

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Małgorzata Konieczńska

**ZASTOSOWANIE WSKAŹNIKA UWAPNIENIA
W OCENIE ZMIAN MIAŻDŻYCOWYCH
W TĘTNICACH WIEŃCOWYCH**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Wiesława Tracz
Kierownik Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Pracę wykonano w Ośrodku Diagnostyki i Rehabilitacji
Chorób Serca i Płuc
Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II
Kierownik jednostki: Dr med. Mieczysław Pasowicz

Kraków 2005

Pragnę wyrazić serdeczne podziękowania Pani Profesor Wiesławie Tracz za życzliwość, pomoc i wiele cennych rad udzielonych mi w trakcie realizacji niniejszej pracy.

Panu Doktorowi Mieczysławowi Pasowiczowi za inspirację oraz stworzenie warunków umożliwiających przeprowadzenie prezentowanych badań.

Panu Docentowi Krzysztofowi Żmudce oraz zespołowi kardiologów interwencyjnych za udostępnienie wyników badań koronarograficznych.

SPIS TREŚCI

Wykaz najczęściej stosowanych skrótów	4
Wprowadzenie.....	5
Cele pracy... ..	16
Materiał	17
Metodyka.....	20
-wielorzędowa spiralna tomografia komputerowa	21
-angiografia.....	28
-metody statystyczne.....	29
Wyniki.....	31
-ocena przydatności CS w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń.....	32
-ocena wpływu czynników ryzyka na stopień uwapnienia tętnic wieńcowych.....	42
-ocena odrębności w przebiegu choroby pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn.....	58
Omówienie.....	71
Wnioski.....	84
Streszczenie	
-wersja polska.....	85
-wersja angielska.....	91
Wykaz	
-tabel.....	95
-rycin.....	97
-fotografii.....	98
Piśmiennictwo.....	99

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BMI -	body mass index - wskaźnik masy ciała
CCS -	Canadian Cardiovascular Society – Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Serca i Naczyń
CS -	calcium score - wskaźnik uwapnienia
CS Total-	Total calcium score-całkowity wskaźnik uwapnienia
CX -	circumflex artery -gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej
EBCT –	electron beam computed tomography – tomograf strumienia wiązki elektronów
HU –	Hounsfield units – jednostki Hounsfielda
LAD -	left ascending artery - gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej
LM -	left main - pień lewej tętnicy wieńcowej
MSCT –	multislice spiral computed tomography –wielowarstwowa spiralna tomografia komputerowa
NS -	not significant - nieistotne statystycznie
RCA -	right coronary artery – prawa tętnica wieńcowa
SD -	standard deviation - odchylenie standardowe

WPROWADZENIE

Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych. Dane epidemiologiczne wskazują, że również w Polsce choroby układu krążenia są pierwszą przyczyną zgonów u mężczyzn i drugą przyczyną zgonów u kobiet (po chorobach nowotworowych), a także głównym powodem hospitalizacji (1). Szacuje się że rocznie u ponad 100 tysięcy osób występuje zawał serca, a liczba pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową przekracza 1 mln (2).

Częstość chorób układu sercowo-naczyniowego gwałtownie wzrasta z wiekiem, przy czym okres największego przyrostu liczby zachorowań różni się w zależności od płci. Zwraca się uwagę na odrębności w przebiegu choroby niedokrwiennej serca u kobiet. Objawy kliniczne choroby wieńcowej występują u kobiet średnio ok. 10-15 lat później niż u mężczyzn (3). Nadumieralność mężczyzn w stosunku do kobiet powoduje, że w subpopulacji osób starszych narasta dysproporcja liczebności osobników obu płci. Odrębności w przebiegu choroby niedokrwiennej serca u kobiet w okresie pomenopauzalnym tłumaczy się hipoestrogenizmem ale dla wielu różnic dotyczących chorób serca u kobiet i mężczyzn nie znaleziono dotychczas przyczynowego wytłumaczenia (4,5).

