi naglašava dinamičku prirodu CAD koju karakterizira "tiho" napredovanje do početka kliničkih manifestacija, naglašavajući da se samo pretpostavlja da je ovo kliničko stanje stabilno. Naime, kronična faza može biti prekinuta u bilo kojem trenutku akutnim događajima, koji mogu dodatno klinički destabilizirati tijek bolesti. KKS predstavlja kronično, klinički latentno stanje koje je najčešće progresivno te u svakom trenutku može prijeći u AKS. Stoga je važno razvijati svijest o prirodi ove bolesti i neprekidno raditi na mjerama prevencije njene progresije. KKS obuhvaća šest kliničkih oblika: bolesnike sa sumnjom na CAD i stabilnim anginoznim simptomima, bolesnike s novonastalim simptomima srčanog zatajenja i disfunkcije lijeve klijetke te sumnjom na CAD, asimptomatske bolesnike ili one sa stabilnim simptomima unutar godinu dana od AKS ili s nedavnom revaskularizacijom miokarda, asimptomatske ili stabilne simptomatske bolesnike kod kojih je prošlo više od godinu dana od dijagnoze ili revaskularizacije, bolesnike s anginoznim simptomima i sumnjom na vazospastičnu ili mikrovaskularnu bolest te asimptomatske bolesnike kod kojih je CAD otkrivena probirom (141, 142). KKS obuhvaća širok spektar različitih kliničkih entiteta, koji uglavnom proizlaze iz nakupljanja aterosklerotskog plaka u

stijenci koronarnih arterija, no mogu nastati i kao posljedica drugih patofizioloških mehanizama kao što su endotelna disfunkcija i vazospazam. Aterosklerotske lezije koronarnih arterije su dinamične i imaju promjenjivu prirodu te mogu obuhvaćati faze asimptomatske CAD, ishemiju miokarda, vazospazam i mikrocirkulacijske lezije. ESC smjernice osim što naglašavaju postupni dijagnostički pristup koji obuhvaća procjenu anamneze, simptoma i znakova te rizičnih čimbenika, stavljaju naglasak na prevenciju nastanka rizičnih čimbenika i zdrav način života (143, 144). Unatoč terapijskom napretku posljednjih godina, bolesnici s KKS i dalje imaju visoku stopu ponovljenih kardiovaskularnih neželjenih događaja te predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta s izrazito visokom stopom smrtnosti, stoga je od izuzetne važnosti primarna i sekundarna prevencija KVB te optimizacija liječenja bolesnika (145, 146).

#### **1.4. Neopstruktivna koronarna bolest**

Iako se tradicionalno smatralo da opstruktivna bolest epikardijalnih arterija izaziva ishemiju miokarda te se uz naziv CAD povezivala stenoza koronarnih arterija veća od 50 % koja onemogućava adekvatan protok, sve je veći interes za klinički entitet neopstruktivne koronarne bolesti, a koja se sve češće potvrđuje kao uzrok ishemije miokarda (147). Neopstruktivna koronarna bolest dio je spektra CAD koja obuhvaća skup simptoma i znakova ishemije miokarda bez značajne opstrukcije koronarnih arterija, odnosno gdje nema stenoza koronarnih arterija većih od 50 %. Zbog raznolikosti kliničke prezentacije i velike učestalosti u općoj populaciji, a osobito u žena, ovaj sindrom postaje sve važniji entitet u kliničkoj praksi koji do sada nije dovoljno istražen. Tome u prilog govori činjenica da kod 50 – 70 % bolesnika sa simptomima stabilne angine pectoris koji su podvrgnuti elektivnoj koronarografiji nije nađena opstruktivna koronarna bolest iako imaju dokazanu ishemiju miokarda (148, 149). Bolesnici s KKS s dokazanom neopstruktivnom koronarnom bolesti pokazuju povećani rizik od razvoja neželjenih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta svih uzroka s većom incidencijom u žena. Ova skupina bolesnika u novijoj literaturi svrstana je u novi entitet - ANOCA (angina s neopstruktivnim koronarnim arterijama, eng. Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries) te je dokazano da ovi bolesnici imaju povećan rizik od smrti ili infarkta miokarda u usporedbi s općom populacijom (150) te povišen rizik od trajne boli u prsima tijekom najmanje 12 mjeseci, slično kao kod osoba s opstruktivnom koronarnom bolesti (151). ANOCA se treba smatrati "radnom dijagnozom" u bolesnika s bolovima u prsima i opstrukcijom koronarnih arterija manjom od 50 % te je potrebno provesti funkcionalna

koronarografska testiranja i time utvrditi temeljne patofiziološke mehanizme. Kod bolesnika s ANOCA funkcionalna koronarna angiografija s planom liječenja temeljenim na nalazima poboljšala je kliničko stanje bolesnika nakon 6 i nakon 12 mjeseci od učinjene koronarne angiografije u usporedbi s onima koji su liječeni empirijski (152, 153). Velik broj bolesnika s dijagnozom ANOCA otpušta se iz bolnice bez odgovarajuće pretrage kojom bi se utvrdila temeljna patofiziološka dijagnoza i objasnili njihovi simptomi. Ti bolesnici često prolaze kroz složen i dug proces uz suboptimalnu skrb, koja bi se mogla poboljšati ranijim prepoznavanjem, poboljšanim pružanjem informacija i dijagnostičkim protokolima (154). U postojećoj literaturi prisutan je i klinički entitet INOCA (ishemija s neopstruktivnim koronarnim arterijama, eng. Ischemia with no obstructive coronary arteries) koji označava ishemiju miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija uz dokaz ishemije bez povišenih biomarkera ozljede kardiomiocita, dok kod spomenute ANOCA su prisutni simptomi angine pectoris, ali bez ishemije ili porasta biomarkera. Neka istraživanja navode da je gotovo 60 % bolesnika podvrgnutih elektivnoj invazivnoj kardiološkoj obradi imalo neopstruktivnu koronarnu bolest. Takvi bolesnici bili su mlađi, češće ženskog spola i imali su prekomjernu tjelesnu masu, dok je prevalencija hipertenzije i dijabetesa bila podjednaka u odnosu na skupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti (155, 156). Bolesnici s dijagnozom INOCA su izloženi povećanom riziku od budućih većih neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući smrtnost, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili angine pectoris (157). Prema dosadašnjim istraživanjima, infarkt miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija (MINOCA, eng. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) obuhvaća 6 – 10 % akutnih infarkta miokarda s pet puta većom učestalosti u žena (158). MINOCA predstavlja heterogenu skupinu bolesti s različitim etiologijama, uključujući spazam koronarne arterije, koronarnu tromboemboliju, poremećaj plaka, spontanu disekciju koronarne arterije i neusklađenost potrebe i opskrbe miokarda kisikom (159). Bolesnici s MINOCA u anamnezi pokazuju usporedivu ili tek neznatno nižu stopu ponavljanih neželjenih kardiovaskularnih događaja u usporedbi s bolesnicima nakon infarkta miokarda i opstruktivnom koronarnom bolesti, unatoč njihovoj mlađoj dobi i manjem broju komorbiditeta (160). Neopstruktivna koronarna bolest povezana je s 52 % većim rizikom smrti svih uzroka i velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja, ima veći rizik hospitalizacije te 2 puta veći rizik od ponovne potrebe za koronarnom angiografijom u odnosu na populaciju koja nema CAD (161, 162). U meta-analizi koja je uključivala 54 studije na više od 35000 pacijenata zaključeno je da je kvaliteta života ovih bolesnika značajno narušena zbog ponavljajućih anginoznih simptoma te ponavljanih hospitalizacija i koronarnih angiografija, što ujedno predstavlja i značajan teret za

zdravstveni sustav (163). Unatoč visokoj prevalenciji i dalje je dug period do adekvatne dijagnoze te se bolesnici ne liječe na optimalan način i dugo ostaju simptomatski. Ova bolest obuhvaća raznolike patofiziološke mehanizme koji su još uvijek nedovoljno istraženi, uključujući endotelnu disfunkciju, mikrovaskularno remodeliranje, mikrovaskularni i epikardijalni spazam, vazomotorne poremećaje (164, 165). Povezanost tortuoziteta koronarnih arterija i neopstruktivne koronarne bolesti spominje se u dosadašnjim istraživanjima, no i dalje nije dovoljno istražena. Tortuozitet koronarnih arterija uočen je kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom i povezan je s dobi te se češće javlja u žena nego u muškaraca (166, 167). Mogući mehanizam kojim tortuozitet koronarnih arterija dovodi do ishemije miokarda jest taj da u području tortuoziteta dolazi do ometanja laminarnog protoka krvi, što uzrokuje gubitak energije i povećan stres na stijenkama krvnih žila, čime se smanjuje tlak punjenja distalnih dijelova koronarnih arterija (167, 168). Također, uočena je povezanost tortuoziteta i pojave spontane disekcije koronarnih arterija (166). Nedavno objavljena studija pokazala je povezanost tortuoziteta koronarnih arterija i ishemije miokarda u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti, no obuhvatila je mali broj bolesnika i nije uključivala AKS, stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se ova povezanost potvrdila u svim segmentima CAD uključujući više ispitanika (169). Brojna istraživanja proučavala su učestalost neopstruktivne koronarne bolesti i njen utjecaj na kardiovaskularne ishode, kvalitetu života bolesnika i troškove zdravstvenog sustava, čime je prepoznata njena važnost u kliničkoj praksi. No, i dalje se nedovoljno zna o patogenetskim mehanizmima nastanka ove bolesti i čimbenicima rizika te je postavljanje valjane dijagnoze dugotrajan proces zbog čega su ovi bolesnici često suboptimalno liječeni i izloženi višestrukim nepotrebnim hospitalizacijama i dijagnostičkim pretragama.

## **1.5. Dijagnostika koronarne bolesti**

Za postavljanje dijagnoze i procjenu težine CAD koristimo neinvazivne i invazivne dijagnostičke testove. Te pretrage nam pružaju informacije o anatomiji i funkcionalnoj težini bolesti koronarnih arterija te omogućavaju donošenje odluka o liječenju. Svaki dijagnostički test ima svoje prednosti i ograničenja, a kardiolog mora razmotriti koja je dijagnostička pretraga ili kombinacija pretraga optimalna za pojedinog bolesnika.

### **1.5.1. Neinvazivna dijagnostika**

Temelj i početak svake dijagnostičke obrade je anamneza i klinički pregled. Pri uzimanju anamneze važno je saznati podatke o karakteristikama boli u prsima, kada je bol



počela, koliko traje, kakvog je intenziteta, gdje je lokalizirana, da li se širi, da li se javila u naporu ili mirovanju te je li praćena drugim simptomima poput mučnine, povraćanja, poteškoća s disanjem, bolovima u epigastriju ili gubitkom svijesti. Uz to treba ispitati prisustvo komorbiditeta i čimbenika rizika za razvoj KVB (170). U fizikalnom pregledu bolesnika sa sumnjom na CAD najveću ulogu ima auskultacija srca i pluća kojom možemo poboljšati točnost dijagnoze, npr. valvularne bolesti poput aortne stenoze mogu imati slične simptome kao infarkt miokarda. No, uredan fizikalni nalaz ne isključuje dijagnozu CAD stoga je potrebna dodatna obrada kako bi se potvrdila dijagnoza (171).

U laboratorijskoj dijagnostici CAD najvažniju ulogu imaju markeri ozljede kardiomiocita, a zlatni standard je visoko senzitivni srčani troponin T i troponin I (hsTnT/hsTnI). Ako je klinička slika podudarna s ishemijom miokarda, tada porast i/ili pad cTn iznad 99. percentile upućuje na dijagnozu infarkta miokarda te u tih bolesnika nakon pojave simptoma, razine troponina brzo rastu (obično unutar 1 h ako se koriste visokoosjetljivi testovi) i najčešće ostaju povišene nekoliko dana. Četiri kliničke varijable utječu na koncentracije troponina, a to su: dob, spol, bubrežna funkcija i vrijeme od pojave boli u prsima. Vrijeme kontroliranja troponina se treba provoditi koristeći algoritam 0 h/1 h ili kao druga opcija 0 h/2 h što bi značilo da se troponin treba kontrolirati pri dolasku bolesnika na pregled i 1 h nakon toga ili eventualno 2 h nakon toga. (131) Osim što nam vrijednosti troponina ukazuju na AKS, u bolesnika s KKS troponin predviđa rizik od infarkta miokarda ili kardiovaskularne smrti neovisno o kardiovaskularnim čimbenicima rizika i težini bolesti (172).

12- kanalni EKG je najčešće korištena metoda u kardiologiji, jedna je od ključnih u dijagnosticiranju CAD, neinvazivna je, dostupna i jednostavna. U dijagnostičkom postupku CAD fokus je na analizi ST segmenta, T vala i prisutnosti Q zupca iako je CAD nerijetko praćena i poremećajima srčanog ritma i provođenja (173). EKG je jedna od prvih stavki početne evaluacije bolesnika s bolovima u prsima. Na temelju inicijalnog EKG-a, bolesnici sa sumnjom na AKS mogu se diferencirati u dvije radne dijagnoze: STEMI i NSTEMI. Kod STEMI uz kliničku sliku boli u prsima, na EKG-u nalazimo perzistentnu elevaciju ST segmenta za minimalno 1 mm (ekvivalent 0,1 mV) u najmanje dva susjedna odvoda. Desne prekordijalne odvode (V3R i V4R) snimamo kod sumnje na STEMI inferiorne lokalizacije, a kod sumnje na STEMI stražnje lokalizacije snimaju se i dodatni stražnji odvodi (V7 – V9). Kada je na EKG-u prisutan novonastali blok lijeve grane ili blok desne grane uz simptome koju ukazuju na ishemiju miokarda, bolesnicima se pristupa jednako onima s dijagnozom STEMI. U bolesnika s NSTEMI na EKG-u možemo vidjeti širi spektar promjena: prolaznu elevaciju ST-segmenta,

trajnu ili prolaznu depresiju ST-segmenta i abnormalnosti T vala - hiperakutne T valove, inverziju T valova, bifazične T valove, ravne T valove i pseudonormalizaciju T valova (131, 134).

U neinvazivne slikovne i funkcionalne dijagnostičke metode koje koristimo u postupku dijagnosticiranja CAD ubrajamo: ergometrijsko testiranje (test opterećenja), perfuzijsku scintigrafiju miokarda, SPECT, PET, ehokardiografiju, CT koronarografiju i MR srca. Invazivna metoda koja se koristi je angiografija koronarnih arterija (koronarografija) koja i dalje predstavlja zlatni standard u dijagnostici CAD (174).

Ergometrijsko testiranje ili test opterećenja je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se utvrđuje funkcionalna sposobnost koronarnih arterija u opskrbi miokarda. Iako je osjetljivost i specifičnost ovog testa u dijagnostici CAD samo 56 % i 62 % (175), zbog jednostavnosti izvođenja i niske cijene i dalje je jedna od često korištenih neinvazivnih metoda. Ergometrija se izvodi na bicikl-ergometru ili na pokretnoj traci prema međunarodno prihvaćenom protokolu po Bruce-u. Nalaz ergometrije određuje se prema tegobama tijekom samog testa i može biti klinički pozitivan, suspektan ili negativan (uredan), a s obzirom na promjene u EKG-u može biti pozitivan (patološki), suspektan ili negativan (uredan). Elektrokardiografski pozitivan test smatran je kada je tijekom opterećenja ili tijekom odmora u EKG-u utvrđena denivelacija ST spojnice ( $\geq 1$  mm) u dva ili više susjednih odvoda, ST elevacija ( $\geq 0,5$  mm) u dva ili više susjednih odvoda te negativizacija T valova u dva ili više susjednih odvoda, kao i razvoj malignih aritmija te česte ventrikularne ekstrasistole čija se učestalost povećava s intenzitetom opterećenja (176). Pri analizi nalaza, s obzirom na promjene ST segmenta u određenim odvodima, postavljamo sumnju na postojanje ishemije određenog dijela miokarda lijeve klijetke tj. opskrbnog područja određene epikardijalne arterije (177).

Perfuzijska scintigrafija miokarda je neinvazivni dijagnostički postupak koji se temelji na slikovnom prikazu raspodjele nakupljanja radiofarmaka u miokardu lijeve klijetke. Primjenjuje se u obradi bolesnika pri sumnji na CAD, u procjeni nekroze i vijabilnosti miokarda, kod bolesti provodnog sustava srca i hipertrofiji klijetki. U uporabi su: SPECT (eng. Single Photon Emission Computed Tomography - jednofotonska emisijska kompjuterska tomografija) i PET (eng. positron emission tomography - pozitronska emisijska tomografija) koji u svom radu koriste gama kameru, a razlikuju se u vrsti radiofarmaka koji koriste. Za PET su potrebni radioizotopi koji emitiraju pozitrone, a za SPECT radioizotopi koji emitiraju gama zrake. SPECT je široko dostupan i pruža zadovoljavajuću dijagnostičku točnost s osjetljivošću

od 80 % do 85 %, no prednosti PET-a u odnosu na SPECT su što ima manju ukupnu količinu zračenja, može se izvesti u kraćem vremenu te ima bolju prostornu razlučivost slike (178). Nakon što bolesnik učini test opterećenja na bicikl-ergometru ili pokretnoj traci, injicira se radiofarmak te nakon 10 minuta započinje snimanje u tri standardne projekcije: lijeva prednja polukosa od 45°, prednja i lijeva bočna od 70°. Područje smanjene apsorpcije označava područja relativne i/ili apsolutne ishemije. Nalaz se analizira tako da promatramo područja smanjene apsorpcije na način da miokard lijeve klijetke podijelimo na segmente te je određeni segment povezan s epikardijalnom arterijom koja opskrbljuje to područje (179).

Ehokardiografija u AKS može nam pomoći prepoznati znakove koji upućuju na ishemiju miokarda u tijeku ili preboljeli infarkt miokarda u vidu poremećaja kontraktiliteta miokarda te dijagnosticirati mehaničke komplikacije infarkta miokarda. Također ju možemo koristiti u diferencijalno–dijagnostičkom postupku traženja uzroka bolova u prsima isključujući moguće uzroke kao što su disekcija aorte, plućna embolija, perikarditis, valvularne bolesti. No, treba naglasiti da kod STEMI tj. kod sumnje na akutnu okluziju koronarne arterije, izvođenje ehokardiografije ne bi trebalo rezultirati odgađanjem početka koronarne angiografije (131). U dijagnostici KKS ehokardiografija nam pruža informacije o srčanoj funkciji i anatomiji u smislu postojanja valvularnih bolesti, veličini srčanih struktura, sistoličkoj funkciji lijevog i desnog ventrikula, dijastoličkoj funkciji lijevog ventrikula te prisutnosti regionalnih poremećaja kontraktiliteta (143). Stres ehokardiografija jedan je od neinvazivnih testova opterećenja koji se koristi u dijagnostici CAD, a karakterizira ju jednostavnost izvođenja, niska cijena, odsutnost ionizirajućeg zračenja, dobri dijagnostički rezultati i prognostičke vrijednosti uz veću osjetljivost i specifičnost od ergometrijskog testiranja. Stres ehokardiografija izvodi se korištenjem tjelovježbe ili farmakoloških stresora (dobutamin ili vazodilatatori) čiji je učinak izazivanje ishemije miokarda. Cilj je otkriti ishemiju miokarda promatranjem prolaznih promjena regionalne funkcije do kojih dolazi tijekom stresa, a ova metoda nam također može pružiti korisne informacije o koronarnoj mikrovaskularnoj funkciji, srčanim zaliscima i miokardu (180, 181).

Magnetna rezonancija (MR) srca je neinvazivna dijagnostička metoda koja nam omogućava prikaz strukture i funkcije srca. Može se koristiti s i bez kontrastnog sredstva, a koristi se gadolinij. MR srca nam služi za procjenu morfologije, mase i volumena lijeve i desne klijetke, anatomske anomalije arterija te za detaljnu analizu tkiva (edem, fibroza), a korištenjem kontrastnog sredstva na bazi gadolinija možemo dobiti sliku perfuzije miokarda (181). Stres MR srca izvodi upotrebom vazodilatatora (obično adenzina ili dipiridamola) za induciranje

hiperemije nakon čega slijedi primjena kontrastnog sredstva na bazi gadolinija, a može nam dati točnu procjenu ishemije, vitalnosti i funkcije miokarda (180). U nekim studijama ova procedura nije bila inferiorna u odnosu na invazivne procedure s procjenom frakcijske rezerve protoka u planiranju daljnjeg liječenja (182). Preliminarna iskustva daju dobre rezultate u korištenju MR kompatibilnog bicikl-ergometra u procjeni ishemije (183).

CT (eng. computed tomography angiography - kompjutorizirana tomografija) koronarografija je neinvazivna metoda koja nam omogućava anatomske i funkcionalni prikaz koronarne cirkulacije. U ESC smjernicama za KKS iz 2019. godine CT koronarografija je dobila veći značaj te se preporučuje koristiti ju kod bolesnika s malom do srednjom kliničkom vjerojatnošću za KKS (143). Bitan pokazatelj nalaza je izračun rezultata nalaza kalcija tj. Calcium score koji nam pruža informaciju o povećanom odlaganju kalcija u stijenkama koronarnih arterija i rasprostranjenosti kalcificiranih aterosklerotskih lezija. Najčešće se koristi „Agatston score“ kojim bolesnike možemo podijeliti u skupine niskog, srednjeg i visokog rizika za razvoj CAD (184). Studije koje procjenjuju dijagnostičku učinkovitost CT koronarografije uspoređivale su njegovu sposobnost otkrivanja značajnih koronarnih lezija (stenoze veće od 50 %) u odnosu na lezije otkrivene u istih bolesnika naknadnom invazivnom koronarografijom te su pokazale dijagnostičku osjetljivost od 94 %, specifičnost od 97 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 87 %, a negativnu prediktivnu vrijednost od 99 % (185).

### **1.5.2. Invazivna dijagnostika**

Koronarna angiografija je invazivna metoda koja zauzima najvažnije mjesto u dijagnostici CAD jer nam pruža izravan uvid u anatomiju koronarne cirkulacije, a time i uvid u opskrbljenost miokarda kisikom. Nalaz koronarne angiografije omogućava nam prikaz lumena koronarne arterije, uvid u položaj, veličinu i stupanj suženja koronarne arterije te postojanje okluzije (186).

Danas su nam dostupne napredne metode oslikavanja koronarnih arterija koje nam pomažu u procjeni ozbiljnosti nađenih lezija, a to su intravaskularni ultrazvuk (IVUS, eng. intravascular ultrasound) i optička koherencijska tomografija (OCT, engl. optical coherence tomography). Te metode nam omogućavaju pogled na arteriju iz samog lumena i omogućavaju korisne podatke o širini arterije, površini lumena arterije, rasprostranjenosti lezija, sastavu i veličini aterosklerotskog plaka te podatke o ranije postavljenim stentovima kao što je npr. malpozicija stenta. OCT ima bolju razlučivost slike u odnosu na IVUS, ali ima manju

sposobnost prodiranja tkiva te ne može prikazati dublje strukture (187). Ove metode se osim u dijagnostičkim metodama, koriste i pri perkutanim koronarnim intervencijama kao dodatak u planiranju intervencija na kompleksnim lezijama (188).

Kada se koronarnom angiografijom dijagnosticiraju stenozе koronarnih arterija u rasponu od 50 % do 70 % tzv. intermedijarne stenozе, može doći do određenih dilema u procjeni funkcionalnog značaja tih stenozа i donošenju odluka o daljnjem liječenju s pitanjem je li potrebno učiniti perkutanu koronarnu intervenciju ili ne (189). Kao dodatni alat u donošenju tih odluka na raspolaganju su nam funkcionalne metode procjene hemodinamskog značenja stenozа koronarnih arterija kao što su: FFR – frakcijska rezerva protoka (eng. fractional flow reserve), iFR (eng. instantaneous wave-free ratio), RFR (eng. resting full-cycle ratio), DFR (eng. diastolic hyperemia-free ratio). Koronarna cirkulacija prilagođava se zahtjevima pojačane potražnje, smanjenjem koronarnog mikrovaskularnog otpora. Maksimalni protok (hiperemija) ograničen je prisutnošću epikardijalne koronarne stenozе i oštećenom mikrovaskularnom funkcijom. U uvjetima maksimalne hiperemije u suženoj koronarnoj arteriji omjer distalnog i aortalnog tlaka korelira s omjerom brzine protoka ispred i iza stenozе. FFR je metoda koja mjeri tlak unutar koronarne arterije proksimalno i distalno od stenozе pri maksimalnoj hiperemiji koju postižemo davanjem najčešće adenzina. Rezultat predstavlja maksimalno ostvarivi protok u suženoj arteriji kao postotak maksimalnog protoka koji se očekuje u hipotetskoj odsutnosti te stenozе. Značajno oštećenje hiperemijskog protoka definira se kao smanjenje od  $\geq 20\%$  tj.  $FFR \leq 0,80$ . IFR, RFR, DFR ubrajamo u nehiperemijske metode jer ne zahtijevaju primjenu adenzina ili nekog drugog supstrata u svrhu izazivanja hiperemije. Ove metode nam pružaju optimalne strategije revaskularizacije i poboljšane ishode liječenja CAD (190, 191).

## 1.6. Liječenje koronarne bolesti

Cilj liječenja CAD je smanjiti odnosno potpuno ukloniti ishemiju i omogućiti dostatnu opskrbu miokarda kisikom. Liječenje je usmjereno na uklanjanje simptoma, smanjene zone ishemije, smanjenje rizika za razvoj trombotskog incidenta, sprječavanje nastanka komplikacija i prevenciju ponovnog kardiovaskularnog incidenta. Vrlo je bitan individualizirani pristup svakom bolesniku temeljen na prezentaciji bolesnika, hemodinamskoj stabilnosti i komorbiditetu.