Postępy, jakie dokonały się w naukach medycznych, wzrost poziomu opieki zdrowotnej, wzbogacenie się społeczeństw szczególnie krajów europejskich i Ameryki Północnej to tylko niektóre przyczyny obserwowanej tendencji do wydłużenia się średniego okresu życia. Zgodnie z prognozą ONZ w Polsce udział ludności w wieku 60 lat i więcej zwiększy się o około 10 punktów procentowych – do 26,7% w 2050r (6). Proces starzenia się społeczeństwa powoduje, że stale zwiększa się liczba pacjentów wymagających diagnostyki i leczenia chorób będących konsekwencją miażdżycy w tym chorób układu sercowo- naczyniowego (7). Skłania to badaczy do poszukiwania nowych metod wczesnego wykrywania miażdżycy, umożliwiających wyodrębnienie grupy pacjentów wymagających wdrożenia działań profilaktycznych, poszerzenia diagnostyki, zastosowania odpowiedniej terapii.

Najważniejszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżycy. Miażdżycy jest polietiologicznym wieloetapowym procesem mediowanym przez wiele czynników biologicznie aktywnych. Obecnie przedmiotem badań jest teoria zakładająca fundamentalną rolę czynników zapalnych w rozwoju i progresji miażdżycy, co potwierdzają wykryte w blaszkach miażdżycowych komórki zapalne: limfocyty T i makrofagi oraz cytokiny (interleukiny IL-1, IL-6, IL-8, interferon gamma, czynnik martwicy nowotworu TNF- alfa i inne) (8).

Uszkodzenie śródbłonna naczynia inicjuje proces miażdżycowy. Poznanymi czynnikami predysponującymi do uszkodzenia śródbłonna są czynniki ryzyka miażdżycy. Spośród licznych wyodrębniono grupę najważniejszych i podzielono na: niepodlegające modyfikacji np. wiek, płeć, predyspozycje genetyczne i modyfikowalne pod wpływem zmiany stylu życia i leczenia np.: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca, otyłość.

Wszystkie wymienione czynniki ryzyka predysponują do uszkodzenia funkcji śródbłonna. Z wiekiem ulega zaburzeniu uwalnianie naczyniorozszerzającego czynnika śródbłonkowego (EDRF), mięśniówka gładka ściany naczynia wykazuje osłabioną odpowiedź naczynioruchową, zwiększa się także częstość występowania reakcji trombogennych prowadzących do tworzenia zakrzepów wewnątrznacyniowych (9,10).

Odmienne przebiegi choroby wieńcowej w grupie kobiet i mężczyzn, różny czas występowania objawów chorobowych najczęściej są przedmiotem badań w aspekcie związku z gospodarką hormonalną, której zaburzenia o typie hipiestrogenizmu u kobiet i hipotestosteronemii u mężczyzn mogą indukować miażdżycorodny profil lipidowy, wzrost gotowości prozakrzepowej, hiperfibrynogenię, insulinooporność i hiperinsulinizm (11).

Oprócz rodzinnego uwarunkowania występowania zaburzeń metabolicznych będących czynnikami ryzyka miażdżycy, w chwili obecnej przedmiotem badań są inne czynniki niezależne, uwarunkowane genetycznie mogące regulować reakcję zapalną towarzyszącą procesowi miażdżycowemu. Badanie Kiechla i wsp. wykazało że zmiana budowy jednego z receptorów układu odpornościowego (toll-like typ 4) może osłabiać odpowiedź immunologiczną i chronić przed miażdżycą (12).

W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do wzrostu poziomu angiotensyny II. Peptyd ten ma działanie wazokonstrykcyjne, indukuje zwiększenie masy komórek mięśni gładkich (VSMC) w błonie środkowej, zwiększa aktywność lipooksygenazy, sprzyja syntezie wolnych rodników. Ag II indukuje także syntezę IL-6 w komórkach mięśni gładkich która stymuluje enzymy degradujące macierz (13).

Akumulacja lipidów w komórkach mięśni gładkich i makrofagów prawdopodobnie indukuje gen czynnika transformacji (TGF- β), który hamuje indukcję śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (NOS) oraz nasila ekspresję cyklooksygenazy (COX2) (14).