### 1.6.1. Medikamentno liječenje

Medikamentno liječenje CAD obuhvaća farmakološku terapiju simptoma CAD i primarnu i sekundarnu prevenciju razvoja CAD koja uključuje liječenje i kontrolu čimbenika rizika. Optimalna medikamentna terapija (OMT) podrazumijeva skup lijekova u maksimalno podnošljivim dozama koji su indicirani u liječenju CAD s ciljem liječenja simptoma ishemije i stabilizacije aterosklerotskog plaka. Ona se optimizira pojedinačno za svakog bolesnika ovisno o njegovim smetnjama, komorbiditetima i stanju sukladno preporukama smjernica. Fokus liječenja je na uklanjanju simptoma angine ako su prisutni, regulaciji lipidnog profila, liječenju sekundarnih stanja kao što su dijabetes i hipertenzija i modifikaciji rizika antiagregacijskim lijekovima. Farmakološka terapija obuhvaća antiishemijske lijekove – nitrati, beta blokatori i inhibitori kalcijски kanala, antiagregacijske lijekove – acetilsalicilna kiselina i inhibitori receptora P2Y12 – klopidogrel, tikagrelor i prasugrel, hipolipemijske lijekove – statini, ezetimib, PCSK-9 inhibitori i antianginalne lijekove - trimetazidin, ranolazin, ivabradin. Važno je liječiti komorbiditete tj. ranije dijagnosticirana stanja i bolesti koja su rizični faktor za razvoj CAD. To se ponajprije odnosi na liječenje arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i održavanje urednih vrijednosti glikemije (192, 193). OMT predstavlja kamen temeljac liječenja KKS te djeluje na smanjenje simptoma, odgađanje progresije bolesti i sprječavanje AKS. U simptomatskih bolesnika, unatoč OMT-u, revaskularizacija (bilo korištenjem PCI ili CABG) je dokazala svoju učinkovitost u smanjenju simptoma u usporedbi sa samo OMT-om. Prije više od deset godina, ispitivanje COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) pokazalo je dobit i medicinske terapije i PCI u poboljšanju kvalitete života i ublažavanju simptoma. Tijekom prvih 6 do 24 mjeseci primijećena je dodatna korist od PCI, no taj efekt je izostao nakon 36 mjeseci. Najviše koristi od PCI imali su bolesnici s najtežom anginom. U procesu liječenja važno mjesto zauzima i rehabilitacija bolesnika koja pomaže i omogućuje promjenu životnoga stila i smanjenje rizika za buduće neželjene kardiovaskularne događaje. Uz farmakološko liječenje vrlo su bitne promjene u načinu života uključujući primarne strategije smanjenja rizika kao što su vježbanje i povećana tjelesna aktivnost, prestanak pušenja i regulacija tjelesne težine koje su povezane s nižim stopama kardiovaskularnih ishoda i mogu poboljšati ishod nakon nefatalnog događaja (194 – 196).

### 1.6.2. Revaskularizacija miokarda

Revaskularizacija miokarda je postupak uspostave normalne koronarne cirkulacije i može se postići na 3 načina: medikamentnim putem (fibrinoliza), perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) i kirurškom revaskularizacijom miokarda. Fibrinoliza je indicirana u bolesnika sa STEMI ako unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze nije dostupna PCI. Fibrinoliza se provodi intravenskim aktivatorima plazminogena, a najčešće se koriste alteplaza, reteplaza i tenekteplaza uz dodatak dvojne antiagregacijske terapije. Ovaj postupak rijetko dovodi do potpune revaskularizacije i sve bolesnike treba što prije transportirati u PCI centar i učiniti koronarnu angiografiju radi evaluacije nalaza i odluke o daljnjem liječenju (197). Perkutana koronarna intervencija (PCI) je minimalno invazivna, nekirurška tehnika koja ima za cilj otkloniti okluziju ili smanjiti stupanj suženja koronarne arterije plasiranjem endovaskularne potpornice ili stenta. Kliničke indikacije koje zahtijevaju PCI uključuju: STEMI, NSTEMI, nestabilnu i stabilnu anginu (s barem srednjom predtestnom vjerojatnošću za CAD i pozitivnim neinvazivnim stres testom ili velikom predtestnom vjerojatnošću za CAD), kritična stenoza koronarne arterije koja ne ispunjava uvjete za operaciju aortokoronarnog premoštenja. Kod dijagnosticiranog STEMI, indicirano je učiniti PCI unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze. Općenito, ovisno o stanjima, PCI može bit indiciran kao žurni (unutar 120 minuta od dijagnoze), zatim rani PCI koji se radi unutar 24 h od dijagnoze i selektivni PCI. U postupku PCI u koronarnu arteriju se ugrađuje stent, a sada se koriste stentovi novijih generacija – stentovi koji otpuštaju lijek (DES, eng. drug-eluting stent), a u uporabi su i baloni obloženi lijekom (DCB, eng. drug coated balloon) i bioapsorbirajući stentovi (BVS, eng. bioabsorbable vascular scaffold). Kriteriji uspješne PCI su: angiografski dokazano smanjenje stenoze do točke kada je suženje koronarne arterije manje od 20 % fiziološkog lumena te izostanak komplikacija. Svaka PCI zahtijeva dvojnu antiagregacijska terapija koja uključuje acetilsalicilnu kiselinu i P2Y<sub>12</sub> inhibitor (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) u trajanju ovisno o indikaciji za uzimanje terapije i riziku krvarenja (198). Kirurška revaskularizacija miokarda izvodi se aortokoronarnim premoštenjem koronarnih arterija (CABG, engl. coronary artery bypass grafting) tako da se korištenjem autologne vene (najčešće vena saphena magna) ili arterije (lijeva i/ili desna unutarnja mamarna arterija - LIMA i RIMA) premoštava suženi ili okludirani dio koronarne arterije. U razmatranju modaliteta revaskularizacije, kod stabilnih bolesnika, s prikladnom koronarnom anatomijom za PCI i niskom predviđenom kirurškom smrtnošću, preporuke se raspravljaju zasebno za bolesnike s jednožilnom, dvožilnom, trožilnom i LM CAD. U bolesnika s LM CAD, preporuke se uzimaju u obzir prema složenosti

anatomske bolesti kako je određeno SYNTAX rezultatom. U bolesnika s niskim ili srednjim SYNTAX rezultatima, CABG je dobila najviši stupanj preporuke, dok je PCI dobila preporuke klase I i IIa za niske i srednje rezultate SYNTAX . U bolesnika s visokim SYNTAX rezultatima indiciran je CABG, dok se PCI ne preporučuje. Najčešći kandidati za CABG su bolesnici s dijagnosticiranom difuznom i višežilnom CAD, s teškim oštećenjem globalne sistoličke funkcije lijeve klijetke te bolesnici s višestrukim komorbiditetima u anamnezi (199, 200).



## **2. HIPOTEZA**

Tortuozitet koronarnih arterija, određeni tip opskrbe koronarnih arterija i pojedine psihološke karakteristike su češće zastupljene u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na bolesnike s opstruktivnom koronarnom bolesti.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Istražiti pojavnost tortuoziteta koronarnih arterija u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na bolesnike s opstruktivnom koronarnom bolesti.
2. Istražiti pojavnost određenog tipa opskrbe koronarnih arterija u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na bolesnike s opstruktivnom koronarnom bolesti.
3. Istražiti stupanj anksioznosti, depresivnosti i stresa u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na bolesnike s opstruktivnom koronarnom bolesti.
4. Istražiti zastupljenost promjenjivih i nepromjenjivih rizičnih čimbenika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, konzumiranje alkohola, pretilost, povišene razine lipida i homocisteina u plazmi, obiteljska anamneza, dob, spol) u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na bolesnike s opstruktivnom koronarnom bolesti.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje ustrojeno je kao presječna studija. Istraživanje je provedeno prema odredbama Helsinške deklaracije što je potvrđeno odobrenjem Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek (R1-9364/2022) i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (2158-61-46-23-150).

### 4.2. Ispitanici (materijal)

Istraživanje je provedeno na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek. Prema izračunu veličine uzorka u istraživanje je uključeno 160 ispitanika starijih od 18 godina s dijagnosticiranom opstruktivnom ili neopstruktivnom koronarnom bolesti, ukupno 89 muškaraca i 71 žena. Svi ispitanici hospitalizirani su u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek ili su obrađeni i liječeni putem Dnevne bolnice Zavoda za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti KBC Osijek. U istraživanje su uključeni bolesnici s akutnim i kroničnim koronarnim sindromom. Bolesnici s AKS hospitalizirani su u Zavod za bolesti srca i krvnih žila u hitnoj proceduri te im je prema ESC smjernicama za liječenje AKS učinjena koronarografija (131). Bolesnicima s KKS koronarografija je učinjena u elektivnoj proceduri nakon neinvazivne kardiološke obrade kojom su dokazani znaci ishemije miokarda. Neinvazivna kardiološka obrada učinjena je prije uključivanja u studiju u sklopu kardiološke obrade i obuhvaća ergometrijsko testiranje i tomografsku scintigrafiju miokarda.

Bolesnici su na temelju nalaza koronarografije podijeljeni u 2 skupine. U jednu skupinu su svrstani ispitanici kojima je stupanj suženja koronarnih arterija manji od 50 %, to je ispitivana skupina, dok su u drugu, kontrolnu, skupinu svrstani ispitanici koji imaju suženje koronarnih arterija veće ili jednako 50 % (201).

U skupini ispitanika s neopstruktivnom koronarnom bolesti ispitivali smo povezanost između tortuoziteta koronarne arterije i ishemijskih promjena u pridruženom području miokarda na temelju nalaza ergometrije i scintigrafije miokarda kod ispitanika s KKS te na temelju nalaza ultrazvuka srca kod bolesnika s AKS. Formirane su 3 podskupine koje predstavljaju ishemiju miokarda u određenim regijama: prednja, lateralna i inferiorna te smo

ispitivali postoji li povezanost između prisutnosti tortuoziteta LAD i ishemije prednjeg segmenta miokarda, tortuoziteta LCX i lateralnog segmenta i tortuoziteta RCA i inferiornog dijela miokarda.

Na nalazu ergometrijskog testiranja promjene ST-T segmenta u određenim odvodima ukazuju na promjene u opskrbnim područjima miokarda. Slika 4.1. (177)

I (lateralni odvod)	<b>aVR</b>	V1 (septalni odvod)	V4 (prednji odvod)	 Opskrbno područje LAD
II (inferiorni odvod)	<b>aVL</b> (lateralni odvod)	V2 (septalni odvod)	V5 (lateralni odvod)	 Opskrbno područje LCx
III (inferiorni odvod)	<b>aVF</b> (inferiorni odvod)	V3 (prednji odvod)	V6 (lateralni odvod)	 Opskrbno područje RCA

Slika 4.1. Prikaz elektrokardiografskih odvoda prema pridruženoj koronarnoj arteriji (izvor: izradio autor disertacije).

Analiza nalaza scintigrafije vrši se tako da su određeni segmenti miokarda u korelaciji s pripadajućom koronarnom arterijom tj. ispad perfuzije segmenata na scintigrafiji označava poremećaj cirkulacije u koronarnoj arteriji i posljedično ishemiju određene regije miokarda (179).

U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji imaju kardiomiopatiju sa sniženom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (EFLV < 50 %), dijastoličku disfunkciju višeg stupnja, bolest srčanih zalistaka teškog stupnja i bolesnici s malignom bolesti ili drugim kroničnim bolestima koje bi izazivale simptome slične anginoznim (kronična opstruktivna plućna bolest, muskuloskeletne bolesti i psihički poremećaji).

Koronarografija je učinjena isključivo na temelju medicinske indikacije, a ne u svrhu istraživanja te su je učinili interventni kardiolozi Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KBC Osijek.

### 4.3. Metode

Svakom ispitaniku učinjena je anamneza, fizikalni pregled, laboratorijska obrada, ehokardiografsko ispitivanje, analiza učinjene koronarografije i testiranje psihološkim upitnikom.

#### 4.3.1. Anamneza i klinički pregled

Anamneza i fizikalni pregled provedeni su sukladno medicinskim standardima od strane liječnika specijalista kardiologije. Svim ispitanicima ispitani su anamnestički podaci o postojanju KVB u obitelji, o dosadašnjim bolestima ispitanika, sadašnjim simptomima, o životnim navikama koje uključuju podatak o pušenju (u grupu pušača su uvršteni ako su pušili u vrijeme uključivanja u studiju i unazad godinu dana od početka studije), podatak o konzumiranju alkoholnih pića te podatak o svim lijekovima koje ispitanik troši. Imali smo na uvid medicinsku dokumentaciju ispitanika s podacima o ranijim bolestima i dijagnostičkim postupcima. Pozitivnu anamnezu za KVB u obitelji smatrali smo ako srodnik u prvom koljenu boluje ili je umro od KVB. Šećernu bolest kod ispitanika definirali smo ako je prije uključivanja u studiju dijagnosticirana šećerna bolest. Hiperlipidemija je definirana ako su vrijednosti ukupnog kolesterola veće od 5 mmol/L, vrijednosti LDL kolesterola veće od 2,6 mmol/L, vrijednosti triglicerida veće od 1,7 mmol/L te ako je ispitanicima već ranije u terapiju uveden hipolipemik (202). Svakom ispitaniku učinjen je fizikalni pregled sukladno medicinskim standardima, uključujući antropometrijska mjerenja. BMI je izračunat kao tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom tjelesne visine (m<sup>2</sup>) (203). Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije pretilost smo dijagnosticirali ako su vrijednosti BMI veće ili jednake 30 kg / m<sup>2</sup> (204). Arterijski krvni tlak izmjeren je sfigmomanometrom koristeći prikladnu veličinu orukvice u svih ispitanika nakon barem 10 - minutnog odmora u sjedećem položaju, a vrijednosti su zabilježene u mmHg. Kod ispitanika smo definirali arterijsku hipertenziju ako je prethodno uključivanju u studiju kod ispitanika već uvedena antihipertenzivna terapija ili ako su izmjerene vrijednosti krvnog tlaka veće od 140/90mmHg, sukladno kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije i Smjernicama ESC za liječenje arterijske hipertenzije (205). Svakom ispitaniku snimljen je elektrokardiografski zapis 12-kanalnim EKG uređajem EDAN SE-1200 Express.

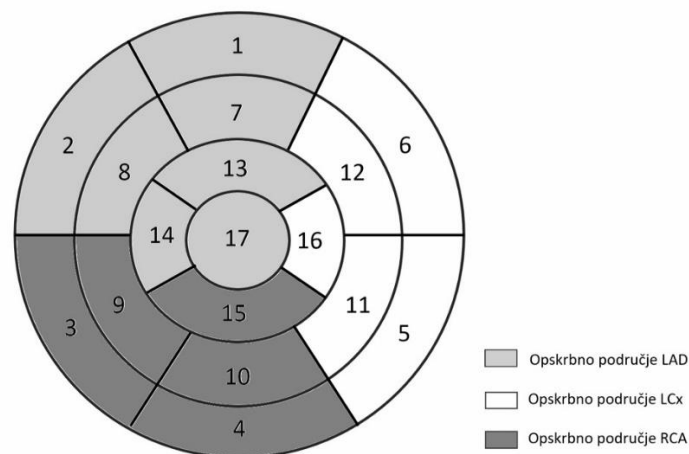
#### 4.3.2. Laboratorijska testiranja

Sve laboratorijske analize provedene su sukladno standardnim laboratorijskim metodama. Uzorak plazme analiziran je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Osijek. Svim ispitanicima je natašte uzorkovana venska krv dobivena punkcijom periferne vene. Iz uzoraka periferne venske krvi određeni su sljedeći parametri: kolesterol, trigliceridi, kolesterol u lipoproteinima niske gustoće – LDL kolesterol, kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće - HDL kolesterol, homocistein. Vrijednosti lipida izražene su u mmol/l, a homocisteina u umol/L. Referentne vrijednosti homocistein su 5 – 15 umol/L. Vrijednosti kolesterola se smatraju patološkim iznad 5 mmol/L, triglicerida iznad 1,70 mmol/L, a HDL-a ispod 1 mmol/L. Patološke vrijednosti LDL-a su kod osoba s vrlo velikim rizikom iznad 1,4mmol/L, kod osoba s velikim rizikom iznad 1,8 mmol/L, kod osoba s umjerenim rizikom iznad 2,6 mmol/L te kod osoba s malim rizikom iznad 3 mmol/L (202). Kod svih ispitanika imali smo uvid u recentne laboratorijske nalaze koji uključuju krvnu sliku, upalne parametre, elektrolite, jetrene enzime i dušične metabolite.

#### 4.3.3. Ehokardiografsko ispitivanje

Svatom ispitaniku učinjen je transtorakalni dvodimenzionalni ehokardiografski pregled prema standardiziranom protokolu i preporukama Europskog udruženja za kardiovaskularno oslikavanje. Snimanje i analiza podataka provedeni su u Laboratoriju za ehokardiografiju Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KBC Osijek, od strane liječnika specijalista kardiologije. Pregled je izvršen u ležećem položaju bolesnika na lijevom boku, na uređaju General Electric Vivid E9 (GE Health Care, Chicago, IL, USA) koristeći multifrekventnu sondu 1 – 5 MHz. Za potrebe istraživanja analizirala se sistolička i dijastolička funkcija srca te bolesti srčanih zalistaka, korištenjem M-mode, 2D i Doppler ehokardiografije. Korištene su srednje vrijednosti pojedinačnih mjerenja dobivenih iz 3 susljedna srčana ciklusa. Prikazom lijeve klijetke u parasternalnoj dugoj osi izmjereni su promjeri lijeve klijetke na kraju dijastole i sistole te debljina interventrikulskog septuma i stražnje stijenke lijeve klijetke na kraju dijastole. Površina lijevog atrija mjerena je iz četirikomorskog prikaza na kraju sistole. Sistolička funkcija lijeve klijetke određena je mjerenjem ejekcijske frakcije metodom po Simpsonu iz dvokomorskog i četirikomorskog prikaza (206) pri čemu su u istraživanje uključeni pacijenti s ejekcijskom frakcijom  $\geq 50\%$ . Dijastolička funkcija procijenjena je prema smjernicama (207) te svrstana u 5 stupnjeva uključujući urednu dijastoličku funkciju i 4 stupnja dijastoličke disfunkcije stupnjevanih od jedan do četiri prema težini. Ispitanici s urednom dijastoličkom

funkcijom te oni s dijastoličkom disfunkcijom blagog stupnja (prvi stupanj) uključeni su u istraživanje. Funkcija srčanih zalistaka kvantificirana je prema smjernicama (208, 209), a u istraživanje nisu uključeni ispitanici koji su imali teški stupanj bolesti srčanih zalistaka. Kontraktilnost miokarda analizirala se vizualnom procjenom radijalnog gibanja segmenata miokarda, pri čemu se poremećaj kontraktilnosti pojedinog segmenta smatrao znakom ishemije tog područja. Poremećaj kontraktilnosti procijenjen je kao hipokinezija odnosno smanjena kontraktilnost, zatim akinezija ili izostanak kontraktilnosti te diskinezija koja kao najteži stupanj označava paradoksalno gibanje pri čemu se zahvaćeni segment izbočuje u suprotnom smjeru tijekom kontrakcije miokarda. Poremećaj kontraktilnosti miokarda analiziran je prema područjima miokarda koji je podijeljen na 17 segmenata, pri čemu svaki segment predstavlja dio miokarda koji opskrbljuje određena koronarna arterija (Slika 4.2.) (206).



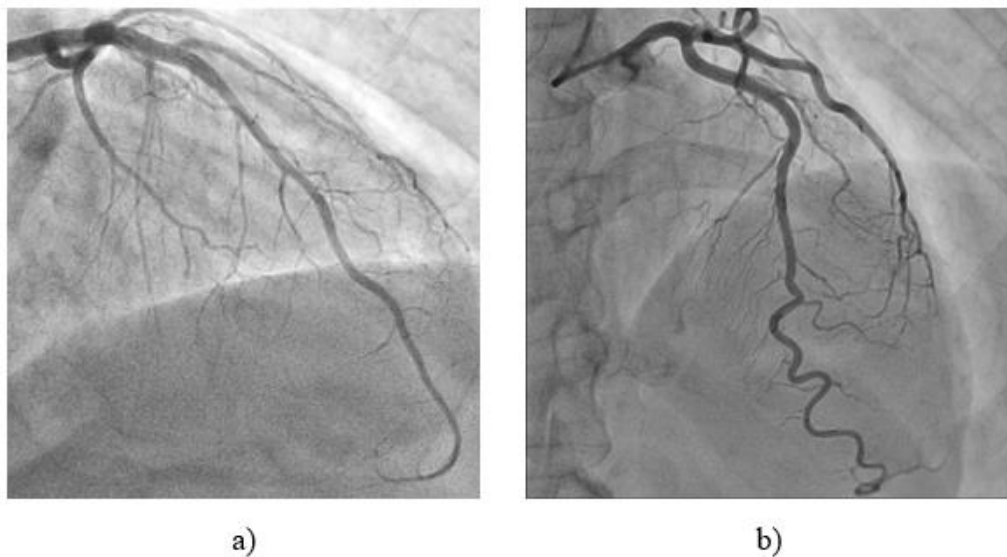
Slika 4.2. Prikaz segmenata miokarda prema pridruženoj koronarnoj arteriji (izvor: izradio autor disertacije).

#### 4.3.4. Koronarografija

Koronarografija je učinjena na medicinsku indikaciju, a ne u svrhu istraživanja. U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je recentno učinjena koronarografija. Pretraga je učinjena primarno transradijalnim, alternativno transfemoralnim pristupom, standardnom procedurom u Laboratoriju za kateterizaciju srca Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KBC Osijek na uređaju za kateterizaciju srca Philips Azurion 7 M20 (Philips Healthcare, Eindhoven,

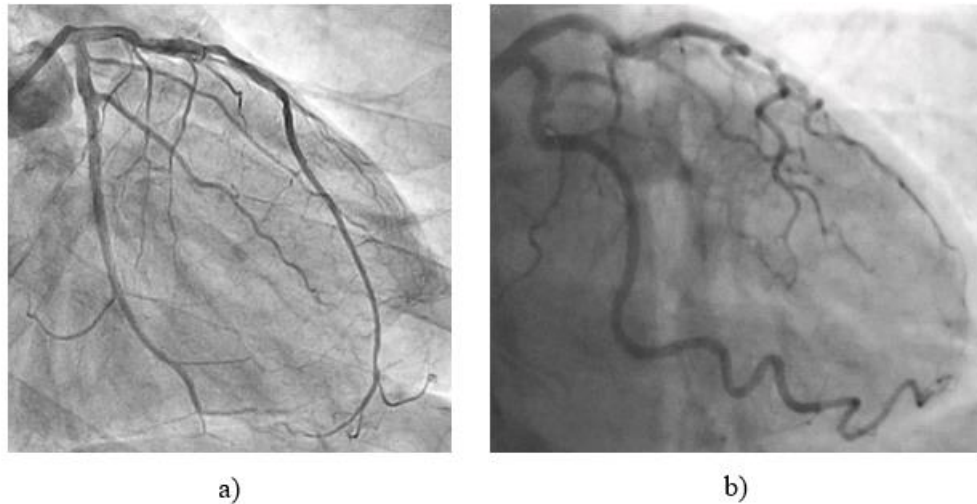
Netherlands) od strane invazivnih kardiologa KBC Osijek. Nakon dijagnostičke koronarografije, kod bolesnika kod kojih je postojala indikacija učinjena je PCI, ovisno o odluci operatera i tima za revaskularizaciju uz suglasnost bolesnika. Svi ispitanici su liječeni sukladno aktualnim smjernicama ESC za liječenje akutnog i kroničnog koronarnog sindroma (131, 142). U svrhu ovog istraživanja učinjena je detaljna analiza svakog koronarograma od strane dva invazivna kardiologa. Primarno je određeno radi li se o opstruktivnoj ili neopstruktivnoj koronarnoj bolesti, učinjena je procjena o kojem tipu opskrbe koronarnih arterija se radi te je utvrđena prisutnost tortuoziteta koronarnih arterija (Slika 4.3., Slika 4.4., Slika 4.5.). Analiza je učinjena na tri glavne koronarne arterije: LAD, RCA, LCx.

Tip opskrbe koronarnih arterija odredili smo ovisno o tome potječe li PDA od RCA ili LCX te smo ispitanike podijelili u 3 skupine. U skupinu s lijevim tipom opskrbe uvrstili smo ispitanike kod kojih PDA potječe od LCX, u skupinu s desnim tipom opskrbe one kod kojih PDA potječe od RCA te u skupinu s miješanim tipom opskrbe iliti kodominacija ako PDA ima ishodište i u RCA i u LCX.

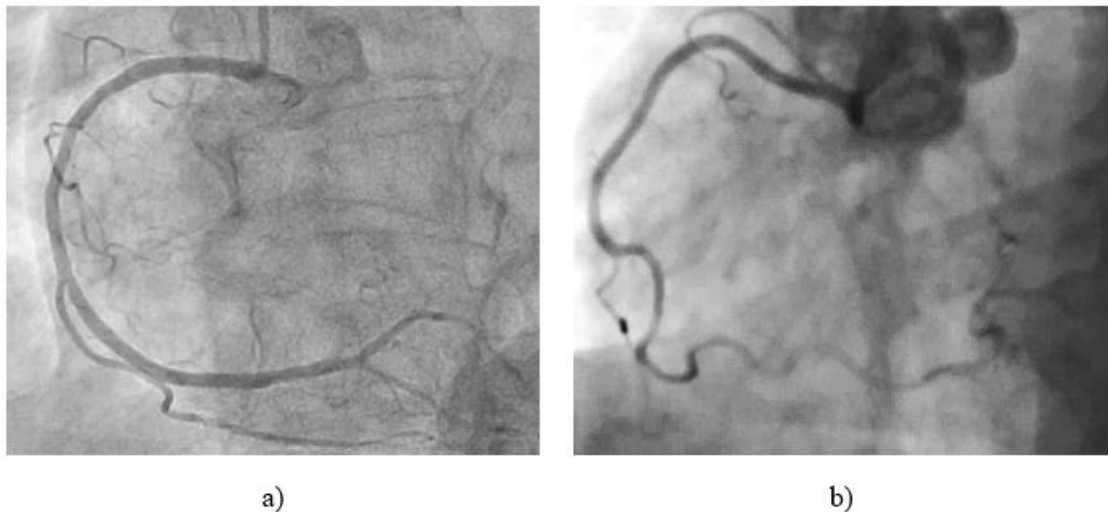


Slika 4.3. Koronarografski prikaz netortuozne (a) i tortuozne (b) LAD (izvor: iz vlastite arhive).