Cukrzyca oraz towarzysząca jej hiperinsulinemia hamują wydzielanie prostacykliny i tlenku azotu, przez co przyczyniają się do zwiększenia wydzielania przez płytki czynników wazokonstrykcyjnych (tromboksan, serotonina, czynniki wzrostu np. PDGF), a także działają proliferacyjnie na komórki mięśni gładkich (15).

Palenie papierosów powoduje zwiększoną gotowość do wystąpienia zakrzepów, poprzez wzrost agregacji płytek krwi oraz wzrost poziomu fibrynogenu. Ponadto u osób palących obserwuje się obniżenie poziomu HDL-cholesterolu oraz wzrost poziomu apolipoproteiny B, co indukuje progresję zmian miażdżycowych poprzez mechanizm obserwowany w hiperlipidemii (16,17).

Otyłość brzuszna u dużej grupy pacjentów jest elementem zespołu metabolicznego, którego charakterystyczną cechą jest insulinooporność i wtórna do niej hiperinsulinemia. A zatem uszkodzenia śródbłonka w otyłości są konsekwencją towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych, których wpływ na ścianę naczynia został opisany powyżej.

Prawidłowo funkcjonujący śródbłonek posiada między innymi zdolność hamowania agregacji płytek, adhezji monocytów oraz jest odpowiedzialny za zachowanie prawidłowej naczyniorozkurczowej czynności tętnic. Dysfunkcja śródbłonka doprowadza do zaburzenia równowagi i dominacji czynników wazokonstrykcyjnych takich jak np. endotelina 1, która nie tylko kurczy naczynia ale też pobudza komórki mięśni gładkich do migracji. Krążące histocyty w miejscu uszkodzenia wbudowują się w ścianę naczynia i ulegają przekształceniu w makrofagi. Makrofagi gromadzą lipidy i wytwarzają czynniki

wzrostowe, które działają na komórki mięśni gładkich stymulując ich proliferację (18). Makrofagi posiadają dwa rodzaje LDL receptorów: dla natywnych LDL podlegający zjawisku sprzężenia zwrotnego oraz receptory dla oksydowanych LDL niepodlegające regulacji zwrotnej. Makrofagi fagocytują zatem oksydowane LDL w sposób niekontrolowany i przekształcają się w komórki piankowate. Po obumarciu komórek piankowatych ich zawartość gromadzi się w postaci lipidowego jądra blaszki miażdżycowej. Napływające z błony środkowej do błony wewnętrznej przekształcone komórki mięśni gładkich rozpoczynają produkcję kolagenu, który wchodzi w skład pokrywy włóknistej blaszki miażdżycowej. Część komórek mięśni gładkich ulega natomiast przekształceniu w kierunku komórek osteoblastycznych, rozpoczynających proces mineralizacji blaszki miażdżycowej (19,20,21).

Minerały wapnia występują w ścianie naczynia w postaci hydroksyapatytu, a procesy ich odkładania się są analogiczne do procesu formowania się tkanki kostnej. Mineralizacja ściany naczynia jest procesem aktywnym, w którym bierze udział szereg komórek i białek regulujących. Sygnałem do przekształcenia się komórek w osteoblasty jest najprawdopodobniej białko BMP 2a (bone morphogenetic protein –2a).

Osteoblasty wytwarzają czynniki niezbędne do powstawania ognisk wapnienia. Należą do nich cząstki adhezyjne osteopontyna, fibronektyna, trombospondyna, białka łączące wapń jak osteonektyna i sialoproteina kostna, białka odpowiedzialne za mineralizację tj. osteokalcyna, enzymy jak kolagenaza i fosfataza alkaliczna, czynniki wzrostu insulinopodobny IGF-1, TGF- β , PDGF oraz cytokiny IL-1, IL-2 (22,23).