Slika 4.4. Koronarografski prikaz netortuozne (a) i tortuozne (b) LCX (izvor: iz vlastite arhive).

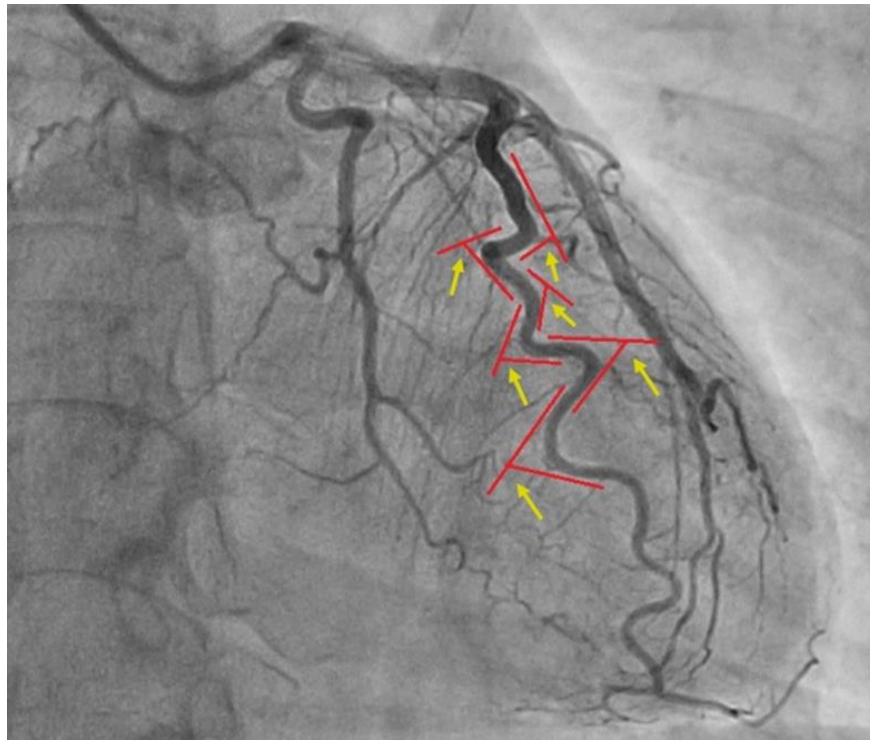


Slika 4.5. Koronarografski prikaz netortuozne (a) i tortuozne (b) RCA (izvor: iz vlastite arhive).

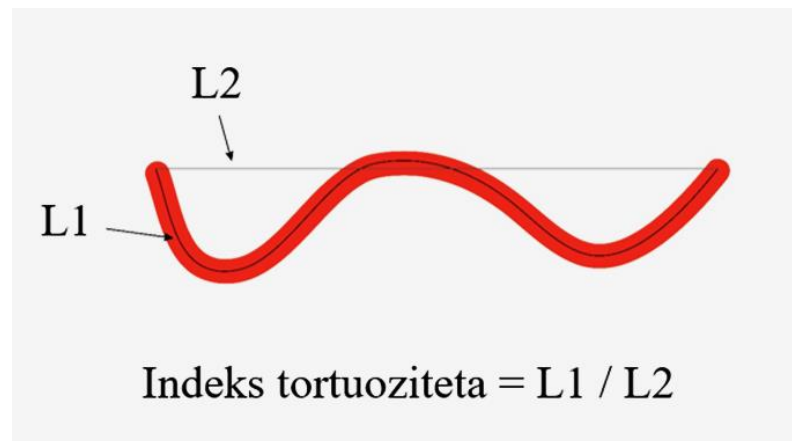
#### 4.3.5. Mjerenje tortuoziteta

Tortuozitet koronarnih arterija definiramo kao prisutnost tri ili više zavoja (promjena smjera krvne žile  $\geq 45^\circ$ ) duž glavnog debla barem jedne velike koronarne arterije (LAD, RCA, LCX) tijekom dijastole i sistole (Slika 4.6.) (210). Za svaku od navedenih koronarnih arterija izračunat je indeks tortuoziteta. Indeks tortuoziteta je omjer između apsolutne izmjerene duljine krvne žile i pravocrtne duljine od početka do kraja krvne žile (Slika 4.7.). Sve tri koronarne arterije izmjerene su u najoptimalnijim prikazima, s najmanjim skraćanjem, koji se razlikuju kod svakog bolesnika zbog anatomskih čimbenika. LAD je mjerena u antero-posteriornom

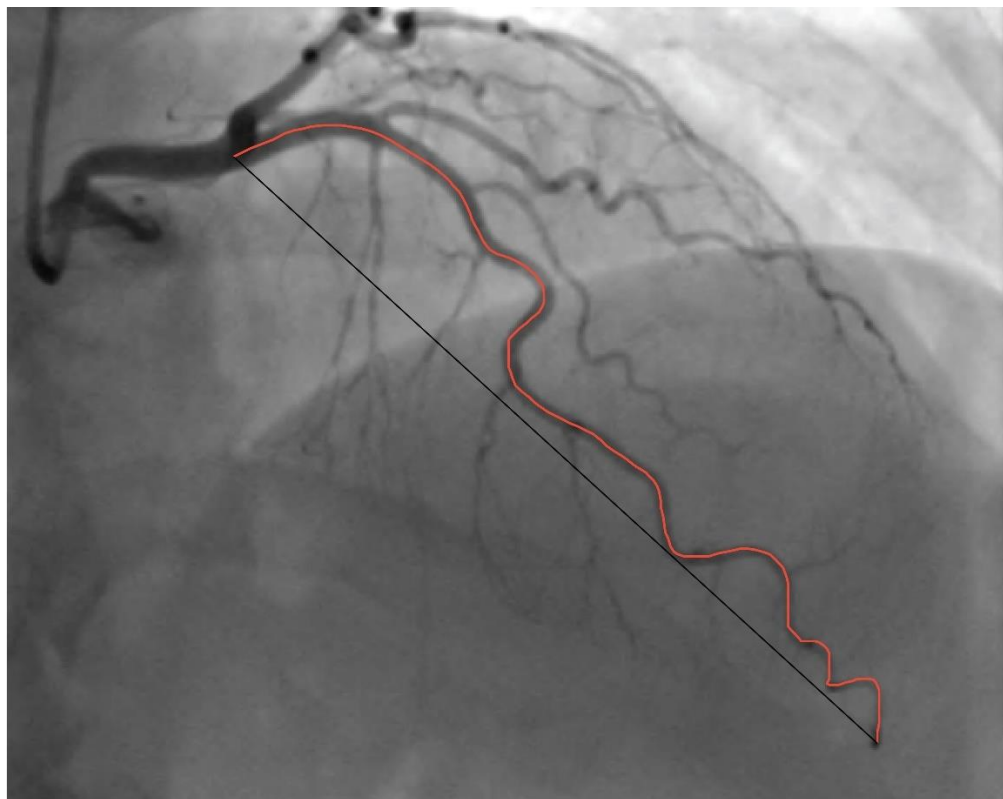
(AP) kranijalnom ili desnom anteriornom kosom (RAO) kranijalnom prikazu, LCx u AP kaudalnom ili lijevom anteriornom kosom (LAO) kaudalnom prikazu, a RCA u LAO i ravnom AP prikazu. Duljina žile mjerena je u dijastoli od ušća do najmanje grane vidljive na koronarografiji, a zatim je izmjerena i pravocrtna duljina između te dvije točke (Slika 4.8.). Koristili smo softver ImageJ v.154f. Nakon dobivanja slike u zamrznutom okviru iz kinematografskih petlji koronarografije, koronarne arterije smo izmjerili pomoću alata za segmentirane linije, dajući duljinu u pikselima. Veći indeks tortuoziteta znači da je veći omjer između stvarne duljine žile i pravocrtne udaljenosti njenih krajnjih točaka. Indeks tortuoziteta izračunat je za sve tri glavne koronarne arterije kod svih ispitanika. S obzirom da se zbog specifičnih anatomskih karakteristika koronarnih arterija značajno razlikuje indeks tortuoziteta LAD, RCA i LCX, rađena je usporedba indeksa tortuoziteta pojedine žile kod različitih bolesnika, dok indeks tortuoziteta različitih žila nije usporediv.



Slika 4.6. Prikaz mjerenja tortuoziteta metodom mjerenja kuteva na koronarogramu (izvor: izradio autor disertacije).



Slika 4.7. Izračun indeksa tortuoziteta. Legenda: L1 – apsolutna izmjerena duljina krvne žile; L2 – pravocrtna duljina od početka do kraja krvne žile (izvor: izradio autor disertacije).



Slika 4.8. Prikaz mjerenja tortuoziteta metodom izračuna indeksa tortuoziteta na koronarogramu (izvor: izradio autor disertacije).

#### 4.3.6. Psihološki upitnik

Svi ispitanici testirani su psihološkim upitnikom za ispitivanje učestalosti i izraženosti negativnih emocionalnih stanja depresivnosti, anksioznosti i stresa. Korištena je Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa (211). Upitnik je preveden i adaptiran na hrvatski jezik te registriran za Republiku Hrvatsku. Nije potrebna suglasnost autora za njegovo korištenje, javno je dostupan za korištenje istraživačima i besplatan. Korišteno je hrvatsko izdanje Skale depresivnosti, anksioznosti i stresa iz 2019. godine autora Ivakovića H. Osnovna funkcija skale je procjena ozbiljnosti osnovnih simptoma depresije, anksioznosti i stresa. Skala se sastoji od 21 tvrdnje koje obuhvaćaju 3 podskale depresivnosti, anksioznosti i stresa te svaka podskala sadrži sedam tvrdnji. Ispitanici su odgovarali na pitanja zaokruživanjem odgovarajućega broja na skali Likertova tipa od 4 stupnja ovisno koliko često su doživjeli stanje opisano u tvrdnji. Od 0 što označava da se navedena tvrdnja uopće se nije odnosila na ispitanika do 3 što bi značilo da se navedena tvrdnja gotovo u potpunosti ili većinu vremena odnosila na ispitanika. Ukupan rezultat oblikuje se kao linearna kombinacija procjena po pojedinim subskalama, pri čemu viši rezultat označava više razine anksioznosti, depresivnosti i stresa. Rezultati svake subskale dijele se u pet kategorija: normalne, blago povišene, umjereno povišene, značajno povišene i izrazito povišene vrijednosti (212).

Instrument je razvijen na nekliničkom uzorku stoga je primjenjiv za procjene normalnih odraslih osoba. DASS-21 standardizirani je, prihvaćeni i vjerodostojni upitnik za dobivanje rezultata učestalosti izraženosti negativnih emocionalnih stanja depresivnosti, anksioznosti i stresa te kao takav uniformno prihvaćen za analizu svih potencijalnih bolesnika, pa tako i bolesnika s opstruktivnom i neopstruktivnom koronarnom bolesti, neovisno o demografskim i kliničkim karakteristikama i primijenjenoj terapiji. S obzirom na to da su svi bolesnici s anginoznim simptomima primali individualiziranu optimalnu medikamentnu terapiju propisanu od strane specijalista kardiologa koja je bila prilagođena njihovom stanju i simptomima, smatra se da vrsta i doza antianginoznih lijekova ne utječe ishode ovog testa.

#### 4.4. STATISTIČKE METODE

Tip distribucije kontinuiranih podataka analiziran je Kolmogorov–Smirnovljevim testom. Ovisno o tipu distribucije kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina (AS) i standardna devijacija (SD) ili kao medijan (M) i interkvartilni raspon (IQR). Kategorijski podaci prikazani su u frekvencijama i odgovarajućim postotcima. Za usporedbu kontinuiranih

varijabli među skupinama korišten je Studentov t-test odnosno Mann–Whitney U test ovisno o distribuciji, a za usporedbu kategorijskih varijabli hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test ovisno o distribuciji. Za analizu povezanosti kontinuiranih varijabli korištena je Spearmanova rang korelacija koja će biti prikazana kao Spearmanov korelacijski koeficijent (R). Za analizu povezanosti nezavisnih varijabli s neopstruktivnom koronarnom bolesti korištena je univarijatna te multivarijatna logistička regresija, koja je prikazana kao omjeri izgleda (OR) uz 95%-tne raspone pouzdanosti (95% CI) te je grafički prikazana kao forest plot. Sve p vrijednosti ispod 0.05 smatrane su značajnima. Svi statistički postupci učinjeni su korištenjem programa Statistica verzija 12 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK) te MedCalc verzija 22 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija).

## 5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 160 ispitanika kod kojih je postavljena sumnja na koronarnu bolest, od kojih je bilo 89 muškaraca (55.6 %) i 71 žena (44.4 %). Nakon učinjene koronarografije, ispitanici su prema nalazu koronarograma podijeljeni u dvije skupine – skupinu koja ima neopstruktivnu koronarnu bolest (NOCAD, engl. non-obstructive coronary artery disease) i skupinu koja ima opstruktivnu koronarnu bolest (OCAD, engl. obstructive coronary artery disease). U skupinu s neopstruktivnom koronarnom bolesti svrstano je 85 bolesnika (53.1 %), dok je opstruktivna koronarna bolest utvrđena kod 75 bolesnika (46.9 %) uključenih u istraživanje. Demografski, antropometrijski i anamnestički podaci o svim ispitanicima te prema podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti prikazani su u Tablici 5.1.

Tablica 5.1. Osnovne karakteristike svih ispitanika te po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Varijabla	Svi (N = 160)	Skupina		Statistika	
		NOCAD*** (N = 85)	OCAD††† (N = 75)		
Ženski spol; N (%)	71 (44.4)	51 (60)	20 (26.7)	$\chi^2 = 17.8$ , $p < 0.001^{\text{¶}}$	
Dob, godine; srednja vrijednost (SD <sup>‡</sup> )	61.5 (10.2)	61.0 (10.7)	62.1 (9.5)	0.49*	
Visina, m; M <sup>§</sup> (IQR <sup>  </sup> )	1.70 (1.63 – 1.78)	1.67 (1.63 – 1.76)	1.74 (1.65 – 1.8)	<b>0.034<sup>†</sup></b>	
Tjelesna masa, kg; M (IQR)	81 (73 – 93)	80 (68 – 92)	85 (75 – 95)	0.169 <sup>†</sup>	
BMI <sup>¶</sup> , kgm <sup>-2</sup> ; M (IQR)	28.16 (26.14 – 31.41)	27.75 (25.92 – 31.36)	28.4 (26.24 – 31.33)	0.285 <sup>†</sup>	
Pušenje; N (%)					
Nepušači	106 (66.3)	64 (75.3)	42 (56)	<b><math>\chi^2 = 6.6</math>, p = 0.01</b>	
Pušači	54 (33.7)	21 (24.7)	33 (44)		
Alkohol; N (%)	7 (4.4)	4 (4.7)	3 (4)	$\chi^2 = 0.05$ , p = 0.828	
Komorbiditeti; N (%)					
DM**	43 (26.9)	17 (20)	26 (34.7)	<b><math>\chi^2 = 4.3</math>, p = 0.037</b>	
HTA††	124 (77.5)	68 (80)	56 (74.7)		$\chi^2 = 0.6$ , p = 0.422
HLP††	80 (50)	38 (44.7)	42 (56.0)		$\chi^2 = 2.0$ , p = 0.155
Obiteljska anamneza; N (%)	73 (45.6)	42 (49.4)	31 (41.3)	$\chi^2 = 1.0$ , p = 0.308	
Prijemna dijagnoza; N (%)					
CCS <sup>§§</sup>	69 (43.1)	48 (56.5)	21 (28)	<b><math>\chi^2 = 13.1</math>, p &lt; 0.001</b>	
ACS <sup>   </sup>	91 (56.9)	37 (43.5)	54 (72)		

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost i SD<sup>‡</sup> za dob te kao medijan s IQR<sup>||</sup> za tjelesnu visinu i masu te indeks tjelesne mase. Sve kategorijske varijable (spol, pušenje, alkohol, komorbiditeti, pozitivna obiteljska anamneza te prijemna dijagnoza) prikazane su kao broj i postotak.

\*Studentov t – test; †Mann-Whitney U - test; ‡standardna devijacija; §medijan; ‖interkvartilni raspon; ¶indeks tjelesne mase; \*\*šećerna bolest; ††hipertenzija; †††hiperlipidemija; §§kronični koronarni sindrom; ††††akutni koronarni sindrom; ¶¶Hi – kvadrat test, \*\*\*neopstruktivna koronarna bolest, ††††opstruktivna koronarna bolest.

Prosječna dob bolesnika uključenih u istraživanje je bila 61.5 (SD, 10.2) godinu. U istraživanje je uključeno 56.9 % bolesnika koji su primljeni zbog akutnog koronarnog sindroma, dok ih je 43.1 % imalo dijagnozu kroničnog koronarnog sindroma. Uzimajući u obzir komorbiditete i rizične čimbenike, 26.9 % bolesnika imalo je dijabetes, 77.5 % hipertenziju, 50 % hiperlipidemiju, dok je 45.5 % imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu na koronarnu bolest, a njih 33.7 % su pušači (Tablica 5.1.).

Prosječna dob prema podskupinama je usporedivih vrijednosti, 61 (SD, 10.7) godinu u NOCAD skupini te 62.1 (SD, 9.5) godinu u OCAD skupini ( $p = 0.49$ ). U podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti bilo je značajno više žena u odnosu na podskupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti (60 % u odnosu na 26.7 %,  $\chi^2 = 17.8$ ,  $p < 0.001$ ). Prema prijemnoj dijagnozi, značajno više bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti (56.5%) prezentiralo se kroničnim koronarnim sindromom u odnosu na bolesnike s opstruktivnom koronarnom bolesti (28 %) ( $\chi^2 = 13.1$ ,  $p < 0.001$ ) (Tablica 5.1.).

Antropometrijska mjerenja, uključujući tjelesnu masu (80 (68 – 92) kg kod NOCAD u odnosu na 85 (75 – 95) kg kod OCAD,  $p = 0.169$ ) i indeks tjelesne mase (BMI, engl. body mass index) (27.75 (25.92 – 31.36)  $\text{kgm}^{-2}$  kod NOCAD u odnosu na 28.4 (26.24 – 31.33)  $\text{kgm}^{-2}$  kod OCAD,  $p = 0.285$ ) nisu pokazali značajnu razliku među podskupinama, dok je prosječan BMI u ukupnom uzorku bio 28.16 (26.14 – 31.41)  $\text{kgm}^{-2}$ . Tjelesna visina bila je značajno većih vrijednosti u podskupini s OCAD, s medijanom 1.74 m u odnosu na medijan 1.67 m u podskupini s NOCAD ( $p = 0.034$ ) (Tablica 5.1.).

Među čimbenicima rizika, pušenje i šećerna bolest pokazali su značajnu razliku između podskupina, dok su ostali čimbenici rizika imali podjednaku učestalost u podskupinama. U podskupini s NOCAD bilo je značajno više nepušača u odnosu na podskupinu s OCAD (75.3 % u odnosu na 56 %,  $\chi^2 = 6.6$ ,  $p = 0.010$ ). Pozitivna obiteljska anamneza na kardiovaskularne bolesti te hipertenzija i hiperlipidemija su podjednako zastupljene u podskupinama ( $p > 0.05$  za svaku), dok je šećerna bolest značajno više zastupljena u podskupini s OCAD (34.7 % u odnosu na 20 %,  $\chi^2 = 4.3$ ,  $p = 0.037$ ) (Tablica 5.1.).

Lipidni profil po podskupinama prikazan je u Tablici 5.2. te na Slici 5.1. Razine kolesterola i LDL kolesterola bile su usporedive između podskupina podijeljenih prema prisutnosti neopstruktivne koronarne bolesti ( $p > 0.05$  za obje). Razina triglicerida bila je

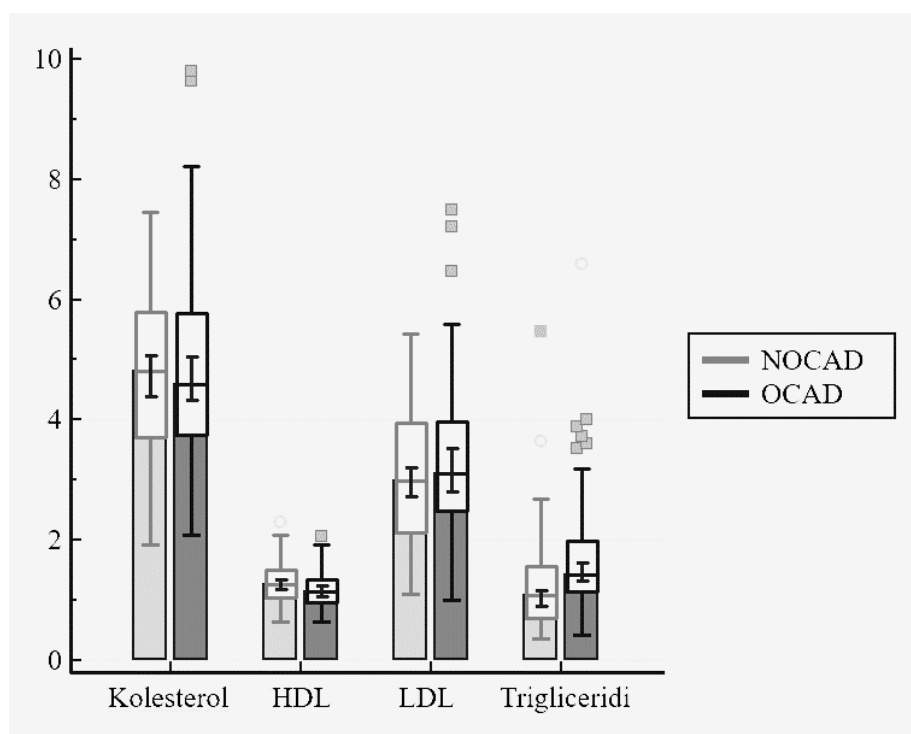
značajno niža u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti (1.08 u odnosu na 1.43 mmol/L,  $p < 0.001$ ), dok su razina HDL kolesterola (1.26 u odnosu na 1.14 mmol/L,  $p = 0.04$ ) i udjela HDL kolesterola u ukupnom kolesterolu (27% u odnosu na 24%,  $p = 0.014$ ) bile značajno više u ovoj podskupini. Snižena razina udjela HDL kolesterola u ukupnom kolesterolu bila je značajno češća u podskupini s NOCAD ( $\chi^2 = 9.69$ ,  $p = 0.002$ ) (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Lipidni profil po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Varijabla	Skupina		Statistika
	NOCAD <sup>††</sup> (N = 85)	OCAD <sup>‡‡</sup> (N = 75)	
Kolesterol, mmol/L; M <sup>†</sup> (IQR <sup>‡</sup> )	4.81 (3.72 – 5.79)	4.59 (3.75 – 5.77)	$p = 0.975^*$
Povišena razina; N (%)	36 (42.4)	30 (40)	$\chi^2 = 0.09$ , $p = 0.764^{\S}$
HDL <sup>  </sup> , mmol/L; M (IQR)	1.26 (1.05 – 1.5)	1.14 (0.97 – 1.35)	$p = 0.04^*$
Snižena razina; N (%)	18 (21.2)	24 (32)	$\chi^2 = 2.40$ , $p = 0.122$
HDL/C <sup>¶</sup> , %; M (IQR)	27 (22.8 – 34)	24 (20 – 30)	$p = 0.014^*$
Snižena razina; N (%)	10 (11.8)	24 (32.0)	$\chi^2 = 9.69$ , $p = 0.002$
LDL <sup>**</sup> , mmol/L; M (IQR)	2.99 (2.13 – 3.94)	3.11 (2.48 – 3.97)	$p = 0.259^*$
Povišena razina; N (%)	78 (91.8)	73 (97.3)	$\chi^2 = 2.31$ , $p = 0.128$
Trigliceridi, mmol/L; M (IQR)	1.08 (0.7 – 1.57)	1.43 (1.15 – 1.98)	$p < 0.001^*$
Povišena razina; N (%)	18 (21.2)	29 (38.7)	$\chi^2 = 5.84$ , $p = 0.016$

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao medijan s IQR<sup>‡</sup>, te kao broj i postotak. \*Mann-Whitney U-test; †medijan; ‡interkvartilni raspon; §Hi – kvadrat test; ||lipoprotein visoke gustoće; ¶udio lipoproteina visoke gustoće u ukupnom kolesterolu; \*\*lipoprotein niske gustoće; ††neopstruktivna koronarna bolest; ‡‡opstruktivna koronarna bolest.





Slika 5.1. Lipidni profil po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160). Legenda: HDL – lipoprotein visoke gustoće; LDL – lipoprotein niske gustoće; NOCAD – neopstruktivna koronarna bolest; OCAD – opstruktivna koronarna bolest.

Vrijednosti homocisteina po podskupinama prikazane su u Tablici 5.3. U podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti bile su značajno niže vrijednosti homocisteina u odnosu na podskupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti (10 u odnosu na 11  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0.006$ ).

Tablica 5.3. Vrijednosti homocisteina po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Varijabla	Skupina		Statistika
	NOCAD <sup>  </sup> (N = 85)	OCAD <sup>¶</sup> (N = 75)	
Homocistein, $\mu\text{mol/L}$ ; M <sup>†</sup> (IQR <sup>‡</sup> )	10 (9 – 12)	11 (10 – 13.8)	<b>p = 0.006*</b>
Povišena razina; N (%)	5 (5.9)	8 (10.7)	$\chi^2 = 1.21$ , p = 0.271 <sup>§</sup>

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao medijan s IQR<sup>‡</sup>, te kao broj i postotak. \*Mann-Whitney U-test; <sup>†</sup>medijan; <sup>‡</sup>interkvartilni raspon; <sup>§</sup>Hi – kvadrat test; <sup>||</sup>neopstruktivna koronarna bolest; <sup>¶</sup>opstruktivna koronarna bolest.

Rezultati psihološke procjene anksioznosti, depresije i stresa prema podskupinama prikazani su u Tablici 5.4. Nije bilo značajne razlike među podskupinama u bodovnom rezultatu testa za anksioznost ( $p = 0.155$ ), depresivnost ( $p = 0.340$ ) i stres ( $p = 0.256$ ). Svrstavanjem bodovnih rezultata u kategorije prema stupnju anksioznosti, depresivnosti i stresa, za anksioznost ( $p = 0.132$ ) i depresivnost ( $p = 0.154$ ) nije bilo značajne razlike u rezultatu između

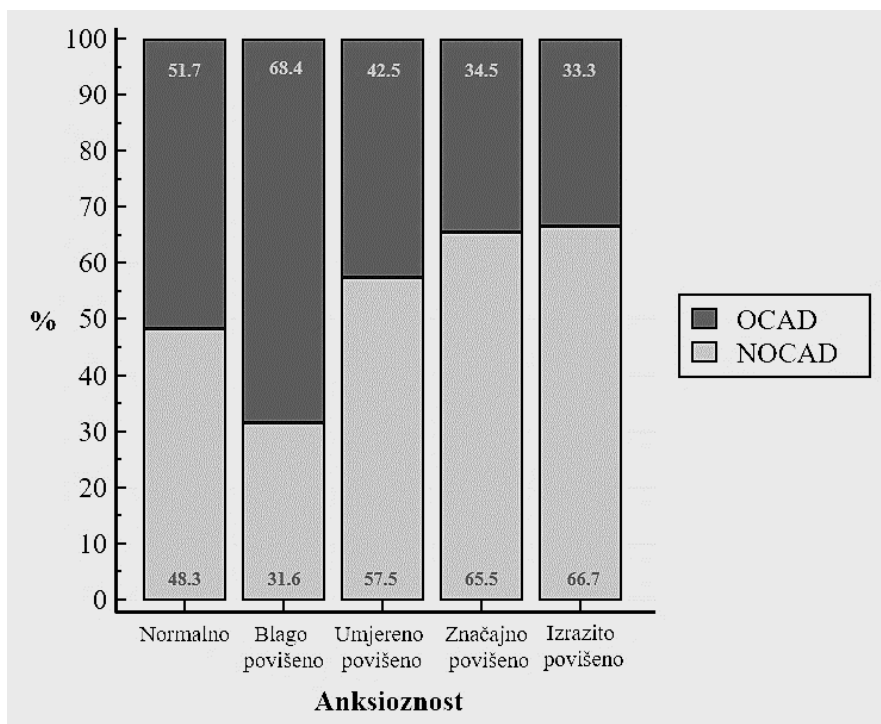
podskupina s neopstruktivnom i opstruktivnom koronarnom bolesti, dok je razina stresa bila značajno veća u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti, pri čemu je 18.8 % ispitanika s neopstruktivnom koronarnom bolesti imalo najvišu razinu stresa (kategorija izrazito povišenog stresa, NOCAD u odnosu na OCAD je 18.8 % u odnosu na 1.3 %,  $\chi^2 = 21.08$ ,  $p < 0.001$ ) (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Rezultati psihološke procjene po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

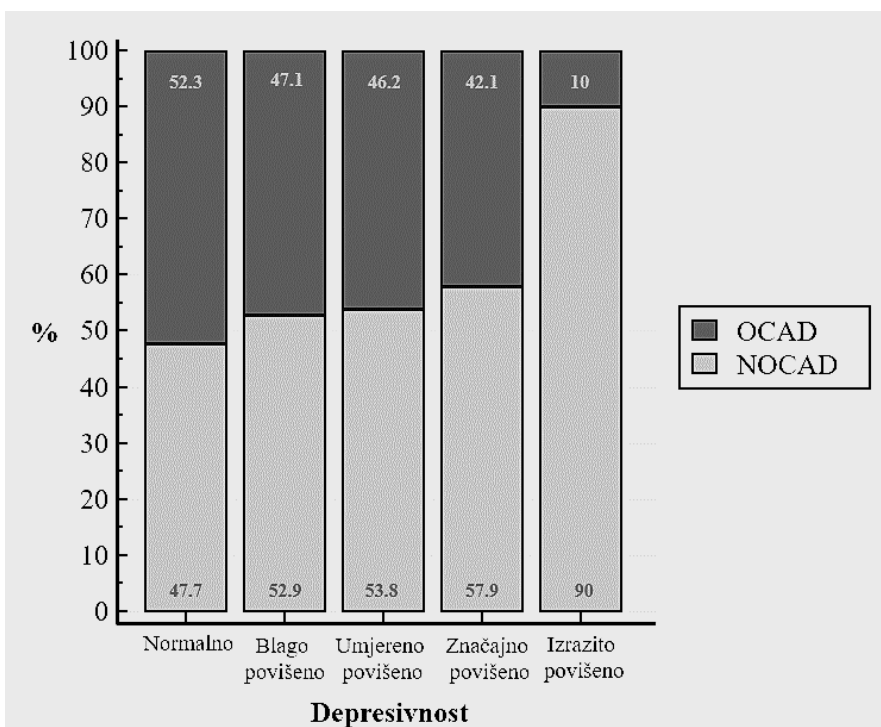
Varijabla	Skupina		Statistika
	NOCAD <sup>  </sup> (N = 85)	OCAD <sup>  </sup> (N = 75)	
Anksioznost, skala; M <sup>†</sup> (IQR <sup>‡</sup> )	6 (3 – 10)	5 (4 – 7)	p = 0.155*
Kategorija; N (%)			$\chi^2 = 7.08$ , p = 0.132 <sup>§</sup>
Normalno	29 (34.1)	31 (41.3)	
Blago povišeno	6 (7.1)	13 (17.3)	
Umjereno povišeno	23 (27.1)	17 (22.7)	
Značajno povišeno	19 (22.4)	10 (13.3)	
Izrazito povišeno	8 (9.4)	4 (5.3)	
Depresivnost, skala; M (IQR)	5 (2 – 7.25)	4 (2 – 6)	p = 0.340*
Kategorija; N (%)			$\chi^2 = 6.67$ , p = 0.154
Normalno	42 (49.4)	46 (61.3)	
Blago povišeno	9 (10.6)	8 (10.7)	
Umjereno povišeno	14 (16.5)	12 (16)	
Značajno povišeno	11 (12.9)	8 (10.7)	
Izrazito povišeno	9 (10.6)	1 (1.3)	
Stres, skala; M (IQR)	8 (4 – 14)	8 (5 – 10)	p = 0.256*
Kategorija; N (%)			$\chi^2 = 21.08$ , p < 0.001
Normalno	50 (61.3)	49 (65.3)	
Blago povišeno	6 (7.1)	17 (22.7)	
Umjereno povišeno	4 (4.7)	5 (6.7)	
Značajno povišeno	9 (10.6)	3 (4)	
Izrazito povišeno	16 (18.8)	1 (1.3)	

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao medijan s IQR<sup>‡</sup>, te kao broj i postotak. \*Mann-Whitney U-test; †medijan; ‡interkvartilni raspon; §Hi – kvadrat test; <sup>||</sup>neopstruktivna koronarna bolest; <sup>¶</sup>opstruktivna koronarna bolest.

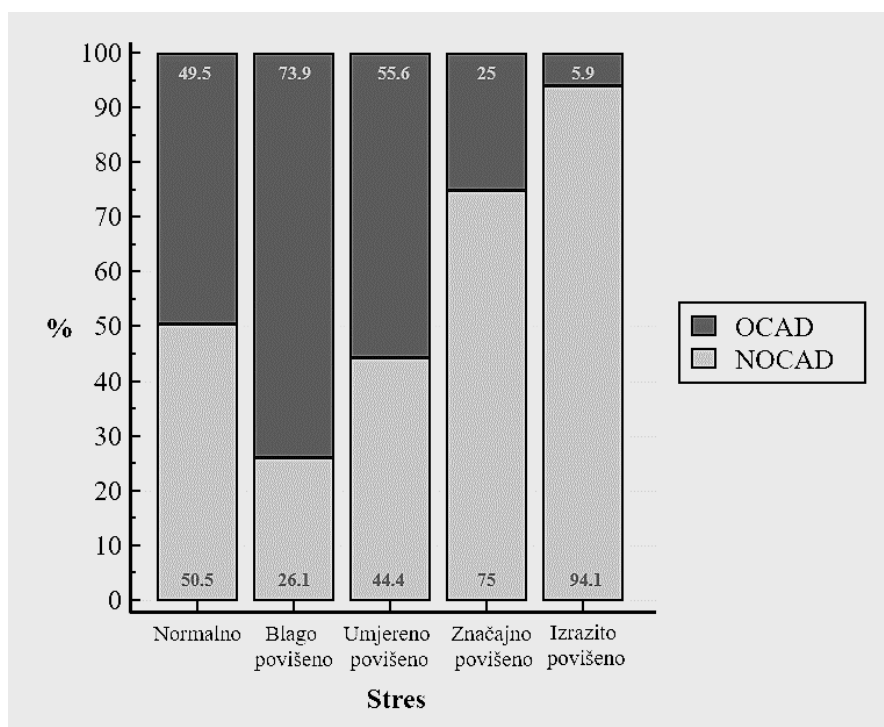
Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju anksioznosti prikazuje Slika 5.2., prema stupnju depresivnosti Slika 5.3. te prema stupnju stresa Slika 5.4. Za stupanj anksioznosti i depresivnosti prema kategorijama nije bilo značajne razlike među podskupinama (p = 0.132 i p = 0.154), dok je u kategoriji izrazito povišenog stresa bilo značajno više ispitanika s neopstruktivnom koronarnom bolesti (p < 0.001).



Slika 5.2. Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju anksioznosti. Legenda: OCAD – opstruktivna koronarna bolest, NOCAD – neopstruktivna koronarna bolest.



Slika 5.3. Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju depresivnosti. Legenda: OCAD – opstruktivna koronarna bolest, NOCAD – neopstruktivna koronarna bolest.



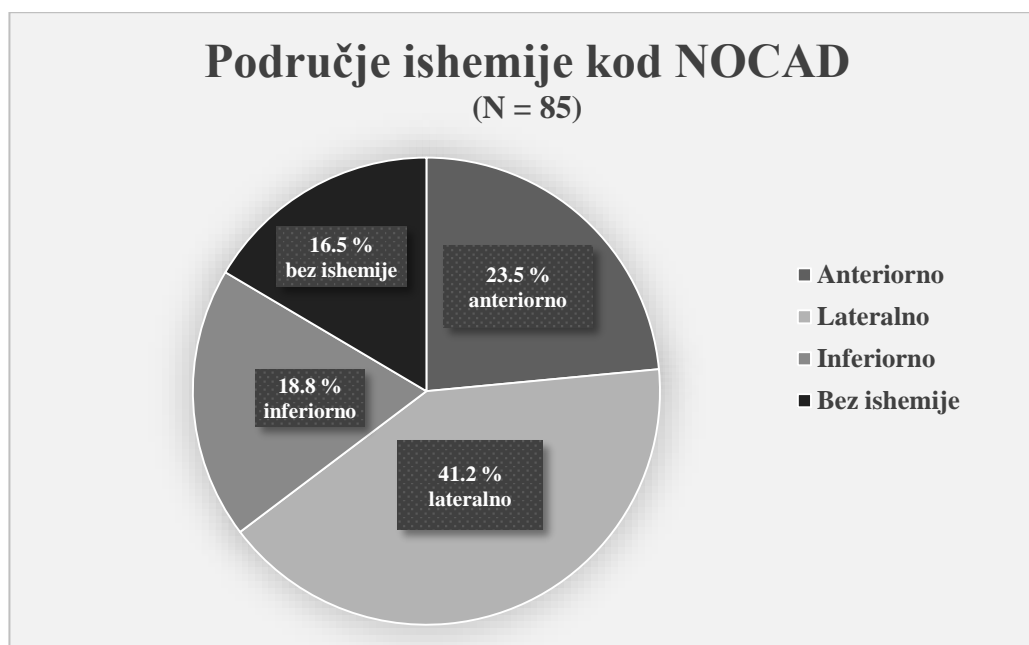
Slika 5.4. Zastupljenost opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti u kategorijama prema stupnju stresa. Legenda: OCAD – opstruktivna koronarna bolest, NOCAD – neopstruktivna koronarna bolest.

Kako je prikazano u Tablici 5.5., kod mjerenja tortuoziteta metodom mjerenja kuteva, bilo je značajno više tortuoznih koronarnih arterija u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na podskupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti, za sve tri koronarne arterije – LCX, LAD i RCA ( $p < 0.01$  za svaku). Kod mjerenja metodom izračuna indeksa tortuoziteta, indeks tortuoziteta bio je značajno veći u podskupini s NOCAD u usporedbi s podskupinom s OCAD, za sve tri koronarne arterije – LCX, LAD i RCA (LCX 1.3 u odnosu na 1.15,  $p < 0.001$ ; LAD 1.26 u odnosu na 1.18,  $p < 0.001$ ; RCA 2 u odnosu na 1.87,  $p = 0.014$ ; Tablica 5.5.). Iz Tablice 5.5. te iz Slike 5.4. je vidljivo da je kod NOCAD ishemija najčešće zabilježena u lateralnom području (41.2 %), zatim u anteriornom (23.5 %) te najmanje u inferiornom (18.8 %).

Tablica 5.5. Tortuozitet koronarnih arterija po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti te raspodjela područja ishemije kod neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Varijabla	Skupina		Statistika
	NOCAD <sup>¶</sup> (N = 85)	OCAD <sup>¶</sup> (N = 75)	
Tortuozitet koronarnih arterija; N (%)			
LCX <sup>**</sup>	34 (40)	11 (14.7)	$\chi^2 = 12.6, p < 0.001^{\S}$
LAD <sup>††</sup>	28 (32.9)	8 (10.7)	$\chi^2 = 11.3, p < 0.001$
RCA <sup>††</sup>	8 (9.4)	0 (0)	$\chi^2 = 7.38, p = 0.007$
Indeks tortuoziteta; M <sup>†</sup> (IQR <sup>‡</sup> )			
LCX	1.3 (1.13 – 1.47)	1.15 (1.1 – 1.3)	$p < 0.001^*$
LAD	1.26 (1.18 – 1.45)	1.18 (1.14 – 1.26)	$p < 0.001^*$
RCA	2 (1.79 – 2.27)	1.87 (1.65 – 2.17)	$p = 0.014^*$
Područje ishemije; N (%)			
Anteriorno	20 (23.5)		
Lateralno	35 (41.2)		
Inferiorno	16 (18.8)		
Bez ishemije	14 (16.5)		

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao medijan s IQR<sup>‡</sup>, te kao broj i postotak. \*Mann-Whitney U-test; †medijan; ‡interkvartilni raspon; §Hi – kvadrat test; ¶neopstruktivna koronarna bolest; †opstruktivna koronarna bolest; \*\*lijeva cirkumfleksna arterija; ††lijeva prednja silazna arterija; ††desna koronarna arterija.



Slika 5.4. Zastupljenost područja ishemije u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Legenda: NOCAD – neopstruktivna koronarna bolest.

U podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti bilo je značajno više bolesnika koji imaju najmanje 1 tortuoznu koronarnu arteriju u odnosu na podskupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti (47 u odnosu na 15,  $\chi^2 = 20.781, p < 0.0001$ ). Također, u podskupini s

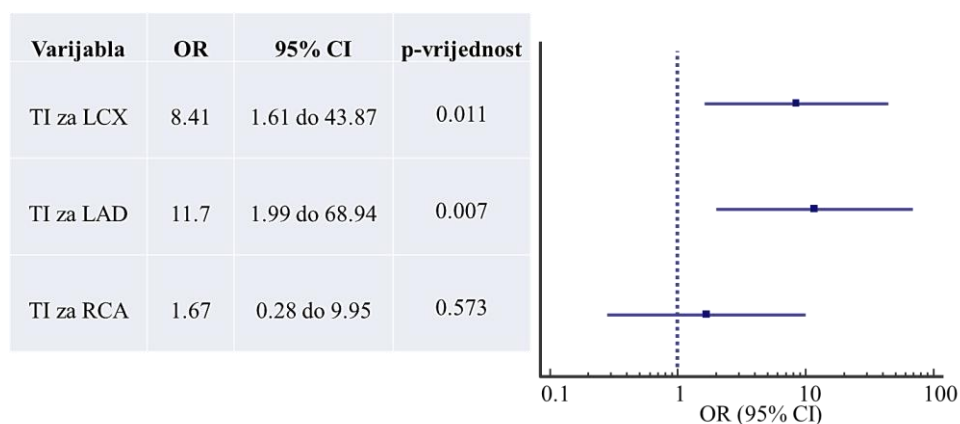
NOCAD bilo je značajno više bolesnika koji imaju 1 tortuožnu koronarnu arteriju (24 u odnosu na 11,  $\chi^2 = 22.601$ ,  $p < 0.0001$ ), odnosno 2 tortuožne koronarne arterije (23 u odnosu na 4,  $\chi^2 = 22.601$ ,  $p < 0.0001$ ). Nije bio niti jedan bolesnik s tortuožitetima sve tri koronarne arterije (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Prisutnost tortuožnih koronarnih arterija po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Varijabla	Skupina		Statistika
	NOCAD <sup>†</sup> (N = 85)	OCAD <sup>§</sup> (N = 75)	
Tortuožitet koronarnih arterija; N (%)			
Najmanje 1 tortuožna arterija	47 (55)	15 (20)	$\chi^2 = 20.781$ , $p < 0.0001^*$
Bez tortuožiteta	38 (45)	60 (80)	
Broj tortuožnih arterija; N (%)	<b>N = 47</b>	<b>N = 15</b>	
1 arterija	24 (51)	11 (73)	$\chi^2 = 22.601$ , $p < 0.0001$
2 arterije	23 (49)	4 (27)	
3 arterije	0 (0)	0 (0)	

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao broj i postotak. \*Hi – kvadrat test; <sup>†</sup>neopstruktivna koronarna bolest; <sup>§</sup>opstruktivna koronarna bolest.

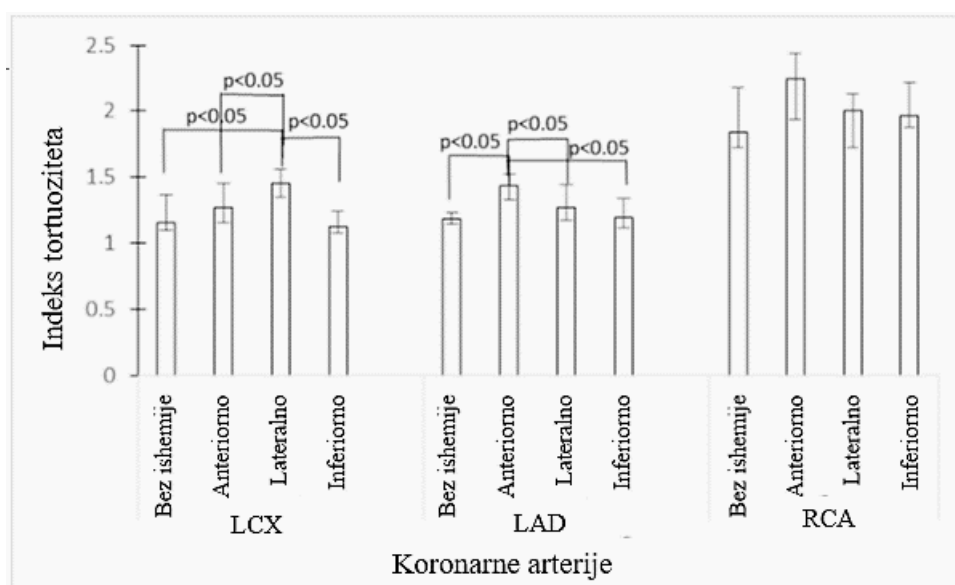
Pokazana je značajna povezanost između prisutnosti tortuožiteta utvrđenih metodom mjerenja kuteva za LCX i indeksa tortuožiteta LCX (OR 8.41, 95 % CI 1.61 – 43.87,  $p = 0.012$ ), a također i između prisutnosti tortuožiteta utvrđenih metodom mjerenja kuteva za LAD i indeksa tortuožiteta LAD (OR 11.70, 95% CI 1.99 – 68.94,  $p = 0.007$ ), no ne i za RCA (OR 1.67, 95 % CI 0.28 – 9.95,  $p = 0.573$ , logistička regresija) (Slika 5.5.).



Slika 5.5. Povezanost između prisutnosti tortuožiteta utvrđenih metodom mjerenja kuteva i indeksa tortuožiteta za LCX, LAD i RCA. Legenda: TI – indeks tortuožiteta; LCX – lijeva

cirkumfleksna arterija; LAD – lijeva prednja silazna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija; OR – omjer izgleda; CI – raspon pouzdanosti.

Usporedbom indeksa tortuoziteta koronarnih arterija sa ishemijom miokarda u području koje pojedina arterija opskrbljuje, pokazana je značajna povezanost indeksa tortuoziteta LCX i LAD sa znacima ishemije u specifičnim dijelovima miokarda koji su irigirani tim žilama. Značajno veće vrijednosti indeksa tortuoziteta LCX uočene su kod bolesnika koji imaju znakove ishemije u lateralnom području miokarda (medijan 1.45, IQR 1.35 – 1.56;  $p < 0.001$ ; Kruskal–Wallis test; *post hoc* značajna razlika u odnosu skupinu s anteriornom i inferiornom ishemijom te onu bez ishemije). Kod bolesnika s anteriornom ishemijom bile su značajno veće vrijednosti indeksa tortuoziteta LAD (medijan 1.43, IQR 1.33 – 1.52;  $p < 0.001$ ; Kruskal–Wallis test; *post hoc* značajna razlika u odnosu skupinu s lateralnom i inferiornom ishemijom te onu bez ishemije). Nije bilo povezanosti indeksa tortuoziteta RCA sa ishemijom inferiorne regije ( $p = 0.122$ ) (Slika 5.6.).

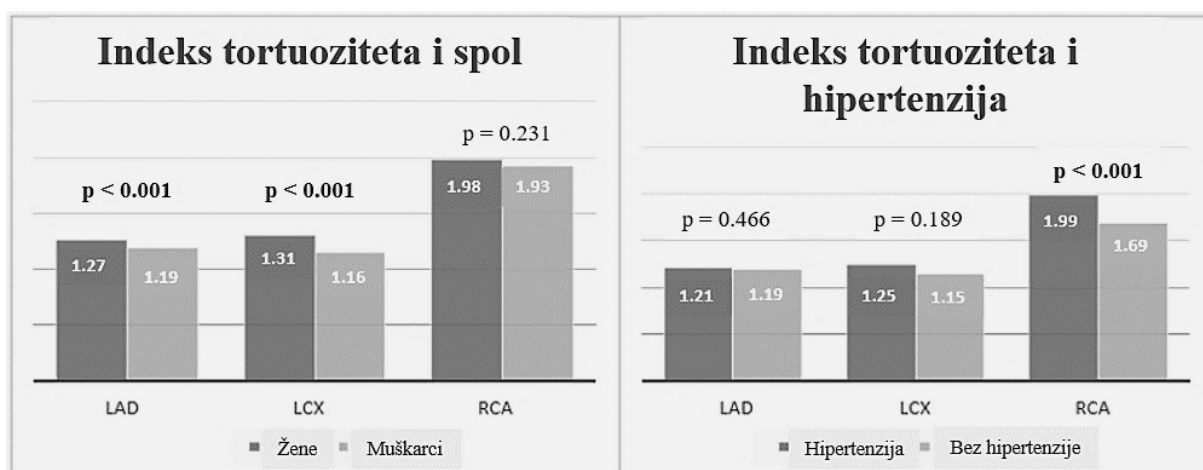


Slika 5.6. Grafički prikaz povezanosti indeksa tortuoziteta koronarnih arterija s područjima ishemije miokarda. Legenda: LCX – lijeva cirkumfleksna arterija; LAD – prednja silazna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija.

Procjenom tortuoziteta metodom mjerenja kuteva, značajna povezanost je uočena između tortuoziteta LCX i ishemije u lateralnom području miokarda (OR 4.9, 95 % CI 1.0 – 23.6,  $p = 0.046$ , logistička regresija). Tortuozitet LAD pokazao je povezanost sa ishemijom anteriorne regije miokarda, no povezanost nije dosegla statističku značajnost (OR 0.2 za

lateralnu ishemiju i  $OR < 0.1$  za inferiornu ishemiju, logistička regresija). Nije bilo značajne povezanosti tortuožiteta RCA sa ishemijom miokarda ( $p = 0.222$ , logistička regresija).

Uočili smo značajno veći indeks tortuožiteta LCX i LAD kod žena u odnosu na muškarce (medijan LCX 1.31 u odnosu na 1.16,  $p < 0.001$ ; medijan LAD 1.27 u odnosu na 1.19,  $p < 0.001$ ), dok za RCA nije bilo značajne razlike u indeksu tortuožiteta među spolovima (medijan RCA 1.98 kod žena u odnosu na 1.93 kod muškaraca,  $p = 0.231$ ) (Slika 5.7.). Kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom značajno je veći indeks tortuožiteta samo za RCA u odnosu na bolesnike koji nemaju arterijsku hipertenziju (medijan RCA 1.99 u odnosu na 1.69,  $p < 0.001$ ), dok za LCX i LAD nije bilo značajne razlike (medijan LCX 1.25 u odnosu na 1.15,  $p = 0.189$ ; medijan LAD 1.21 u odnosu na 1.19,  $p = 0.466$ ) (Slika 5.7.). S obzirom na dob bolesnika, pokazana je blaga, no značajna povezanost samo s indeksom tortuožiteta za RCA ( $R = 0.282$ ,  $p < 0.001$ ), ali ne za LCX ( $R = 0.03$ ,  $p = 0.696$ ) i LAD ( $R = 0.06$ ,  $p = 0.452$ ).



Slika 5.7. Grafički prikaz povezanosti indeksa tortuožiteta koronarnih arterija sa spolom i hipertenzijom. Legenda: LCX – lijeva cirkumfleksna arterija; LAD – prednja silazna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija.

Povezanost tradicionalnih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest i tortuožiteta koronarnih arterija prikazana je u Tablici 5.7. Nije bilo značajne povezanosti tortuožiteta s hipertenzijom ( $OR 1.14$ , 95% CI 0.45 – 2.93,  $p = 0.78$ ), šećernom bolesti ( $OR 0.69$ , 95% CI 0.31 – 1.5,  $p = 0.345$ ), hiperlipidemijom ( $OR 1.08$ , 95% CI 0.53 – 2.17,  $p = 0.839$ ), obiteljskom anamnezom ( $OR 1.58$ , 95% CI 0.81 – 3.09,  $p = 0.182$ ), pušenjem ( $OR 0.71$ , 95% CI 0.33 – 1.5,  $p = 0.365$ ) i dobi ( $OR 1.02$ , 95% CI 0.98 – 1.05,  $p = 0.342$ ) (Tablica 5.6.).



Tablica 5.7. Povezanost rizičnih čimbenika za koronarnu bolest i tortuoziteta koronarnih arterija.

Varijabla	OR*	95% CI†	p-vrijednost
Hipertenzija	1.14	0.45 do 2.93	0.78
Šećerna bolest	0.69	0.31 do 1.5	0.345
Hiperlipidemija	1.08	0.53 do 2.17	0.839
Obiteljska anamneza	1.58	0.81 do 3.09	0.182
Pušenje	0.71	0.33 do 1.5	0.365
Dob	1.02	0.98 do 1.05	0.342

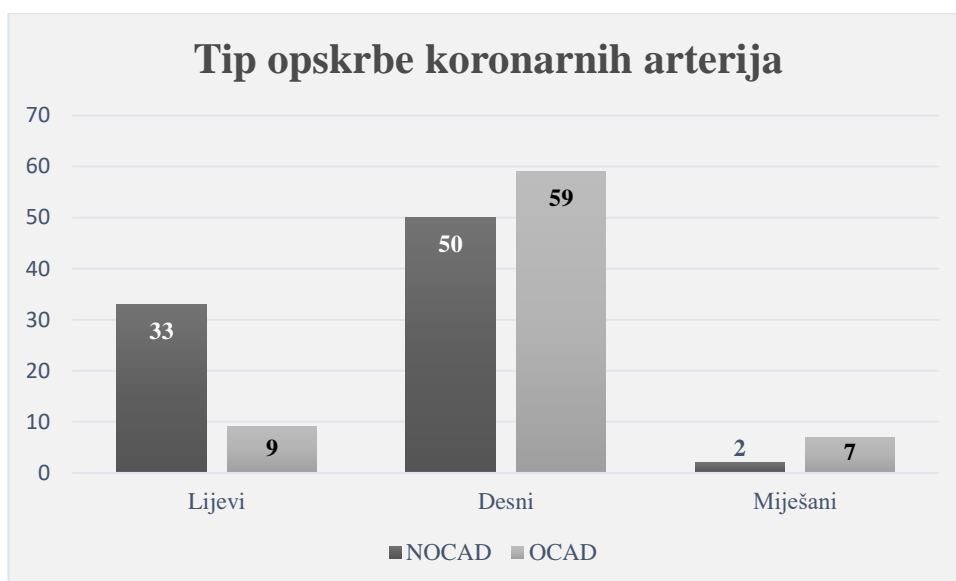
Legenda: \*omjer izgleda; †raspon pouzdanosti

Tip opskrbe koronarnih arterija bio je dominantno desni u objema podskupinama (58.8 % kod neopstruktivne koronarne bolesti u odnosu na 78.7 % kod opstruktivne koronarne bolesti), no bilo je značajno više lijeve dominacije u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti (38.8 % u odnosu na 12 %,  $\chi^2 = 16.7$ ,  $p < 0.001$ ) (Tablica 5.8., Slika 5.8.).

Tablica 5.8. Tip opskrbe koronarnih arterija po podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

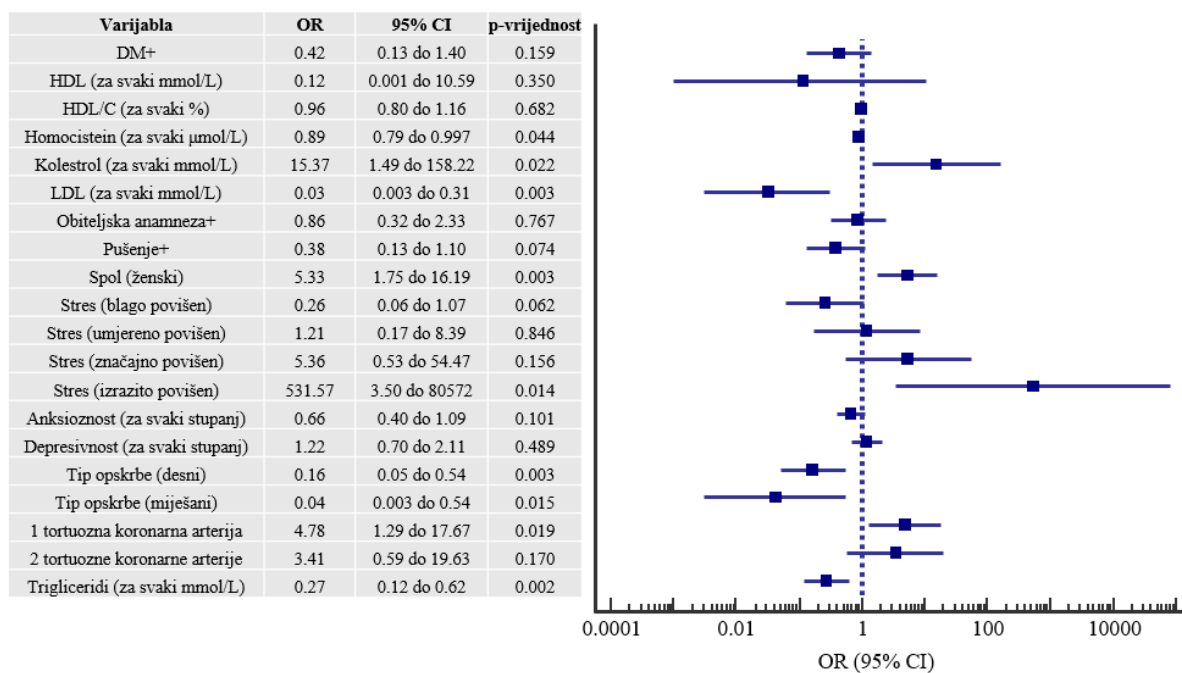
Varijabla	Skupina		Statistika
	NOCAD† (N = 85)	OCAD§ (N = 75)	
Tip opskrbe koronarnih arterija; N (%)			$\chi^2 = 16.7$ , $p < 0.001$ *
Lijeve	33 (38.8)	9 (12)	
Desni	50 (58.8)	59 (78.7)	
Miješani	2 (2.4)	7 (9.3)	

Legenda: Vrijednosti su prikazane kao broj i postotak. \*Hi – kvadrat test; †neopstruktivna koronarna bolest; §opstruktivna koronarna bolest.



Slika 5.8. Raspodjela pojedinih tipova opskrbe koronarnih arterija prema podskupinama s obzirom na prisutnost neopstruktivne koronarne bolesti (N = 160).

Razlike u demografskim obilježjima, čimbenicima rizika, psihološkim čimbenicima te obilježjima koronarnih arterija analizirane su multivarijatnom logističkom regresijom kako bi se ispitala uloga navedenih obilježja kao prediktora za neopstruktivnu koronarnu bolest. Rezultati multivarijatne logističke regresije prikazani su na Slici 5.9.



Slika 5.9. Grafički prikaz rezultata multivarijatne logističke regresije za neopstruktivnu koronarnu bolest. Legenda; OR – omjer izgleda; CI – raspon pouzdanosti.

Iz Slike 5.9. je vidljivo da su statistički značajni nezavisni prediktori za neopstruktivnu koronarnu bolest razina homocisteina (OR za svaki  $\mu\text{mol/L}$  0.89, 95 % CI 0.79 – 0.997,  $p = 0.044$ ), razina kolestrola (OR za svaki  $\text{mmol/L}$  15.37, 95 % CI 1.49 – 158.22,  $p = 0.022$ ), razina LDL kolesterola (OR za svaki  $\text{mmol/L}$  0.03, 95 % CI 0.003 – 0.31,  $p = 0.003$ ), spol (OR za žene 5.33, 95 % CI 1.75 – 16.19,  $p = 0.003$ ), razina stresa (OR za izrazito povišen, 531.57, 95 % CI 3.50 – 80572,  $p = 0.014$ ), desni tip opskrbe koronarnih arterija (OR 0.16, 95 % CI 0.05 – 0.54,  $p = 0.003$ ) i miješani tip opskrbe (OR 0.04, 95 % CI 0.003 – 0.54,  $p = 0.015$ ) u odnosu na lijevi, tortuozičnost jedne koronarne arterije (OR 4.78, 95% CI 1.29 – 17.67,  $p = 0.019$ ), te razina triglicerida (OR za svaki  $\text{mmol/L}$  0.27, 95% CI 0.12 – 0.62,  $p = 0.002$ ).

Prema navedenim rezultatima razina homocisteina, LDL kolesterola i triglicerida povećavaju rizik od opstruktivne koronarne bolesti. Lijevi tip opskrbe koronarnih arterija značajan je prediktor za neopstruktivnu koronarnu bolest u odnosu na desni ( $p = 0.003$ ) i miješani tip ( $p = 0.015$ ). Rizik od neopstruktivne koronarne bolesti statistički značajno povećavaju ženski spol za 5.3 puta, tortuozičnost koronarne arterije za 4.8 puta, izrazito povišena razina stresa za 532 puta (u odnosu na ostale razine stresa) te razina kolesterola za 15 puta (za svaki  $\text{mmol/L}$ ).

## 6. RASPRAVA

Neopstruktivna koronarna bolest unazad nekoliko godina prepoznata je kao važan uzrok ishemije miokarda i velikih kardiovaskularnih događaja, osobito u ženskoj populaciji, zbog čega raste interes za patofiziološke mehanizme i kliničke ishode ove bolesti (158, 213, 214). Otkrivanje konkretnog patofiziološkog supstrata neopstruktivne koronarne bolesti unaprijedit će dijagnostičku i terapijsku strategiju kod znatnog broja bolesnika koji imaju simptome i znakove ishemije miokarda, a nemaju značajnih opstrukcija koronarnih arterija. U ovoj studiji ispitivali smo pojavnost neopstruktivne koronarne bolesti među bolesnicima koji su zbog sumnje na koronarnu bolest podvrgnuti koronarnoj angiografiji te potencijalne etiopatogenetske čimbenike u razvoju ove bolesti. Ispitali smo povezanost tortuoziteta koronarnih arterija s ishemijskim promjenama u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti te povezanost pojedinog tipa opskrbe koronarnih arterija s pojavnosti neopstruktivne koronarne bolesti. Analizirali smo zastupljenost poznatih kardiovaskularnih čimbenika rizika i psiholoških opterećenja u ovoj bolesti te ih usporedili s opstruktivnom koronarnom bolesti.

U ovom istraživanju, među bolesnicima sa znakovima ishemije miokarda koji su se prezentirali kao akutni ili kronični koronarni sindrom, prema nalazu koronarne angiografije bilo je više od 50 % onih bez značajne opstrukcije koronarnih arterija, odnosno s dijagnozom neopstruktivne koronarne bolesti. Gotovo 70 % pacijenata kojima je elektivno učinjena koronarna angiografija indicirana zbog kroničnih simptoma i ishemijskih promjena utvrđenih ergometrijskim testiranjem ili perfuzijskom scintigrafijom miokarda, imalo je neopstruktivne koronarne arterije. Ovi rezultati su u skladu s prethodnim studijama koje su pokazale da do 70 % bolesnika s anginoznim simptomima i ishemijom miokarda nema značajnih opstrukcija koronarnih arterija (148, 149, 169, 215). Ovako visoka incidencija angiografskog nalaza neopstruktivnih koronarnih arterija kod bolesnika sa ishemijom miokarda ukazuje na to da postoji značajna patologija koronarne cirkulacije mimo opstrukcije koronarnih arterija. Prethodne studije pokazale su značajno veću učestalost neopstruktivne koronarne bolesti u žena, no točan mehanizam koji bi objasnio ove spolne razlike nije poznat (158, 214, 215). Navedeno je potvrđeno i u našoj studiji, gdje je više od 70 % žena uključenih imalo koronarnu bolest bez značajne opstrukcije koronarnih arterija.

Uloga poznatih kardiovaskularnih čimbenika rizika u razvoju neopstruktivne koronarne bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Iako se spominje utjecaj dobi, dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije na mikrovaskularnu disfunkciju, većina dosadašnjih studija pokazala je manju pojavnost tradicionalnih kardiovaskularnih čimbenika rizika u skupini bolesnika s

neopstruktivnom koronarnom bolesti (148, 158, 216). Učestalost hipertenzije, hiperlipidemije i pozitivne obiteljske anamneze u našem istraživanju bila je podjednaka u objema podskupinama koronarne bolesti, kao i dob ispitanika te indeks tjelesne mase koji je ukazivao na prekomjernu tjelesnu masu. S obzirom da su ovi čimbenici dokazani kao čimbenici rizika za opstruktivnu koronarnu bolest, njihova jednaka učestalost u skupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti može biti pokazatelj da ovi čimbenici imaju utjecaj i u razvoju neopstruktivne koronarne bolesti, osobito hipertenzija koja je utvrđena u 80% naših bolesnika, a koji nisu imali opstrukciju koronarnih arterija, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ova povezanost potvrdila. Hipertenzija uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene srčanog mišića i vaskulature, čime dovodi do promjena mikrovaskulature ali i velikih koronarnih arterija (217, 218). Šećerna bolest je u našoj studiji značajno više zastupljena u skupini bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti, što je u skladu s rezultatima prethodnih istraživanja (148 – 150, 158, 215). U podskupini s opstruktivnom koronarnom bolesti bilo je značajno više pušača, što potvrđuje značajnu ulogu pušenja u aterosklerozi i opstrukciji koronarnih arterija koja je pokazana i u prethodnim istraživanjima (220). Iako se govori o povezanosti pušenja s neopstruktivnom koronarnom bolesti, vjerojatno putem mikrovaskularne disfunkcije, u našem istraživanju ova povezanost nije pokazana, a u podskupini bez opstrukcije koronarnih arterija bilo je više od 75 % nepušača (221, 222).

Laboratorijski nalazi lipidograma kod naših ispitanika pokazali su nešto povoljniji lipidni profil u bolesnika bez značajne opstrukcije koronarnih arterija. Zamijećena je značajno viša razina HDL kolesterola i njegovog udjela u ukupnom kolesterolu te niža razina triglicerida u skupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Razine ukupnog kolesterola i LDL kolesterola bile su podjednake među podskupinama, kao i udio bolesnika s povišenim vrijednostima ovih parametara. Važno je istaknuti da je u obje podskupine više od 90 % bolesnika imalo povišene vrijednosti LDL kolesterola, uz nešto veći udio bolesnika i višu razinu LDL kolesterola u podskupini s opstruktivnom koronarnom bolesti, no bez statistički značajne razlike među podskupinama. LDL je prepoznat kao važan čimbenik u aterogenezi i njegov je utjecaj na rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti pokazan u prethodnim istraživanjima (118, 223 – 226). Visok udio bolesnika s povišenom razinom LDL kolesterola u našoj studiji potvrđuje ovu povezanost te ukazuje na njegovu ulogu kako u opstruktivnoj, tako i u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti. Utjecaj razine lipida na obje vrste koronarne bolesti potvrđuje i multivarijatna analiza koja je pokazala da razina LDL kolesterola i triglicerida povećavaju rizik od opstruktivne koronarne bolesti, dok razina ukupnog kolesterola povećava rizik od neopstruktivne koronarne bolesti. Povoljniji lipidni profil u bolesnika s neopstruktivnom

koronarnom bolesti govori u prilog činjenici da hiperlipidemija ima značajniju ulogu u opstruktivnoj koronarnoj bolesti te da uz aterosklerozu postoje i drugi etiopatogenetski mehanizmi koji dovode do nastanka koronarne bolesti.

Homocistein, koji putem oštećenja endotela doprinosi nastanku ateroskleroze, u ranijim je studijama prepoznat kao čimbenik rizika za opstruktivnu koronarnu bolest (21, 22). Naše je istraživanje u multivarijantnoj analizi pokazalo da je razina homocisteina prediktor za opstruktivnu koronarnu bolest. Uočene su značajno više vrijednosti homocisteina u skupini bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti, što potvrđuje njegovu ulogu u razvoju opstruktivne, ali ne i neopstruktivne koronarne bolesti.

Uz tradicionalne kardiovaskularne čimbenike rizika, sve se više spominje utjecaj psiholoških čimbenika na razvoj i ishode koronarne bolesti (74, 227). Anksioznost, depresija i stres doprinose nastanku i progresiji opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti (229). Osim što psihosocijalni problemi utječu na ponašanje dovodeći do slabije kontrole promjenjivih čimbenika rizika, djeluju i direktno putem neuroendokrine aktivacije i trombogeneze (228). Uspoređujući psihičko opterećenje (anksioznost, depresiju, stres i sklonost negativnim emocijama) između bolesnika s opstruktivnom i neopstruktivnom koronarnom bolesti, rezultati prethodnih studija pokazuju različite spoznaje. Unatoč tome što se smatra da psihičko opterećenje ima istaknutu ulogu u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti, u novijim istraživanjima opaža se povišena, ali podjednaka razina anksioznosti, depresije i stresa u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti, kao i u onih s opstrukcijom koronarnih arterija (97, 229, 230), dok je u starijim istraživanjima zamijećena veća razina psihičkih poremećaja u žena s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu zdrave žene te one s opstruktivnom koronarnom bolesti (231). U našem istraživanju također su zamijećene podjednake razine anksioznosti, depresije i stresa u bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti kao i u onih s opstruktivnom koronarnom bolesti, no u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti bilo je značajno više bolesnika s najvišom razinom stresa, odnosno u kategoriji izrazito povišenog stresa. Psihički stres putem poremećene vazoreaktivnosti i autonomnog živčanog sustava te pojačanog upalnog odgovora može biti uključen u patofiziologiju neopstruktivne koronarne bolesti (229). Naše istraživanje potvrđuje da visoka razina stresa ima ulogu u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti. Iz dosadašnjih spoznaja može se zaključiti da psihičko opterećenje doprinosi razvoju i pogoršanju koronarne bolesti, kako opstruktivne, tako i neopstruktivne, dok perzistirajući anginozni simptomi povećavaju razinu psihičkog opterećenja čineći tako začarani krug negativnog međudjelovanja, što je osobito izraženo u našoj ispitivanoj skupini (229).

Tortuozičnost koronarnih arterija je nerijetko zamijećena pojava na koronarnoj angiografiji, ali se najčešće zanemaruje pri analizi angiograma gdje se najviše pozornosti ipak pridaje stupnju suženja koronarnih arterija. Ovaj nedovoljno istražen entitet može imati značajnu ulogu u razvoju simptoma i znakova ishemije miokarda u bolesnika koji nemaju značajnih suženja koronarnih arterija te je potrebno posvetiti više pažnje zapažanju koronarnih tortuozičnosti i otkrivanju potencijalnih čimbenika rizika za nastanak ovog stanja. Nekoliko ranijih studija ističu tortuozičnost koronarnih arterija kao potencijalni uzrok ishemije u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti, no do sada nema kliničkih istraživanja koja bi potvrdila ovu povezanost (167, 169, 232). Mogući mehanizam kojim dolazi do razvoja ishemije miokarda jest putem smanjenog distalnog tlaka perfuzije i koronarnog protoka u dijelovima miokarda koji su irigirani tortuoznim koronarnim arterijama. Ova pojava može biti uzrokovana povećanim trenjem koje dovodi do većeg tangencijalnog naprezanja i pojačanim centrifugalnim učinkom u tortuoznim koronarnim arterijama (233), što utječe na protok distalno od tortuoznog dijela. Oštri kutevi tortuoznih arterija ometaju normalan laminarni protok te uzrokuju značajan gubitak energije i nedovoljan perfuzijski tlak u distalnim dijelovima (166). U prethodnim istraživanjima zaključeno je kako su glavne odrednice koje utječu na ovu pojavu broj zavoja i veličina kuteva u zavojima kod tortuoznih koronarnih arterija (169). Li i ostali su napravili računalnu simulaciju dinamike tlaka u tortuoznim koronarnim arterijama, čime je pokazano značajno sniženje perfuzijskog tlaka koronarnih arterija distalno od tortuoznog segmenta koje ovisi o stupnju težine tortuozičnosti (234). Navedeno je potvrđeno i u kasnijoj računalnoj analizi koja je također utvrdila sniženje koronarnog perfuzijskog tlaka u tortuoznijim koronarnim arterijama te povećano tangencijalno naprezanje (235).

Unatoč prepoznatoj važnosti tortuozičnosti, ne postoji opće prihvaćena definicija ovog entiteta i nije utvrđen način stupnjevanja težine koronarnih tortuozičnosti, što onemogućava adekvatnu procjenu ove bolesti i njeno prepoznavanje u kliničkoj praksi. Prethodna istraživanja koristila su različite metode procjene i kvantifikacije koronarnih tortuozičnosti, zbog čega je otežana interpretacija i usporedba rezultata (166, 169, 217, 233, 236, 237). U našem istraživanju koristili smo dvije metode mjerenja tortuozičnosti, metodu mjerenja kuteva i metodu izračuna indeksa tortuozičnosti te ispitali njihovu razliku i povezanost s neopstruktivnom koronarnom bolesti i ishemijom miokarda (217, 237).

U našem istraživanju je više od 55 % bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti i ishemijskim promjenama imalo značajan stupanj tortuozičnosti koronarnih arterija, koji je određen metodom mjerenja kuteva. Pojavnost tortuozičnosti koronarnih arterija bila je značajno veća u ovoj podskupini u usporedbi s podskupinom koja ima opstruktivnu koronarnu bolest, što

ukazuje da bi ovaj entitet mogao biti potencijalni uzrok ishemije miokarda kod bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Izračun indeksa tortuoziteta također je pokazao značajno tortuoznije koronarne arterije u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na podskupinu s opstrukcijom koronarnih arterija, sa značajnom razlikom u indeksu tortuoziteta za sve tri koronarne arterije.

Među koronarnim arterijama najviše je bilo tortuoznih LCX, a zatim LAD i RCA, no pojavnost je za sve tri koronarne arterije bila značajno veća u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na podskupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti. Ovaj rezultat ukazuje na moguću ulogu tortuoziteta u patofiziologiji neopstruktivne koronarne bolesti. Veća pojavnost tortuozne LCX, koju slijedi LAD, uočena je i u prethodnim istraživanjima (166, 210, 238, 239). Nedavno objavljena studija autora Estrade i ostalih pokazala je da broj zavoja koronarnih arterija u sistoli može biti pokazatelj povećanog rizika od ishemije miokarda (169). Ova razlika u tortuozitetu koronarnih arterija još uvijek nije razjašnjena. Ona može biti povezana s većom debljinom stijenke miokarda u određenom području, što može utjecati na razvoj tortuoziteta. No, naznačena netortuoznost RCA može biti rezultat specifične zakrivljene anatomije ove krvne žile. Samo 5 % naših ispitanika imalo je tortuoznu RCA i svi su bili u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Netortuozna RCA može biti direktna posljedica prirodnog oblika ove arterije koja je blago zakrivljena cijelim svojim tijekom, što ju čini manje manje sklonom razvoju tortuoziteta. Poznato je da je ovaj C-oblik RCA povezan s aterosklerozom pri čemu je zbog hemodinamskih karakteristika najviše suženja bilo u proksimalnom dijelu (240), dok smo mi zamijetili da je najviše tortuoziteta bilo u distalnom dijelu ove arterije. Zavoji tortuoznih koronarnih arterija mijenjaju hemodinamiku na način koji djeluje protektivno od ateroskleroze, što objašnjava zašto u osoba koje nemaju tortuozne koronarne arterije ima značajno više opstruktivne koronarne bolesti (235).

U ovom istraživanju ispitali smo povezanost između tortuoziteta koronarnih arterija i pojave ishemije u području miokarda koje opskrbljuje pojedina koronarna arterija. Kod procjene metodom mjerenja kuteva, utvrđena je značajna povezanost tortuoziteta LCX sa ishemijom u lateralnom području miokarda koje je irigirano tom arterijom. Tortuozitet LAD pokazao je povezanost sa ishemijom anteriornog dijela miokarda, no rezultat nije pokazao statističku značajnost. Nije bilo značajne povezanosti između RCA i ishemije inferiorne regije. U prethodnoj studiji također je pokazano da je izraženiji tortuozitet LCX, uzimajući u obzir broj i veličinu zavoja, povezan s pojavom ishemije u pridruženoj regiji miokarda, a koja je utvrđena perfuzijskom scintigrafijom miokarda (169). Ova studija nije utvrdila značajnu povezanost između tortuoziteta LAD i ishemije, no za razliku od naših rezultata, povezanost



tortuoziteta RCA sa ishemijom je bila značajna. Navedene razlike u povezanosti tortuoziteta s pojavom ishemije miokarda u određenim regijama objasnili su razlikama u veličini teritorija koje opskrbljuje pojedina koronarna arterija te utjecajem mase tog dijela miokarda i razvoja mikrocirkulacijskih kolaterala (169). Uz ove čimbenike, važan je i doprinos mikrovaskularne disfunkcije u razvoju ishemije. Povezanost indeksa tortuoziteta sa ishemijom određenih područja miokarda bila je značajna za LCX i LAD, no ne za RCA. Indeks tortuoziteta LCX je značajno veći kod pacijenata sa ishemijom lateralne regije, dok je indeks tortuoziteta LAD značajno povezan sa ishemijom u anteriornom dijelu miokarda. Povezanost između indeksa tortuoziteta RCA i ishemije inferiornog dijela miokarda nije utvrđena. Nedostatak povezanosti RCA sa ishemijom specifičnog područja miokarda može biti posljedica relativno malog broja ispitanika ili zbog toga što se tortuoziteti RCA većinom nalaze u distalnom dijelu žile zbog čega ne uzrokuju značajno sniženje perfuzijskog tlaka koje bi izazvalo uočljivu ishemiju.

Iz ranijih istraživanja poznato je da je lijeva koronarna dominacija povezana s lošijom prognozom kod opstruktivne koronarne bolesti, no utjecaj tipa opskrbe koronarnih arterija na pojavu ishemije kod neopstruktivne koronarne bolesti još uvijek nije razjašnjen (241). Prethodna istraživanja pokazala su veću prevalenciju neopstruktivne koronarne bolesti u žena s lijevom koronarnom dominacijom (242). Također se smatra da lijeva koronarna dominacija ima prognostičku ulogu u hospitalizacijama zbog anginoznih simptoma kod žena sa ishemijom uzrokovanom neopstruktivnom koronarnom bolesti (241). U skladu s prethodnim istraživanjima, u našem je istraživanju desna koronarna dominacija češća u obje podskupine (242), no zamijetili smo značajno više bolesnika s lijevom koronarnom dominacijom u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na podskupinu s opstruktivnom koronarnom bolesti. Za razliku od ranijih studija, u ovom istraživanju nisu zamijećene značajne razlike u koronarnoj dominaciji prema spolu među bolesnicima s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Utjecaj lijeve dominacije na razvoj ishemije objašnjen je mogućom slabije razvijenom desnom koronarnom arterijom u ovoj skupini bolesnika, što može izazvati regionalnu ishemiju u području miokarda koje opskrbljuje ova arterija, unatoč tome što nije prisutna značajna opstrukcija koronarne arterije (242). Na temelju naših rezultata i dosadašnjih spoznaja, moguće objašnjenje ove pojave jest da kod lijeve koronarne dominacije, koronarni tortuozitet koji se najčešće pojavljuje na cirkumfleksnoj koronarnoj arteriji, može uzrokovati regionalnu ishemiju u području koje je irigirano od strane posteriorne descendente koronarne arterije, kao i u području koje je irigirano od strane same cirkumfleksne arterije, što dovodi do znakova i simptoma ishemije u populaciji u kojoj je prisutna ova anatomska varijacija. Kako bi se razjasnila ova povezanost, potrebna su dodatna istraživanja.

Prethodna istraživanja pokazala su veću prevalenciju koronarnih tortuoziteta među ženama (243, 244), no ova povezanost nije razjašnjena. Također, čini se da je koronarni tortuoзитet pozitivno povezan s dobi, hipertenzijom i poremećenom relaksacijom lijevog ventrikula (210, 217, 239, 245), dok je negativno povezan s uvećanjem srca (245). Groves i ostali nisu pokazali značajnu povezanost između tortuoziteta koronarnih arterija i hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetesa, obiteljske anamneze, pušenja i starije dobi, no uočili su nižu incidenciju značajne koronarne bolesti kod bolesnika s koronarnim tortuoзитetima i veću incidenciju tortuoziteta u žena, što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja pri procjeni tortuoziteta metodom mjerenja kuteva (246). Utvrdili smo značajno veći indeks tortuoziteta LCX i LAD u žena, dok za RCA nije bilo statističke značajnosti. Povezanost indeksa tortuoziteta s hipertenzijom i dobi uočena je samo kod RCA, ali ne kod LAD i LCX. S obzirom da je RCA anatomski manje podložna nastanku tortuoziteta, moguće je da hipertenzija i dob imaju značajniji doprinos u razvoju tortuoziteta ove žile u odnosu na ostale. Strukturne i funkcionalne promjene na srcu koje su posljedica starenja i dugogodišnje hipertenzije mogu dovesti do razvoja koronarnih tortuoziteta (243). Tortuoзитet predstavlja mehanizam prilagodbe koronarnih arterija na uvjete kronične izloženosti velikom protoku i parijetalnom stresu koji su jače izraženi u pacijenata s hipertenzijom. Stvaranje tortuoziteta je uvjetovano i smanjenjem razine elastina u stijenkama arterija koje se javlja u starijoj dobi (167). Ove činjenice ukazuju na potencijalnu povezanost starenja i hipertenzije s razvojem koronarnih tortuoziteta. Za razliku od prethodnih istraživanja, naša studija nije pokazala značajnu povezanost tortuoziteta koronarnih arterija sa starijom dobi i hipertenzijom niti jednom metodom mjerenja tortuoziteta. Ova razlika može biti posljedica relativno malog dobnog raspona naših pacijenata te nespecificiranog stupnja i trajanja hipertenzije. Određivanje stupnja hipertenzije i njenog trajanja jasnije bi pokazalo ulogu ove bolesti u nastanku koronarnih tortuoziteta.

Povezanost koronarnih tortuoziteta s aterosklerozom koronarnih arterija nije u potpunosti razjašnjena i predmet je kontroverznih razmišljanja. Pojedina istraživanja navode da je koronarni tortuoзитet povezan sa subkliničkom aterosklerozom te da potiče aterosklerotske promjene uslijed tangencijalnog stresa na stijenkama arterija (233, 247, 248). Druga istraživanja pokazala su značajno manje aterosklerotskih promjena u tortuoznim koronarnim arterijama te se smatra da tangencijalni stres koji je izraženiji u tortuoznim arterijama može predstavljati zaštitni mehanizam protiv razvoja ateroskleroze (235, 249). Činjenica da je u našem istraživanju uočeno značajno manje tortuoznih koronarnih arterija u bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti pri čemu 80 % bolesnika s opstrukcijom koronarnih arterija nije imalo niti jednu tortuoзnu koronarnu arteriju, govori u prilog tvrdnji da tortuoзитet

koronarnih arterija djeluje kao zaštita od nastanka ateroskleroze, kao što je zaključeno i u prethodnim istraživanjima (250).

Uz promjene epikardijalnih arterija, mikrovaskularna disfunkcija ima značajnu ulogu u razvoju ishemije miokarda kod bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Poznato je da se više od 90 % otpora protoku koronarne cirkulacije stvara u malim krvnim žilama, stoga poremećaji mikrovaskulature predstavljaju važan čimbenik u razvoju koronarne bolesti bez značajne opstrukcije koronarnih arterija. Istraživanje multifaktorijalne etiologije neopstruktivne koronarne bolesti moglo bi biti od interesa u budućim istraživanjima, budući da tortuozitet koronarnih arterija u kombinaciji s mikrovaskularnim poremećajima može pogoršati tijek ove bolesti. Integrirani pristup koji bi uključivao procjenu koronarnih tortuoziteta i promjena mikrovaskulature mogao bi postati novom metodom rane detekcije neopstruktivne koronarne bolesti te bi omogućio pravovremenu kontrolu svih čimbenika rizika.

Iako smo koristili blaže kriterije za definiranje tortuoziteta u odnosu na prethodna istraživanja (166, 169, 233), pokazali smo da je ovaj stupanj tortuoziteta dovoljno značajan da izazove ishemiju miokarda. S obzirom da smo demonstrirali direktnu povezanost koronarnih tortuoziteta sa specifičnim područjima miokarda koje opskrbljuju te žile, uloga tortuoziteta koronarnih arterija u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti je nepobitna. Uzimajući u obzir obje metode mjerenja tortuoziteta, pokazana je značajna povezanost između tortuoziteta mjerenih metodom mjerenja kuteva i metodom izračuna indeksa tortuoziteta za LAD i LCX, što pokazuje da ove metode dobro koreliraju. Indeks tortuoziteta pokazao je značajnu povezanost tortuoziteta LCX sa ishemijom lateralne regije miokarda te tortuoziteta LAD sa ishemijom u anteriornom području, dok je mjerenje kuteva pokazalo značajnu povezanost samo za LCX. Iz ovih rezultata može se zaključiti da je indeks tortuoziteta pouzdanija mjera za otkrivanje tortuoziteta i stupnjevanje njihove težine. Označavanje cijele duljine arterije čini ovu metodu zahtjevnijom te iziskuje više vremena, no ovaj je parametar precizniji u procjeni tortuoznih arterija koje uzrokuju ishemiju miokarda. Indeks tortuoziteta predstavlja konkretnu brojčanu mjeru tortuoziteta, dok se mjerenje kuteva više oslanja na vizualnu procjenu. Obje metode pokazale su značajnu povezanost tortuoziteta i neopstruktivne koronarne bolesti, pri čemu se mjerenje kuteva može koristiti za brzu detekciju značajnih tortuoziteta, dok bi indeks tortuoziteta mogao biti korisna metoda u preciznoj kvantitativnoj procjeni stupnja težine tortuoziteta.

Ovo istraživanje obuhvaća nedovoljno istraženu etiologiju neopstruktivne koronarne bolesti i donosi nove spoznaje o čimbenicima rizika za ovu bolest. Ženski spol, tortuozitet koronarnih arterija, lijeva koronarna dominacija, izrazito povišena razina stresa i povišen kolesterol nezavisni su prediktori neopstruktivne koronarne bolesti.

Značajna je uloga koronarnih tortuoziteta i lijeve koronarne dominacije u razvoju ishemije kod neopstruktivne koronarne bolesti. Pokazan je direktan utjecaj koronarnih tortuoziteta na nastanak ishemije miokarda. Ispitali smo pouzdanost dostupnih metoda kvantifikacije koronarnih tortuoziteta kako bismo odredili najprikladniju metodu koja bi se mogla koristiti u kliničkoj praksi. Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje je ispitivalo indeks tortuoziteta koronarnih arterija u kliničkim uvjetima ishemije miokarda. Kontrolnu skupinu predstavljali su bolesnici s opstruktivnom koronarnom bolesti, čime dobijamo uvid u etiopatogenetske razlike ovih dvaju entiteta, a što nije rađeno u dosadašnjim istraživanjima. Nepristranost u odabiru bolesnika omogućila nam je uvid u objektivne kliničke podatke.

Ograničenje ovog istraživanja jest relativno mala skupina bolesnika iz jednog kliničkog centra. Unatoč tome što je broj bolesnika uključenih u istraživanje bio dovoljan da bi se postigla statistička značajnost rezultata, ovaj uzorak nije dovoljan za određivanje referentnih vrijednosti indeksa tortuoziteta i parametara za stupnjevanje težine tortuoziteta mjerenjem kuteva. U budućim istraživanjima potrebne su multicentrične studije koje bi uključivale veći broj ispitanika i u kojima bi se provelo prospektivno praćenje ispitivane skupine. To bi omogućilo i uspostavljanje referentnih vrijednosti za mjerenje tortuoznih koronarnih arterija. Korištenje funkcionalnog testiranja omogućilo bi detaljniju procjenu koronarne cirkulacije, uključujući i mikrovaskulaturu, što bi dalo potpuniji uvid u ulogu koronarnih tortuoziteta u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti. Buduća istraživanja trebala bi biti usmjerena na određivanje referentnih vrijednosti za mjerenje koronarnih tortuoziteta. Razvijanje računalnog programa koji bi označavao duljinu koronarnih arterija na zamrznutoj slici koronarne angiografije bez potrebe za manualnim mjerenjem omogućilo bi jednostavniju implementaciju ovog mjerenja u kliničku praksu.

Uočavanje i mjerenje tortuoziteta koronarnih arterija trebalo bi postati dijelom rutinske analize koronarnog angiograma, osobito u bolesnika koji nemaju značajne opstrukcije koronarnih arterija. Kako bi se to postiglo, potrebna je jednostavna, univerzalna, široko primjenjiva i reproducibilna metoda mjerenja tortuoziteta. Razvoj dostupne i pouzdane metode mjerenja tortuoziteta na dvodimenzionalnim snimkama koronarograma omogućilo bi ranije prepoznavanje i dijagnozu neopstruktivne koronarne bolesti koja je uzrokovana ishemijskim promjenama nastalim uslijed povećanog tortuoziteta koronarnih arterija. Bolesnici s neopstruktivnom koronarnom bolesti su pod povećanim rizikom od velikih kardiovaskularnih događaja, uključujući kardiovaskularnu smrt i smrt zbog bilo kojeg uzroka (150). S obzirom da ovi bolesnici visokog rizika često ostaju bez adekvatne dijagnoze, buduća istraživanja trebala

bi se usmjeriti na određivanje prikladnih individualiziranih alata za procjenu kardiovaskularnog rizika kod ovakvih bolesnika.

## 7. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje pokazalo je visoku prevalenciju neopstruktivne koronarne bolesti u bolesnika kojima je učinjena koronarografija temeljem pojave anginoznih simptoma i ishemijskih promjena, osobito u ženskoj populaciji.

Usporedbom tradicionalnih rizičnih čimbenika, pušenje i šećerna bolest značajno su više zastupljeni kod bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti, dok su ostali rizični čimbenici podjednako zastupljeni u objema skupinama te ukazuju na mogući utjecaj ovih čimbenika i u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti.

Nalaz lipidnog profila pokazao je povišene razine LDL kolesterola kod većine bolesnika uključenih u ovo istraživanje koje su bile podjednake u objema podskupinama, ukazujući da postoji povezanost ovog parametra sa opstruktivnom i neopstruktivnom koronarnom bolesti. Nešto povoljniji lipidni profil bio je kod bolesnika s neopstruktivnom koronarnom bolesti. Razina homocisteina prediktor je za opstruktivnu koronarnu bolest.

U podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti bilo je značajno više bolesnika u kategoriji izrazito povišenog stresa.

Pojavnost tortuoziteta koronarnih arterija značajno je veća u podskupini s neopstruktivnom koronarnom bolesti za sve tri koronarne arterije, kao i u ženskoj populaciji. Utvrđena je povezanost tortuoziteta LCX i LAD sa ishemijom pridruženih regija miokarda što potvrđuje ulogu tortuoziteta u razvoju ishemije miokarda. Obje metode mjerenja tortuoziteta pokazale su značajnu povezanost tortuoziteta i neopstruktivne koronarne bolesti

Ženski spol, tortuozitet koronarnih arterija, lijeva koronarna dominacija, izrazito povišena razina stresa i povišen kolesterol nezavisni su prediktori neopstruktivne koronarne bolesti.

## 8. SAŽETAK

### **Specifičnosti koronarne anatomije i zastupljenost rizičnih čimbenika u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti**

**Cilj istraživanja:** Neopstruktivna koronarna bolest unazad nekoliko godina prepoznata je kao važan uzrok ishemije miokarda i velikih kardiovaskularnih događaja, osobito u ženskoj populaciji, no još su uvijek nedovoljno istraženi patofiziološki mehanizmi i rizični čimbenici za ovu bolest. Cilj ovog istraživanja je ispitati pojavnost neopstruktivne koronarne bolesti kod bolesnika kojima je učinjena koronarografija zbog sumnje koronarnu bolest, utvrditi utjecaj čimbenika rizika i psiholoških opterećenja u ovoj bolesti u odnosu na opstruktivnu koronarnu bolest te ispitati utjecaj tortuoziteta koronarnih arterija i određenog tipa koronarne opskrbe u neopstruktivnoj koronarnoj bolesti.

**Nacrt studije:** Studija je ustrojena kao presječna studija u kojoj je proučavana zastupljenost čimbenika rizika i analizirana koronarna anatomija u ispitanika s neopstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na ispitanike s opstruktivnom koronarnom bolesti.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 160 ispitanika starijih od 18 godina s dijagnosticiranom opstruktivnom ili neopstruktivnom koronarnom bolesti, ukupno 89 muškaraca i 71 žena, koji su se prezentirali kao AKS ili KKS. Svim ispitanicima učinjena je anamneza, fizikalni pregled, analiza laboratorijskih nalaza (kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL, homocistein), ehokardiografsko ispitivanje i testiranje psihološkim upitnikom. Svakom ispitaniku učinjena je analiza koronarograma što obuhvaća procjenu o kojem tipu opskrbe koronarnih arterija se radi te prisutnost tortuoziteta koronarnih arterija. Za mjerenje tortuoziteta koronarnih arterija koristile su se dvije metode - metoda izračuna indeksa tortuoziteta i metoda mjerenja kuteva na koronarogramu. Kod bolesnika s KKS učinjena je analiza nalaza ergometrijskog testiranja ili perfuzijske scintigrafije miokarda koji su učinjeni u kardiološkoj obradi prije uključivanja u istraživanje.

**Rezultati:** Prosječna dob ispitanika bila je 61.6 (SD, 10.2) godina od kojih je 56.9 % bilo s dijagnozom AKS, a 43.1 % KKS. Prema nalazu koronarografije ispitanici su podijeljeni na ispitanu skupinu s NOCAD i kontrolnu skupinu s OCAD. Tortuozet koronarnih arterija mjeren metodom mjerenja kutova kao i metodom izračuna indeksa tortuoziteta pokazao je značajno više tortuoznih koronarnih arterija u skupini s NOCAD u odnosu na kontrolnu skupinu za sve tri koronarne arterije – LCX, LAD i RCA. Rezultati su pokazali značajnu povezanost indeksa tortuoziteta LCX i LAD sa znacima ishemije u specifičnim dijelovima miokarda koji

su irigirani tim žilama. Razina stresa bila je značajno veća u podskupini s NOCAD, pri čemu je 18.8 % bolesnika s NOCAD imalo najvišu razinu stresa.

**Zaključak:** Ženski spol, tortuozitet koronarnih arterija, lijeva koronarna dominacija, izrazito povišena razina stresa i povišen kolesterol nezavisni su prediktori neopstruktivne koronarne bolesti.

**Ključne riječi:** kardiovaskularni čimbenici; koronarografija; neopstruktivna koronarna bolest; tortuozitet koronarnih arterija; lijeva koronarna dominacija.



## 9. SUMMARY

### "The Characteristics of Coronary Anatomy and Representation of Risk Factors in the Non-Obstructive Coronary Artery Disease"

**Objectives:** Non-obstructive coronary disease has been recognized for several years as an important cause of myocardial ischemia and major cardiovascular events, especially in the female population, but the pathophysiological mechanisms and risk factors for this disease are still insufficiently investigated. The aim of this research is to examine the incidence of non-obstructive coronary disease in patients who underwent coronary angiography due to suspected coronary disease, to determine the influence of traditional risk factors and psychological burdens in this disease in relation to obstructive coronary disease, and to examine the influence of tortuosity of the coronary arteries and a certain type of coronary supply in non-obstructive coronary artery disease.

**Study design:** The study is designed as a cross-sectional study which examined the presence of risk factors and analyzed the coronary anatomy in subjects with non-obstructive coronary disease compared to subjects with obstructive coronary disease.

**Participants and methods:** The study included 160 subjects over the age of 18 with diagnosed obstructive or non-obstructive coronary disease, a total of 89 men and 71 women, who presented as ACS or CCS. All subjects underwent anamnesis, physical examination, analysis of laboratory findings (cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, homocysteine), echocardiographic examination and psychological questionnaire testing. Each subject coronary angiogram was analyzed, with assessment of the type of coronary artery supply and the presence of coronary artery tortuosity. Two methods were used to measure the tortuosity of the coronary arteries on the coronary angiogram - the method of calculating the tortuosity index and the method of angle measurement. In the group of patients with CCS we analyzed the findings of exercise testing or myocardial perfusion scintigraphy, which were performed prior to recruitment to the study.

**Results:** Mean age of the subjects was 61.6 (SD, 10.2), of which 56.9 % were diagnosed with ACS, and 43.1 % with CCS. According to the findings of coronary angiography, the subjects were divided into a group with non-obstructive coronary disease and a group with obstructive coronary disease. Tortuosity of coronary arteries measured by the method of angle measurement as well as the method of calculating the tortuosity index showed significantly more tortuosity of coronary arteries in the subgroup with non-obstructive coronary disease

compared to the control group for all three coronary arteries – LCX, LAD and RCA. The results showed a significant correlation between LCX and LAD tortuosity and signs of ischemia in specific regions of the myocardium that are irrigated by these vessels. The level of stress was significantly higher in the subgroup with non-obstructive coronary disease, where 18.8 % of patients with non-obstructive coronary disease had the highest level of stress.

**Conclusion:** Female sex, tortuosity of coronary arteries, left coronary dominance, extremely high stress level and elevated cholesterol are independent predictors of non-obstructive coronary disease.

**Key words:** cardiovascular risk factors, coronary angiography, coronary artery tortuosities, non-obstructive coronary artery disease

**10. LITERATURA**

1. Patel S. Normal and anomalous anatomy of the coronary arteries. *Semin Roentgenol.* 2008 Apr;43(2):100-12. doi: 10.1053/j.ro.2008.01.005. PMID: 18329521.
2. Villa AD, Sammut E, Nair A, Rajani R, Bonamini R, Chiribiri A. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal. *World J Radiol.* 2016 Jun 28;8(6):537–55.
3. Malagò, R., Pezzato, A., Barbiani, C., Alfonsi, U., Nicoli, L., Caliarì, G., & Pozzi Mucelli, R. (2011). Coronary artery anatomy and variants. *Pediatric Radiology*, 41(12), 1505–1515. doi:10.1007/s00247-011-2218-9.
4. Tousoulis D. *Coronary Artery Disease : From Biology to Clinical Practice.* Saint Louis: Elsevier Science & Technology; 2017.
5. Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat.* 2009 Jan;22(1):114-28. doi: 10.1002/ca.20761. PMID: 19097062.
6. Von Lüdinghausen, M. (2003). *The Clinical Anatomy of Coronary Arteries.* *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology.* doi:10.1007/978-3-642-55807-8.
7. Shahoud JS, Ambalavanan M, Tivakaran VS. Cardiac Dominance. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537207>.
8. Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD. Regulation of Coronary Blood Flow. *Compr Physiol.* 2017 Mar 16;7(2):321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016. PMID: 28333376; PMCID: PMC5966026.
9. Rehman S, Khan A, Rehman A. Physiology, Coronary Circulation. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29494020.
10. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM Jr. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Mar-Apr;57(5):409-22. doi: 10.1016/j.pcad.2014.12.002. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25475073; PMCID: PMC5856234.
11. Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, Yin L, Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 Apr;52(4):794-801. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001. Epub 2011 Oct 8. PMID: 22004900.

12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
13. <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>. Datum pristupa: 30.01.2024.
14. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.
15. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(1):18-26. PMID: 11464441.
16. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, Dallongeville J, Gevaert S, De Backer G, Bruthans J, Kotseva K, Reiner Ž, Tokgözoğlu L, Clays E. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:284-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.015. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26913370.
17. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Dec;24(6):675-85. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00817.x. PMID: 20199585.
18. Wakabayashi I. Gender differences in cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease and those with type 2 diabetes. *J Thorac Dis*. 2017 May;9(5):E503-E506. doi: 10.21037/jtd.2017.04.30. PMID: 28616322; PMCID: PMC5465115.
19. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, Iluș S, Vlaicu SI. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 25;19(1):207. doi: 10.3390/ijerph19010207. PMID: 35010467; PMCID: PMC8751147.

20. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017 Jul-Sep;18(3):109-114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_106\_17.
21. Chaturvedi N. Ethnic differences in cardiovascular disease. *Heart*. 2003 Jun;89(6):681-6. doi: 10.1136/heart.89.6.681. PMID: 12748237; PMCID: PMC1767706.
22. Razieh C, Zaccardi F, Miksza J, Davies MJ, Hansell AL, Khunti K, Yates T. Differences in the risk of cardiovascular disease across ethnic groups: UK Biobank observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Nov;32(11):2594-2602. doi: 10.1016/j.numecd.2022.08.002. Epub 2022 Aug 11. PMID: 36064688.
23. Vrablik, M.; Dlouha, D.; Todorovova, V.; Stefler, D.; Hubacek, J.A. Genetics of Cardiovascular Disease: How Far Are We from Personalized CVD Risk Prediction and Management? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4182. <https://doi.org/10.3390/ijms22084182>
24. Hajar R. Genetics in Cardiovascular Disease. *Heart Views*. 2020 Jan-Mar;21(1):55-56. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_140\_19. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32082505; PMCID: PMC7006335.
25. Tada H, Fujino N, Hayashi K, Kawashiri MA, Takamura M. Human genetics and its impact on cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2022 Feb;79(2):233-239. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.09.005. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34551866.
26. Tada H, Kawashiri MA. Genetic Variations, Triglycerides, and Atherosclerotic Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Feb 1;26(2):128-131. doi: 10.5551/jat.ED102. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078832; PMCID: PMC6365155.
27. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, Laufs U, Blüher M, Garten A, Le Duc D. Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021 Sep 29;11(10):1426. doi: 10.3390/biom11101426. PMID: 34680059; PMCID: PMC8533625.
28. Lim Y, Boster J. Obesity and Comorbid Conditions. 2023 Feb 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 34662049.
29. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>. Datum pristupa: 24.11.2023.
30. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: 34552557; PMCID: PMC8450866.
31. Gulin D, Budinčević H. Debljina kao ishodište kardiovaskularnog događaja. *Medicus*. 2018;27:39-45.

32. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008 Apr;88(2):389-419. doi: 10.1152/physrev.00017.2007. PMID: 18391168; PMCID: PMC2915933.
33. Akin I, Nienaber CA. "Obesity paradox" in coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2015 Oct 26;7(10):603-8. doi: 10.4330/wjc.v7.i10.603. PMID: 26516414; PMCID: PMC4620071.
34. Olateju IV, Opaleye-Enakhimion T, Udeogu JE, Asuquo J, Olaleye KT, Osa E, Oladunjoye AF. A systematic review on the effectiveness of diet and exercise in the management of obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Apr;17(4):102759. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102759. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37084486.
35. Miko HC, Zillmann N, Ring-Dimitriou S, Dorner TE, Titze S, Bauer R. Auswirkungen von Bewegung auf die Gesundheit [Effects of Physical Activity on Health]. *Gesundheitswesen*. 2020 Sep;82(S 03):S184-S195. German. doi: 10.1055/a-1217-0549. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32984942; PMCID: PMC7521632.
36. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Jun;27(9):906-908. doi: 10.1177/2047487320916823. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32270698; PMCID: PMC7717305.
37. Zhang X, Cash RE, Bower JK, Focht BC, Paskett ED. Physical activity and risk of cardiovascular disease by weight status among U.S adults. *PLoS One*. 2020 May 8;15(5):e0232893. doi: 10.1371/journal.pone.0232893. PMID: 32384119; PMCID: PMC7209349.
38. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Epub 2013 Jun 24. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1866. PMID: 23796131; PMCID: PMC3791615.

39. Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S. Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Nutrients*. 2020 Apr 15;12(4):1088. doi: 10.3390/nu12041088. PMID: 32326404; PMCID: PMC7231110.
40. Bays HE, Kulkarni A, German C, Satish P, Iluyomade A, Dudum R, Thakkar A, Rifai MA, Mehta A, Thobani A, Al-Saiegh Y, Nelson AJ, Sheth S, Toth PP. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors - 2022. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Apr 6;10:100342. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100342. PMID: 35517870; PMCID: PMC9061634.
41. Mons U, Müezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H; CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015 Apr 20;350:h1551. doi: 10.1136/bmj.h1551. PMID: 25896935; PMCID: PMC4413837.
42. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>Datum pristupa:06.11.2023.
43. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/pusenje-je-vodeci-cimbenik-rizika-za-zdravlje/>. Datum pristupa: 06.11.2023.
44. Gallucci G, Tartarone A, Lerosé R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis*. 2020 Jul;12(7):3866-3876. doi: 10.21037/jtd.2020.02.47. PMID: 32802468; PMCID: PMC7399440.
45. Lugg ST, Scott A, Parekh D, Naidu B, Thickett DR. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax*. 2022 Jan;77(1):94-101. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216296. Epub 2021 May 13. PMID: 33986144; PMCID: PMC8685655.
46. Parmar MP, Kaur M, Bhavanam S, Mulaka GSR, Ishfaq L, Vempati R, C MF, Kandepi HV, Er R, Sahu S, Davalgi S. A Systematic Review of the Effects of Smoking on the Cardiovascular System and General Health. *Cureus*. 2023 Apr 24;15(4):e38073. doi: 10.7759/cureus.38073. PMID: 37234135; PMCID: PMC10208588.
47. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Datum pristupa: 10.11.2023.

48. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 15;70(7):883-893. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.001. PMID: 28797359; PMCID: PMC5656394.
49. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020 Feb;75(2):285-292. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31865786; PMCID: PMC10243231.
50. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>.
51. Malik, Rainer & Georgakis, Marios & Vujkovic, Marijana & Damrauer, Scott & Elliott, Paul & Karhunen, Ville & Giontella, Alice & Fava, Cristiano & Hellwege, Jacklyn & Shuey, Megan & Edwards, Todd & Rogne, Tormod & Åsvold, Bjørn & Brumpton, Ben & Burgess, Stephen & Dichgans, Martin & Gill, Dipender. (2021). Relationship Between Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses. *Hypertension.* 77. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16534.
52. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 22;9:959285. doi: 10.3389/fcvm.2022.959285. PMID: 36072873; PMCID: PMC9441708.
53. Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee ZV. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Prev Med Rep.* 2022 May 5;27:101819. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.101819. PMID: 35656215; PMCID: PMC9152805.
54. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care.* 2013 Mar;40(1):195-211. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.003. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23402469; PMCID: PMC3572442.
55. Sudhakaran S, Bottiglieri T, Tecson KM, Kluger AY, McCullough PA. Alteration of lipid metabolism in chronic kidney disease, the role of novel antihyperlipidemic agents, and future directions. *Rev Cardiovasc Med.* 2018 Sep 30;19(3):77-88. doi: 10.31083/j.rcm.2018.03.908. PMID: 31054556.



56. Hill MF, Bordonni B. Hyperlipidemia. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182>.
57. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017 Apr;25(4):231-242. doi: 10.1007/s12471-017-0959-2. PMID: 28194698; PMCID: PMC5355390.
58. Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids Health Dis*. 2020 Feb 8;19(1):23. doi: 10.1186/s12944-019-1171-8. PMID: 32035485; PMCID: PMC7007679.
59. Ezech KJ, Ezeudemba O. Hyperlipidemia: A Review of the Novel Methods for the Management of Lipids. *Cureus*. 2021 Jul 15;13(7):e16412. doi: 10.7759/cureus.16412. PMID: 34401212; PMCID: PMC8364429.
60. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*. 2020 Oct 13;10(4):174-188. doi: 10.4103/ajm.ajm\_53\_20. PMID: 33437689; PMCID: PMC7791288.
61. <https://diabetesatlas.org/>. Datum pristupa: 22.11.2023-
62. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>. Datum pristupa: 22.11.2023.
63. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29496507.
64. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2\_suppl):25-32. doi: 10.1177/2047487319878371. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31722562.
65. Tripathy D, Merovci A, Basu R, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Mild Physiologic Hyperglycemia Induces Hepatic Insulin Resistance in Healthy Normal Glucose-Tolerant Participants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2842-2850. doi: 10.1210/jc.2018-02304. PMID: 30789980; PMCID: PMC6543508.
66. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the

- world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068.
67. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):e33. PMID: 30700139.
68. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep 4;40(5):946-53. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02065-x. PMID: 12225721.
69. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10;6(13):1246-58. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246. PMID: 26468341; PMCID: PMC4600176.
70. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 14;21(1):74. doi: 10.1186/s12933-022-01516-6. PMID: 35568946; PMCID: PMC9107726.
71. Paganelli F, Mottola G, Fromonot J, Marlinge M, Deharo P, Guieu R, Ruf J. Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Disease: Is the Adenosinergic System the Missing Link? *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 8;22(4):1690. doi: 10.3390/ijms22041690. PMID: 33567540; PMCID: PMC7914561.
72. Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C, Luo J. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated with the categories

- of coronary artery diseases. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Jan 21;17(1):37. doi: 10.1186/s12872-017-0475-8. PMID: 28109191; PMCID: PMC5251223.
73. Ahmad A, Corban MT, Toya T, Sara JD, Lerman B, Park JY, Lerman LO, Lerman A. Coronary Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease Is Associated With Elevated Serum Homocysteine Levels. *J Am Heart Assoc.* 2020 Oct 20;9(19):e017746. doi: 10.1161/JAHA.120.017746. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32993421; PMCID: PMC7792413.
74. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015 Jan 10;14:6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6. PMID: 25577237; PMCID: PMC4326479.
75. Khayyam-Nekouei Z, Neshatdoost H, Yousefy A, Sadeghi M, Manshaee G. Psychological factors and coronary heart disease. *ARYA Atheroscler.* 2013 Jan;9(1):102-11. PMID: 23690809; PMCID: PMC3653260).
76. Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions. *Postgrad Med J.* 2004 Dec;80(950):683-9. doi: 10.1136/pgmj.2003.014662. PMID: 15579605; PMCID: PMC1743159.)
77. Topić R. Psihijatrijski aspekti kardiovaskularnih bolesti / bolesnika (pregledni rad). *Medicus* 2010, Vol.19 No.2: 233-240).
78. Smaardijk VR, Lodder P, Kop WJ, van Gennep B, Maas AHM, Mommersteeg PM. Sex- and Gender-Stratified Risks of Psychological Factors for Incident Ischemic Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019 May 7;8(9):e010859. doi: 10.1161/JAHA.118.010859. PMID: 31030598; PMCID: PMC6512085.
79. Smaardijk VR, Maas AHM, Lodder P, Kop WJ, Mommersteeg PM. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2020 Mar 1;302:21-29. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.014. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31937453.
80. Pozuelo L, Tesar G, Zhang J, Penn M, Franco K, Jiang W. Depression and heart disease: what do we know, and where are we headed? *Cleve Clin J Med.* 2009 Jan;76(1):59-70. doi: 10.3949/ccjm.75a.08011. PMID: 19122112.
81. Olafiranye O, Jean-Louis G, Zizi F, Nunes J, Vincent M. Anxiety and cardiovascular risk: Review of Epidemiological and Clinical Evidence. *Mind Brain.* 2011 Aug;2(1):32-37. PMID: 21822473; PMCID: PMC3150179.

82. Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Nov;18(11):101. doi: 10.1007/s11920-016-0739-5. PMID: 27671918; PMCID: PMC5149447.
83. Javaid, S.F., Hashim, I.J., Hashim, M.J. et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry* 30, 44 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00315-3>.
84. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(1):38-46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.034. PMID: 20620715.
85. Carmin CN, Ownby RL, Wiegartz PS, Kondos GT. Women and non-cardiac chest pain: gender differences in symptom presentation. *Arch Womens Ment Health.* 2008 Sep;11(4):287-93. doi: 10.1007/s00737-008-0021-x. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18592345; PMCID: PMC2574964.
86. Sara JDS, Ahmad A, Toya T, Suarez Pardo L, Lerman LO, Lerman A. Anxiety Disorders Are Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Women With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e021722. doi: 10.1161/JAHA.121.021722. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34459240; PMCID: PMC8649259.
87. Nabi H, Hall M, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Oksanen T, Suominen S, Kivimäki M, Vahtera J. Psychological and somatic symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease: the health and social support prospective cohort study. *Biol Psychiatry.* 2010 Feb 15;67(4):378-85. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.07.040. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19819425; PMCID: PMC2963017.
88. Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease. *Ann Med.* 2010 Oct;42(7):487-94. doi: 10.3109/07853890.2010.515605. PMID: 20839918.
89. Chand SP, Arif H. Depression. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 28613597.
90. Xu W, Fang L, Bai H, Ke K, Li W, Huang H, Liang X, Chen C. The influence of psychological factors on coronary heart disease: A review of the evidence and implications for psychological interventions. *Medicine (Baltimore).* 2023 Jul 7;102(27):e34248. doi: 10.1097/MD.00000000000034248. PMID: 37417641; PMCID: PMC10328596.
91. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Datum pristupa: 16.03.2024.

92. Wang H, Liu F, Ma H, Yin H, Wang P, Bai B, Guo L, Geng Q. Associations between depression, nutrition, and outcomes among individuals with coronary artery disease. *Nutrition*. 2021 Jun;86:111157. doi: 10.1016/j.nut.2021.111157. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33610027.
93. Pozuelo L, Zhang J, Franco K, Tesar G, Penn M, Jiang W. Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76:59-70.
94. Lahtinen M, Kiviniemi AM, Juntila MJ, Kääriäinen M, Huikuri HV, Tulppo MP. Depressive Symptoms and Risk for Sudden Cardiac Death in Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2018 Sep 1;122(5):749-755. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.006. Epub 2018 Jun 2. PMID: 30055759.
95. Zhou Y, Zhu XP, Shi JJ, Yuan GZ, Yao ZA, Chu YG, Shi S, Jia QL, Chen T, Hu YH. Coronary Heart Disease and Depression or Anxiety: A Bibliometric Analysis. *Front Psychol*. 2021 Jun 3;12:669000. doi: 10.3389/fpsyg.2021.669000. PMID: 34149564; PMCID: PMC8211422.
96. De Luca L, Temporelli PL, Amico AF, Gonzini L, Uguccioni M, Varani E, Brunetti ND, Colivicchi F, Gabrielli D, Gulizia MM. Impact of history of depression on 1-year outcomes in patients with chronic coronary syndromes: An analysis of a contemporary, prospective, nationwide registry. *Int J Cardiol*. 2021 May 15;331:273-280. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.086. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33422564.
97. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, Frick M, Henareh L, Jernberg T, Malmqvist K, Schenck-Gustafsson K, Spaak J, Sundin Ö, Sörensson P, Y-Hassan S, Hofman-Bang C, Tornvall P. Prevalence of Anxiety and Depression Symptoms in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. *Am J Med*. 2018 Sep;131(9):1118-1124. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.040. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29859805.
98. Kronish IM, Rieckmann N, Halm EA, et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *Journal of general internal medicine*. 2006;21:1178-1183.
99. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:327-54. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526. PMID: 23537487.

100. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337-54. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114452. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23297662.
101. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, Ayers D. Physiology, Stress Reaction. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31082164.
102. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA*. 2007 Oct 10;298(14):1685-7. doi: 10.1001/jama.298.14.1685. PMID: 17925521.
103. Le-Ha C, Herbison CE, Beilin LJ, Burrows S, Henley DE, Lye SJ, Matthews SG, Pennell CE, Mori TA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under resting conditions and cardiovascular risk factors in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Apr;66:118-24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.002. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26802599.
104. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):603-21. doi: 10.1002/cphy.c150015. PMID: 27065163; PMCID: PMC4867107.
105. Hammadah M, Alkhoder A, Al Mheid I, Wilmot K, Isakadze N, Abdulhadi N, Chou D, Obideen M, O'Neal WT, Sullivan S, Tahhan AS, Kelli HM, Ramadan R, Pimple P, Sandesara P, Shah AJ, Ward L, Ko YA, Sun Y, Uphoff I, Pearce B, Garcia EV, Kutner M, Bremner JD, Esteves F, Sheps DS, Raggi P, Vaccarino V, Quyyumi AA. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: Determinants of myocardial ischemia during mental stress. *Int J Cardiol*. 2017 Sep 15;243:47-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.093. Epub 2017 May 25. PMID: 28571621; PMCID: PMC5532063.
106. Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary Artery Spasm, Coronary Reactivity, and Their Psychological Context. *Psychosom Med*. 2019 Apr;81(3):233-236. doi: 10.1097/PSY.0000000000000682. PMID: 30747790; PMCID: PMC6443496.
107. Van der Meer RE, Maas AH. The Role of Mental Stress in Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotor Disorders. *Eur Cardiol*. 2021 Oct 12;16:e37. doi: 10.15420/ecr.2021.20. PMID: 34721671; PMCID: PMC8532004.
108. Franklin BA, Rusia A, Haskin-Popp C, Tawney A. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into

- Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 21;18(18):9922. doi: 10.3390/ijerph18189922. PMID: 34574843; PMCID: PMC8471640.
109. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):953-62. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0. PMID: 15364186.
110. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1404-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehu033. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24591550; PMCID: PMC4043318.
111. Edmondson D, Richardson S, Falzon L, Davidson KW, Mills MA, Neria Y. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: a meta-analytic review. *PLoS One*. 2012;7(6):e38915. doi: 10.1371/journal.pone.0038915. Epub 2012 Jun 20. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Mar 6;14(3):e0213635. PMID: 22745687; PMCID: PMC3380054.
112. Vancheri F, Longo G, Vancheri E, Henein MY. Mental Stress and Cardiovascular Health-Part I. *J Clin Med*. 2022 Jun 10;11(12):3353. doi: 10.3390/jcm11123353. PMID: 35743423; PMCID: PMC9225328.
113. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019 Apr 26;21(5):23. doi: 10.1007/s11936-019-0724-5. PMID: 31028483; PMCID: PMC6568256.
114. Hammadah M, Alkhoder A, Al Mheid I, Wilmot K, Isakadze N, Abdulhadi N, Chou D, Obideen M, O'Neal WT, Sullivan S, Tahhan AS, Kelli HM, Ramadan R, Pimple P, Sandesara P, Shah AJ, Ward L, Ko YA, Sun Y, Uphoff I, Pearce B, Garcia EV, Kutner M, Bremner JD, Esteves F, Sheps DS, Raggi P, Vaccarino V, Quyyumi AA. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: Determinants of myocardial ischemia during mental stress. *Int J Cardiol*. 2017 Sep 15;243:47-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.093. Epub 2017 May 25. PMID: 28571621; PMCID: PMC5532063.
115. Last J, i sur. *A dictionary of Epidemiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.

116. German CA, Baum SJ, Ferdinand KC, Gulati M, Polonsky TS, Toth PP, Shapiro MD. Defining preventive cardiology: A clinical practice statement from the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol.* 2022 Nov 16;12:100432. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100432. PMID: 36425534; PMCID: PMC9679464.
117. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med.* 1984 Feb 27;76(2A):4-12. doi: 10.1016/0002-9343(84)90952-5. PMID: 6702862U.
118. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
119. Reamy BV, Williams PM, Kuckel DP. Prevention of Cardiovascular Disease. *Prim Care.* 2018 Mar;45(1):25-44. doi: 10.1016/j.pop.2017.11.003. PMID: 29406943.
120. Regmi M, Siccardi MA. Coronary Artery Disease Prevention. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547760/>.
121. Hobbs FDR. Cardiovascular disease: different strategies for primary and secondary prevention? *Heart.* 2004;90:1217-1223.
122. Dornelas, E. A. (2012). Stress proof the heart: behavioral interventions for cardiac patients. Hartford: Springer.
123. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. *Eur Hear Netw.* 2017;
124. Jensen RV, Hjortbak MV, Bøtker HE. Ischemic Heart Disease: An Update. *Semin Nucl Med.* 2020 May;50(3):195-207. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32284106.
125. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandembroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6):3346. doi: 10.3390/ijms23063346. PMID: 35328769; PMCID: PMC8954705.



126. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29939576.
127. Dos Santos VP, Pozzan G, Castelli V, Caffaro RA. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference? *J Vasc Bras*. 2021 Jun 25;20:e20200211. doi: 10.1590/1677-5449.200211. PMID: 34290756; PMCID: PMC8276643.
128. <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/epidemioloski-podaci-o-kardiovaskularnim-bolestima/> Datum pristupa: 30.01.2024.
129. Edfors R, Jernberg T, Lewinter C, Blöndal M, Eha J, Löiveke P, i sur. Differences in characteristics, treatments and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction -novel insights from four national European continuous real-world registries. *EurHeart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021.
130. James, Stefan, and Héctor Bueno, 'Epidemiology of acute coronary syndromes', *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3 edn, The European Society of Cardiology Series (Oxford, 2018; online edn, ESC Publications, 1 July 2018), <https://doi.org/10.1093/med/9780198784906.003.0305>. Datum pristupa 30.01.2024.
131. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Feb 22;: PMID: 37622654.
132. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153967.
133. Partow-Navid R, Prasitlunkum N, Mukherjee A, Varadarajan P, Pai RG. Management of ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) in Different Settings. *Int J Angiol*. 2021 Mar;30(1):67-75. doi: 10.1055/s-0041-1723944. Epub 2021 Mar 24. PMID: 34025097; PMCID: PMC8128486.

134. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, Akpovona OL, Oros Sucari YP, Saggi SK, Dang K, Chinedu CP. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Oct 27;102(43):e35687. doi: 10.1097/MD.00000000000035687. PMID: 37904413; PMCID: PMC10615529.
135. Pollack CV, Amin A, Wang T, Deitelzweig S, Cohen M, Slattery D, Fanikos J, DiLascia C, Tuder R, Kaatz S. Contemporary NSTEMI management: the role of the hospitalist. *Hosp Pract* (1995). 2020 Feb;48(1):1-11. doi: 10.1080/21548331.2020.1701329. Epub 2020 Feb 20. PMID: 31815570.
136. Cohen M, Visveswaran G. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. *Clin Cardiol*. 2020 Mar;43(3):242-250. doi: 10.1002/clc.23308. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31923336; PMCID: PMC7068071.
137. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schömig A, Berger PB, Mehilli J; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011 Nov 24;365(21):1980-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109596. Epub 2011 Nov 13. PMID: 22077909.
138. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Yamamoto K, Matsumura-Nakano Y, Nagao K, Taniguchi R, Yamaji K, Tada T, Kato ET, Yoshikawa Y, Obayashi Y, Suwa S, Inoko M, Ehara N, Tamura T, Onodera T, Watanabe H, Toyofuku M, Nakatsuma K, Sakamoto H, Ando K, Furukawa Y, Sato Y, Nakagawa Y, Kadota K, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI Registry Wave-2 Investigators. Differences in mortality and causes of death between STEMI and NSTEMI in the early and late phases after acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2021 Nov 17;16(11):e0259268. doi: 10.1371/journal.pone.0259268. PMID: 34788296; PMCID: PMC8598015.
139. Chang SS, Lu CR, Chen KW, Kuo ZW, Yu SH, Lin SY, Shi HM, Yip HT, Kao CH. Prognosis Between ST-Elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction in Older Adult Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 3;8:749072. doi: 10.3389/fcvm.2021.749072. PMID: 35047571; PMCID: PMC8761910.
140. Bouisset F, Ruidavets JB, Dallongeville J, Moitry M, Montaye M, Biasch K, Ferrières J. Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-

- Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2021 Jan 7;10(2):180. doi: 10.3390/jcm10020180. PMID: 33430516; PMCID: PMC7826729.
141. Pham V, Moroni A, Gall E, Benedetti A, Zivelonghi C, Picard F. Revascularization and Medical Therapy for Chronic Coronary Syndromes: Lessons Learnt from Recent Trials, a Literature Review. *J Clin Med.* 2023 Apr 12;12(8):2833. doi: 10.3390/jcm12082833. PMID: 37109169; PMCID: PMC10141707.
142. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
143. Giubilato S, Lucà F, Abrignani MG, Gatto L, Rao CM, Ingianni N, Amico F, Rossini R, Caretta G, Cornara S, Di Matteo I, Di Nora C, Favilli S, Pilleri A, Pozzi A, Temporelli PL, Zuin M, Amico AF, Riccio C, Grimaldi M, Colivicchi F, Oliva F, Gulizia MM. Management of Residual Risk in Chronic Coronary Syndromes. Clinical Pathways for a Quality-Based Secondary Prevention. *J Clin Med.* 2023 Sep 15;12(18):5989. doi: 10.3390/jcm12185989. PMID: 37762932; PMCID: PMC10531720.
144. Jing T, Wang Y, Li Y, Cui L, Liu X, Liu D, Ren C, Yin T, Zhao Z, Wang J, Han X, Wang L. Diagnosis, Treatment, and Management for Chronic Coronary Syndrome: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *Int J Clin Pract.* 2023 Dec 18;2023:9504108. doi: 10.1155/2023/9504108. PMID: 38146345; PMCID: PMC10749717.
145. Jakob P, Holy EW, Siegrist P, Michel J, Manka R, Kasel M, Maier W, Ruschitzka F, Templin C, Stähli BE. Perkutane koronare Revaskularisation beim chronischen Koronarsyndrom: wann sinnvoll, wann nicht? [The Role of Percutaneous Coronary Revascularization in Chronic Coronary Syndromes]. *Praxis (Bern 1994).* 2021 Apr;110(6):313-323. German. doi: 10.1024/1661-8157/a003648. PMID: 33906440.
146. Lucà F, Oliva F, Rao CM, Abrignani MG, Amico AF, Di Fusco SA, Caretta G, Di Matteo I, Di Nora C, Pilleri A, Ceravolo R, Rossini R, Riccio C, Grimaldi M, Colivicchi F, Gulizia MM; Management and Quality, Cronicity, Cardiovascular Prevention Working Groups of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO).

- Appropriateness of Dyslipidemia Management Strategies in Post-Acute Coronary Syndrome: A 2023 Update. *Metabolites*. 2023 Aug 4;13(8):916. doi: 10.3390/metabo13080916. PMID: 37623860; PMCID: PMC10456563.
147. Christopher L. Schumann, Roshin C. Mathew, John-Henry L. Dean, Yang Yang, Pelbreton C. Balfour, Peter W. Shaw, Austin A. Robinson, Michael Salerno, Christopher M. Kramer, Jamieson M. Bourque, Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction, *JACC: Cardiovascular Imaging*, Volume 14, Issue 7, 2021, Pages 1369-1379.
148. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, Prescott E, Karam N, Appelman Y, Fraccaro C, Louise Buchanan G, Manzo-Silberman S, Al-Lamee R, Regar E, Lansky A, Abbott JD, Badimon L, Duncker DJ, Mehran R, Capodanno D, Baumbach A. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020 Oct 1;41(37):3504-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. PMID: 32626906; PMCID: PMC7577516.
149. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010 Mar 11;362(10):886-95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):498. PMID: 20220183; PMCID: PMC3920593.
150. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jørgensen E, Kelbæk H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(6):734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331. Epub 2011 Sep 11. PMID: 21911339.
151. Tavella R, Cutri N, Tucker G, Adams R, Spertus J, Beltrame JF. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Apr 1;2(2):117-124. doi: 10.1093/ehjqcco/qcv034. PMID: 29474626.
152. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in

- Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2841-2855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266608.
153. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yii E, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, Sattar N, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Jan 13;13(1):33-45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709984; PMCID: PMC8310942.
154. La S, Tavella R, Wu J, Pasupathy S, Zeitz C, Worthley M, Sinhal A, Arstall M, Spertus JA, Beltrame JF. Angina and Non-Obstructive Coronary Artery (ANOCA) Patients with Coronary Vasomotor Disorders. *Life (Basel)*. 2023 Nov 10;13(11):2190. doi: 10.3390/life13112190. PMID: 38004330; PMCID: PMC10672683.
155. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, Douglas PS, Messenger J, Garratt KN, Maddox TM, Peterson ED, Roe MT. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):846-52.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.001. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24890534.
156. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:1054–60. 11. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2011;33(6):734–44.
157. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, Handberg EM, Thompson DV, Marroquin OC, Rogers WJ, Pepine CJ, Bairey Merz CN, Kelsey SF. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Dec;10(12):e003863. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863. PMID: 29217675; PMCID: PMC5728666.
158. Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Syndrome of Nonobstructive Coronary Artery Diseases: A Comprehensive Overview of Open Artery Ischemia. *Am J Med*. 2021 Nov;134(11):1321-1329. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.038. Epub 2021 Jul 31.
159. Del Buono MG, La Vecchia G, Rinaldi R, Sanna T, Crea F, Montone RA. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: the need for precision medicine. *Curr*

- Opin Cardiol. 2022 Nov 1;37(6):481-487. doi: 10.1097/HCO.0000000000000998. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36094542.
160. Bryniarski K, Gasior P, Legutko J, Makowicz D, Kedziora A, Szolc P, Bryniarski L, Kleczynski P, Jang IK. OCT Findings in MINOCA. *J Clin Med*. 2021 Jun 23;10(13):2759. doi: 10.3390/jcm10132759. PMID: 34201727; PMCID: PMC8269308.
161. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, Hojberg S, Prescott E. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2014 Apr 4;9(4):e93170. doi: 10.1371/journal.pone.0093170.
162. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009 May 11;169(9):843-50. doi: 10.1001/archinternmed.2009.50.
163. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, Chang SM, Humphries KH, Marzilli M, De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 Jun 14;39(23):2135-2146. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185. PMID: 29688324.
164. Rahman H, Corcoran D, Aetesam-Ur-Rahman M, Hoole SP, Berry C, Perera D. Diagnosis of patients with angina and non-obstructive coronary disease in the catheter laboratory. *Heart*. 2019 Oct;105(20):1536-1542. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315042. Epub 2019 Jul 31.
165. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, Netti L, Montefusco G, Chimenti C, Lavallo C, Maestrini V, Mancone M, Chilian WM, Fedele F. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 30;21(21):8118. doi: 10.3390/ijms21218118. PMID: 33143256; PMCID: PMC7663258.
166. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, Vrtiska TJ, Prasad M, Rihal CS, Hayes SN, Gulati R. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ*

- Cardiovasc Interv. 2014 Oct;7(5):656-62. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25138034.
167. Mihai DE, Lupasteanu I, Dan GA. Impact of coronary artery tortuosity in ischemic and non-ischemic cardiovascular pathology. *Rom J Intern Med.* 2021 May 8;59(2):119-126. doi: 10.2478/rjim-2021-0003. PMID: 33544530.
168. Jansen TPJ, van Keeken K, Konst RE, Dimitriu-Leen A, Maas AHEM, van Royen N, Damman P, Elias-Smale S. Relation Between Coronary Tortuosity and Vasomotor Dysfunction in Patients Without Obstructed Coronaries? *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 13;8:804731. doi: 10.3389/fcvm.2021.804731. PMID: 35097023; PMCID: PMC8792852.
169. Estrada A, Sousa AS, Mesquita CT, Villacorta H. Coronary Tortuosity as a New Phenotype for Ischemia without Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Dec;119(6):883-890. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210787. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2022 Dec;119(6):1008. PMID: 36169451; PMCID: PMC9814816.
170. de Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DA, Stricker BH, Hofman A, Witteman JC. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(6):729-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehi707. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16478749.
171. Welch TD, Yang EH, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2012 Jul;37(7):237-310. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.03.002. PMID: 22664306.
172. Wereski R, Adamson P, Shek Daud NS, McDermott M, Taggart C, Bularga A, Kimenai DM, Lowry MTH, Tuck C, Anand A, Lowe DJ, Chapman AR, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Assessment in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Aug 8;82(6):473-485. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.046. PMID: 37532417.
173. Reichlin T, Abächerli R, Twerenbold R, Kühne M, Schaer B, Müller C, Sticherling C, Osswald S. Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing? *Swiss Med Wkly.* 2016 Apr 28;146:w14303. doi: 10.4414/smw.2016.14303. PMID: 27124801.
174. Bolognese L, Reccia MR. Computed tomography to replace invasive coronary angiography? The DISCHARGE trial. *Eur Heart J Suppl.* 2022 Nov 12;24(Suppl I):I25-I28. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac067. PMID: 36380782; PMCID: PMC9653134.

175. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018 Sep 14;39(35):3322-3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267. PMID: 29850808.
176. Vilcant V, Zeltser R. Treadmill Stress Testing. [Updated 2023 Jun 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
177. N. Herring , D.J. Paterson, ECG diagnosis of acute ischaemia and infarction: past, present and future, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 99, Issue 4, April 2006, Pages 219–230, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl025>.
178. El-Tallawi KC, Aljizeeri A, Nabi F, Al-Mallah MH. Myocardial Perfusion Imaging Using Positron Emission Tomography. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2020 Apr-Jun;16(2):114-121. doi: 10.14797/mdcj-16-2-114. PMID: 32670471; PMCID: PMC7350808.
179. Fathala A. Myocardial perfusion scintigraphy: techniques, interpretation, indications and reporting. *Ann Saudi Med*. 2011 Nov-Dec;31(6):625-34. doi: 10.4103/0256-4947.87101. PMID: 22048510; PMCID: PMC3221136.
180. Gaine SP, Sharma G, Tower-Rader A, Botros M, Kovell L, Parakh A, Wood MJ, Harrington CM. Multimodality Imaging in the Detection of Ischemic Heart Disease in Women. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct 13;9(10):350. doi: 10.3390/jcdd9100350. PMID: 36286302; PMCID: PMC9604786.
181. Bergamaschi L, Pavon AG, Angeli F, Tuttolomondo D, Belmonte M, Armillotta M, Sansonetti A, Foà A, Paolisso P, Baggiano A, Mushtaq S, De Zan G, Carriero S, Cramer MJ, Teske AJ, Broekhuizen L, van der Bilt I, Muscogiuri G, Sironi S, Leo LA, Gaibazzi N, Lovato L, Pontone G, Pizzi C, Guglielmo M. The Role of Non-Invasive Multimodality Imaging in Chronic Coronary Syndrome: Anatomical and Functional Pathways. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 16;13(12):2083. doi: 10.3390/diagnostics13122083. PMID: 37370978; PMCID: PMC10297526.
182. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, Perera D, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Paul M, Westwood MA, Marber M, Richter WS, Puntmann VO, Schwenke C, Schulz-Menger J, Das R, Wong J, Hausenloy DJ, Steen H, Berry C; MR-INFORM Investigators. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2418-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1716734. PMID: 31216398.



183. Heiberg J, Asschenfeldt B, Maagaard M, Ringgaard S. Dynamic bicycle exercise to assess cardiac output at multiple exercise levels during magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*. 2017 Nov-Dec;46:102-107. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.07.010. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28778011.
184. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Shams P, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. 2024 Jan 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29262000.
185. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Agostoni P, Mushtaq S, Bertella E, Trabattoni D, Cattadori G, Cortinovis S, Annoni A, Castelli A, Ballerini G, Pepi M. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 May;2(3):199-205. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.822809. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19808593.
186. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, Brodt ED, Noelck N, Totten AM, Lindner JR, Fu R, McDonagh M. Noninvasive Testing for Coronary Artery Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Mar. Report No.: 16-EHC011-EF. PMID: 27148617.
187. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, Vanzetto G, Barnay P, Trouillet C, Rioufol G, Rangé G, Teiger E, Delaunay R, Dubreuil O, Lhermusier T, Mulliez A, Levesque S, Belle L, Caussin C, Motreff P; PESTO Investigators. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*. 2016 Apr 14;37(15):1208-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehv711. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757787.
188. Truesdell AG, Alasnag MA, Kaul P, Rab ST, Riley RF, Young MN, Batchelor WB, Maehara A, Welt FG, Kirtane AJ; ACC Interventional Council. Intravascular Imaging During Percutaneous Coronary Intervention: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Feb 14;81(6):590-605. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.045. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023 Apr 18;81(15):1550. PMID: 36754518.
189. Bharmal M, Kern MJ, Kumar G, Seto AH. Physiologic Lesion Assessment to Optimize Multivessel Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2022 May;24(5):541-550. doi: 10.1007/s11886-022-01675-8. Epub 2022 Mar 2. Erratum in: *Curr Cardiol Rep*. 2022 Apr 8;: PMID: 35235145; PMCID: PMC9068635.

190. Ghobrial M, Haley HA, Gosling R, Rammohan V, Lawford PV, Hose DR, Gunn JP, Morris PD. The new role of diagnostic angiography in coronary physiological assessment. *Heart*. 2021 May;107(10):783-789. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318289. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33419878; PMCID: PMC8077221.
191. Zdzierak B, Zasada W, Krawczyk-Ożóg A, Rakowski T, Bartuś S, Surdacki A, Dziewierz A. Comparison of Fractional Flow Reserve with Resting Non-Hyperemic Indices in Patients with Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jan 18;10(2):34. doi: 10.3390/jcdd10020034. PMID: 36826530; PMCID: PMC9959762.
192. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, Brodt ED, Noelck N, Totten AM, Lindner JR, Fu R, McDonagh M. Noninvasive Testing for Coronary Artery Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Mar. Report No.: 16-EHC011-EF. PMID: 27148617.
193. Doenst T, Thiele H, Haasenritter J, Wahlers T, Massberg S, Haverich A. The Treatment of Coronary Artery Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Oct 21;119(42):716-723. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0277. PMID: 35912444; PMCID: PMC9835700.
194. Pham V, Moroni A, Gall E, Benedetti A, Zivelonghi C, Picard F. Revascularization and Medical Therapy for Chronic Coronary Syndromes: Lessons Learnt from Recent Trials, a Literature Review. *J Clin Med*. 2023 Apr 12;12(8):2833. doi: 10.3390/jcm12082833. PMID: 37109169; PMCID: PMC10141707.
195. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar SB, Deaton C, Kaufman S, O'Rourke RA, Goeree R, Barnett PG, Teo KK, Boden WE; COURAGE Trial Research Group; Mancini GB. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):677-87. doi: 10.1056/NEJMoa072771. PMID: 18703470.
196. Bansal A, Hiwale K. Updates in the Management of Coronary Artery Disease: A Review Article. *Cureus*. 2023 Dec 16;15(12):e50644. doi: 10.7759/cureus.50644. PMID: 38229816; PMCID: PMC10790113.
197. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1379-87.
198. Kodeboina M, Piayda K, Jenniskens I, Vyas P, Chen S, Pesigan RJ, Ferko N, Patel BP, Dobrin A, Habib J, Franke J. Challenges and Burdens in the Coronary Artery Disease Care Pathway for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A

- Contemporary Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Apr 25;20(9):5633. doi: 10.3390/ijerph20095633. PMID: 37174152; PMCID: PMC10177939.
199. Singh AK. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in the management of chronic stable angina: A critical appraisal. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010 Apr;1(2):54-8. doi: 10.1016/s0975-3583(10)12003-8. PMID: 20877686; PMCID: PMC2945205.
200. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Oct 1;40(37):3096. PMID: 30165437.
201. Widmer RJ, Samuels B, Samady H, Price MJ, Jeremias A, Anderson RD, Jaffer FA, Escaned J, Davies J, Prasad M, Grines C, Lerman A. The functional assessment of patients with non-obstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group. *EuroIntervention*. 2019 Mar 20;14(16):1694-1702. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00982. PMID: 30561368.
202. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, Silvain J, Collet JP, Bruckert E, Montalescot G. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Jul 23;7(4):324-333. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa077. PMID: 32652000.
203. Khanna D, Peltzer C, Kahar P, Parmar MS. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus*. 2022 Feb 11;14(2):e22119. doi: 10.7759/cureus.22119.
204. <https://www.who.int/health-topics/obesity>. Datum pristupa: 20.11.2023.
205. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the

- management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens.* 2024 Jan 1;42(1):194. PMID: 37345492.
206. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1–39).
207. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982.
208. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013 Jul;14(7):611-44. doi: 10.1093/ehjci/jet105. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23733442.
209. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jan;22(1):1-23; quiz 101-2. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 May;22(5):442. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2023 Apr;36(4):445. PMID: 19130998.
210. Li Y, Shen C, Ji Y, Feng Y, Ma G, Liu N. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2011;6(8):e24232. doi: 10.1371/journal.pone.0024232. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21904618; PMCID: PMC3164184.

211. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the depression anxiety and stress scales (DASS21) Second edition. Sydney, NSW: Psychology Foundation of Australia; 1995. pp. 1–3.).
212. Ivaković, F. Skale depresije, anksioznosti i stresa DASS-S i DASS-O Priručnik; Zagreb, 2019.
213. Schumann C.L.; Mathew R.C.; Dean J.L.; Yang Y.; Balfour P.C.Jr.; Shaw P.W.; Robinson A.A.; Salerno M.; Kramer C.M.; Bourque J.M.; Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021, 14(7), 1369-1379. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.01.041.
214. Pepine C.J.; Anderson R.D.; Sharaf B.L.; Reis S.E.; Smith K.M.; Handberg E.M.; Johnson B.D.; Sopko G.; Bairey Merz C.N. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55(25), 2825-32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.
215. Chiha J.; Mitchell P.; Gopinath B.; Plant A.J.H.; Kovoor P.; Thiagalingam A. Gender differences in the severity and extent of coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2015, 8, 161-166. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.07.009.
216. Sharaf B.; Wood T.; Shaw L.; Johnson B.D.; Kelsey S.; Anderson R.D.; Pepine C.J.; Bairey Merz C.N. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J.* 2013, 166(1), 134-41. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
217. Jakob M.; Spasojevic D.; Krogmann O.N.; Wiher H.; Hug R.; Hess O.M. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996, 38(1), 25-31. doi: 10.1002/(SICI)1097-0304(199605)38:1<25:AID-CCD7>3.0.CO;2-5.
218. Zdravkovic M, Popadic V, Klasnja S, Klasnja A, Ivankovic T, Lasica R, Lovic D, Gostiljac D, Vasiljevic Z. Coronary Microvascular Dysfunction and Hypertension: A Bond More Important than We Think. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 11;59(12):2149. doi: 10.3390/medicina59122149.

219. Kong M, Pei Z, Xie Y, Gao Y, Li J, He G. Prognostic factors of MINOCA and their possible mechanisms. *Prev Med Rep.* 2024 Feb 4;39:102643. doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102643.
220. Salehi N, Janjani P, Tadbiri H, Rozbahani M, Jalilian M. Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review. *Journal of International Medical Research.* 2021;49(12). doi:10.1177/03000605211059893.
221. Cheezum MK, Kim A, Bittencourt MS, Kassop D, Nissen A, Thomas DM, Nguyen B, Glynn RJ, Shah NR, Villines TC. Association of tobacco use and cessation with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017 Feb;257:201-207. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.016. Epub 2016 Nov 16.
222. Freund O, Shetrit A, Bar-Shai A, Zornitzki L, Frydman S, Banai A, Shamir RA, Ben-Shoshan J, Arbel Y, Banai S, Konigstein M. Smoking and respiratory diseases in patients with coronary microvascular dysfunction. *Am J Med.* 2024 Mar 12:S0002-9343(24)00134-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.02.034.
223. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Lowdensity lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:24592472.
224. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:16701681.
225. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG,

- Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-2506.
226. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
227. Wu H.Y.; Gao T.J.; Cao Y.W.; Diao J.Y.; You P.H.; Yao X.W. Analysis of the association and predictive value of hyperhomocysteinaemia for obstructive coronary artery disease. *J Int Med Res.* 2021, 49(7), 3000605211033495. doi: 10.1177/03000605211033495.
228. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.* 1999;99:2192-217.
229. van Schalkwijk DL, Widdershoven J, Magro M, Smaardijk V, Bekendam M, Vermeltfoort I, Mommersteeg P. Clinical and psychological characteristics of patients with ischemia and non-obstructive coronary arteries (INOCA) and obstructive coronary artery disease. *Am Heart J Plus.* 2023 Feb 23;27:100282. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100282.
230. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Apr;26(6):657-659. doi: 10.1177/2047487318814298.
231. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2004 Oct;25(19):1695-701. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.035.
232. Gaibazzi N.; Rigo F.; Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects. *Am J Cardiol.* 2011, 108(7), 973-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.030.
233. Zegers E.S.; Meursing B.T.; Zegers E.B.; Oude Ophuis A.J. Coronary tortuosity: a long and winding road. *Neth Heart J.* 2007, 15(5), 191-5. doi: 10.1007/BF03085979.

234. Li Y.; Shi Z.; Cai Y.; Feng Y.; Ma G.; Shen C.; Li Z.; Liu N. Impact of coronary tortuosity on coronary pressure: numerical simulation study. *PLoS One* 2012, 7(8), e42558. doi: 10.1371/journal.pone.0042558.
235. Vorobtsova N.; Chiastra C.; Stremmler M.A.; Sane D.C.; Migliavacca F.; Vlachos P. Effects of Vessel Tortuosity on Coronary Hemodynamics: An Idealized and Patient-Specific Computational Study. *Ann Biomed Eng* 2016, 44(7), 2228-39. doi: 10.1007/s10439-015-1492-3.
236. Hassan, A.K.M.; Abd-El Rahman, H.; Hassan, S.G.; Ahmed, T.A.N.; Youssef, A.A.A. Validity of tortuosity severity index in chest pain patients with abnormal exercise test and normal coronary angiography. *Egypt. Heart J.* 2018, 70, 381–387.
237. Oehler, A.C.; Minnier, J.; Lindner, J.R. Increased Coronary Tortuosity Is Associated with Increased Left Ventricular Longitudinal Myocardial Shortening. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017, 30, 1028–1034.
238. Hassanin Hanboly N.; Ghany Abdel M.M.; El-Kaffas Helmy S.M.; Ahmed Udden T. Prevalence, risk factors, and coronary angiographic profile in patients with tortuous coronary artery. *Cor Vasa* 2021, 63, 547–554. doi: 10.33678/cor.2021.057.
239. Turgut O.; Yilmaz A.; Yalta K.; Yilmaz B.M.; Ozyol A.; Kendirlioglu O.; Karadas F.; Tandogan I. Tortuosity of coronary arteries: an indicator for impaired left ventricular relaxation? *Int J Cardiovasc Imaging* 2007, 23(6), 671-7. doi: 10.1007/s10554-006-9186-4.
240. Dvir, D.; Kornowski, R.; Gurevich, J.; Orlov, B.; Aravot, D. Degrees of severe stenoses in sigma-shaped versus C-shaped right coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 2003, 92, 294–298.
241. Muhyieddeen A.; Wei J.; Cui Y.; Pepine C.J.; Handberg E.; Bairey Merz N. Association of Coronary Artery Dominance With Long-term Outcomes in Female Patients With Suspected Ischemia but Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JSCAI* 2023, article in press. doi: 10.1016/j.jscai.2023.101064.
242. Makarovic Z.; Makarovic S.; Bilic-Curcic I. Sex-dependent association between coronary vessel dominance and cardiac syndrome X: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014, 14, 142. doi: 10.1186/1471-2261-14-142.
243. Chiha J.; Mitchell P.; Gopinath B.; Burlutsky G.; Kovoov P.; Thiagalingam A. Gender differences in the prevalence of coronary artery tortuosity and its association with coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016, 14, 23-27. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.11.005.



244. Esfahani M.; Farzamnia H.; Nezarat N. Chronic Stable Angina Patients with Tortuous Coronary Arteries: Clinical Symptoms and Risk Factors. *ARYA Atheroscler* J2012, 7(Suppl), 115–118.
245. Hutchins G.M.; Bulkley B.H.; Miner M.M.; Boitnott J.K. Correlation of age and heart weight with tortuosity and caliber of normal human coronary arteries. *Am Heart J* 1977, 94(2), 196-202. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80280-9.
246. Groves S.S.; Jain A.C.; Warden B.E.; Gharib W.; Beto R.J.2nd. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J* 2009, 105(4), 14-7.
247. El Tahlawi M.; Sakrana A.; Elmurr A.; Gouda M.; Tharwat M. The Relation between coronary tortuosity and Calcium Score in Patients with Chronic Stable Angina and Normal Coronaries by CT angiography. *Atherosclerosis* 2016, 246, 334–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.029.
248. Liu H.; Wingert A.; Wang J.; Zhang J.; Wang X.; Sun J.; Chen F.; Khalid SG.; Jiang J.; Zheng D. Extraction of Coronary Atherosclerotic Plaques From Computed Tomography Imaging: A Review of Recent Methods. *Front Cardiovasc Med* 2021, 8, 597568. doi: 10.3389/fcvm.2021.597568.
249. Li Y.; Feng Y.; Ma G.; Shen C.; Liu N. Coronary tortuosity is negatively correlated with coronary atherosclerosis. *J Int Med Res* 2018, 46(12), 5205-5209. doi: 10.1177/0300060518804723.
250. Khosravani-Rudpishi M.; Joharimoghadam A.; Rayzan E. The significant coronary tortuosity and atherosclerotic coronary artery disease; What is the relation? *J Cardiovasc Thorac Res* 2018, 10(4), 209-213. doi: 10.15171/jcvtr.2018.36.

## 11. ŽIVOTOPIS

### **Osobni podaci**

Ime i prezime: Petra Zebić Mihić

Adresa: Vlašička 39, Osijek

Tel: +385989393204

E-mail: zebicmihic@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum rođenja: 07. 08. 1987.

### **Obrazovanje**

2019.: Poslijediplomski stručni studij „Kardiologija“, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

2013. - danas: Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

2006. - 2012.: Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Doktor medicine

2001. - 2005.: III. gimnazija, Osijek

### **Radno iskustvo**

2021.- danas: specijalist kardiologije, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek

2022. - danas: naslovni asistent, Katedra za internu medicinu i povijest medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

2015. - 2021.: specijalizant kardiologije, KBC Osijek

01.02.2014. – 31.03.2015. liječnik, Zavod za hitnu medicinu Osječko baranjske županije

2012. - 2013.: doktor medicine, liječnički pripravnički staž, Dom zdravlja Osijek, Osijek

**Znanstvena i stručna djelatnost:**

Objavljeni znanstveni radovi:

1. Zebic Mihic P, Arambasic J, Mlinarevic D, Saric S, Labor M, Bosnjak I, Mihaljevic I, Bilic Curcic I, Juric I. Coronary Tortuosity Index vs. Angle Measurement Method for the Quantification of the Tortuosity of Coronary Arteries in Non-Obstructive Coronary Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Dec 23;14(1):35. doi: 10.3390/diagnostics14010035. PMID: 38201343; PMCID: PMC10795752.
2. Zebic Mihic P, Saric S, Bilic Curcic I, Mihaljevic I, Juric I. The Association of Severe Coronary Tortuosity and Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 7;59(9):1619. doi: 10.3390/medicina59091619. PMID: 37763738; PMCID: PMC10534717.
3. Viđak, M.; Kursar, J.; Bodrožić Džakić Poljak, T.; Letilović, T.; Čatić, J.; Ivanović Mihajlović, V.; Zebić Mihić, P.; Manola, Š.; Jurin, I. Heart Failure with Mid-Range or Mildly Reduced Ejection Fraction in the Era of Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: Do We Now Provide Better Care for the “Middle Child of HF”? Real-World Experience from a Single Clinical Centre. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2024, 11, 171. <https://doi.org/10.3390/jcdd11060171>
4. Mlinarevic, D., Roguljic, H., Juric, I., Zebic Mihic, P., Ivandic, M. i Stupin, M. (2017). Pathophysiological Mechanisms of Takotsubo Cardiomyopathy - a Systematic Review. *Southeastern European Medical Journal*, 1 (1), 27-39. <https://doi.org/10.26332/seemedj.v1i1.31>.
5. Arambašić J, Maričić L, Lovrić M, Jurić I, Zebić Mihić P. Simultaneous acute myocardial infarction with ST elevation and gastrointestinal bleeding - A case report. *J Clin Med Img Case Rep*. 2024; 4(1): 1619.

## Poglavlja u knjizi:

1. Dodig-Ćurković, Katarina, Franić Tomislav, Grgić Mirela, Radić Josipa, Ćurković Mario, Radić Mislav, Pivac Neka, Mimica-Matanović Suzana, Delalle Mirela, Boričević Maršanić Vlatka, Petek Erić Anamarija, Benić Domagoj, Kovač Vlatka, Zebić Petra. Psihopatologija dječje i adolescentne dobi/Dodig-Ćurković, Katarina; Kralik, Kristina (ur.).Osijek: Svjetla grada, 2013.

## Kongresna priopćenja, sažetci i poster:

1. Arambašić, J., Mlinarević, D., Stupin, M., Zebić Mihić, P. i Jurić, I. (2023). Cardiac angiosarcoma: a race against time. *Cardiologia Croatica*, 18 (11-12), 313-313.  
<https://doi.org/10.15836/ccar2023.313>
2. Zebić Mihić, P., Dulić, G., Dumančić, D., Jurić, I., Drinković, M., Stažić, A. i Šarić, S. (2023). Diagnostic evaluation and surgical treatment of asymptomatic papillary fibroelastoma at the root of the aorta. *Cardiologia Croatica*, 18 (5-6), 118-118.  
<https://doi.org/10.15836/ccar2023.118>
3. Šarić, S., Vučković, M. i Zebić Mihić, P. (2023). Functional testing in coronary bypass grafts. *Cardiologia Croatica*, 18 (3-4), 78-78.  
<https://doi.org/10.15836/ccar2023.78>
4. Valentina Faletar Živković, Petra Zebić Mihić, Marul Ivandić, Lana Maričić, Kristina Selthofer- Relatić, Sandra Makarović. Mitral valve prolapse: a case report. *Cardiol Croat*. 2018;13(5-6):197.