Badania immunohistochemiczne wykazały obecność mRNA dla kolagenu I oraz dla innych białek takich jak osteokalcyna, osteonektyna, osteopontyna w miażdżycowo zmienionej ścianie naczynia. Osteopontyna obecnie będąca przedmiotem zainteresowania w badaniach nad mineralizacją naczyń i zastawek, jest białkiem regulującym. Zarówno w badaniach in vitro jak i in vivo wykazano, że może ona stymulować lub hamować odkładanie się kryształów hydroksyapatytu w zależności od jej stężenia. W przeprowadzonych badaniach obserwowano, że początkowo po uszkodzeniu śródbłonna hamuje ona proces odkładania się depozytów wapnia, a w miarę progresji procesu miażdżycowego w tym miejscu stymuluje proces kalcyfikacji (24). Ponadto ze ściany

miażdżycowo zmienionego naczynia wyizolowano białko o silnym powinowactwie do wapnia tzw. białko Gla (PGP-plaque Gla protein), podobne w swoim działaniu do osteokalcyny, które bierze czynny udział w transporcie wapnia. Homeostaza wapniowa nie ma wpływu na to białko. Przy zachowanej równowadze wapniowo fosforanowej gospodarka ta nie wykazuje wpływu na intensywność procesu kalcyfikacji, wpływ ten ujawnia się przy zaburzonej równowadze. Peptyd pokrewny dla parathormonu (PTHrP-parathyroid hormone-related peptide) jest endogennym inhibitorem wapnienia naczyniowego. 1,25 dihydroksy- witamina D3 zwiększa aktywność alkalicznej fosfatazy i ekspresję genu dla osteopontyny, powodując tym samym wapnienie indukowane przez komórki mięśni gładkich naczyń, a także zmniejsza sekrecję PTHrP na te komórki w modelu in vitro (25,26,27,28). Przedmiotem zainteresowania jest określenie fazy rozwoju blaszki miażdżycowej, w której dochodzi do inicjacji wapnienia. Dotychczasowe badania wskazują, że niektóre cytokiny takie jak IL-1, IL-8 które z jednej strony aktywują metaloproteinazy powodujące niszczenie włóknistej pokrywy blaszki miażdżycowej tym samym przyczyniając się do uruchomienia kaskady zjawisk prowadzących do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, jednocześnie stymulują komórki piankowe do produkcji osteopontyny, nasilającej proces wapnienia rozpoczynając w ten sposób proces naprawczy stabilizujący blaszkę miażdżycową (29).

Rumberger i wsp. uważają, że zwapnienie stanowi około 20% całej objętości zmiany miażdżycowej (30). Ściana tętnicy objętej procesem miażdżycowym składa się zazwyczaj z blaszek o różnym stopniu rozwoju, a więc i uwapnienia. Powszechnie przyjmuje się, że obszary uwapnione, ubogokomórkowe, bez aktywnego procesu zapalnego, są mniej podatne na pęknięcie i destabilizację. Pogranicze części uwapnionej i niewapnionej naczynia stanowi natomiast strefę o zmniejszonej odporności w obrębie, której może dochodzić do pęknięcia blaszki miażdżycowej i/lub rozwarstwienia ściany naczynia, na co wskazują obserwacje Berlinera i wsp.(31)

Farb i wsp. wykazali w badaniu ultrasonograficznym ICUS, obecność zwapnień w 69% pękniętych blaszek miażdżycowych i tylko w 23% owrzodziały blaszek (32).

Taylor i wsp. w przeprowadzonych badaniach histopatologicznych tętnic wieńcowych, w grupie 79 pacjentów, u których stwierdzono nagłą śmierć sercową, analizowali morfologię blaszek miażdżycowych i poszukiwali niestabilnej blaszki miażdżycowej, która najprawdopodobniej była odpowiedzialna za wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego. Tzw. histologiczny wskaźnik uwapnienia określany w skali 0-15, był znamienne niższy w przypadku blaszki owrzodzonej ($0,7 \pm 0,9$) w stosunku do blaszki stabilnej ($1,0 \pm 1,5$), a także blaszki pękniętej ($1,7 \pm 1,2$) (33).

Badania te wskazują, że zwapnienie jest wspólną, ale zmienną cechą stabilnych i niestabilnych blaszek.

Jeżeli blaszka miażdżycowa ulegnie pęknięciu, dochodzi do kontaktu krążącej krwi z mięśniówką gładką i lipidami, co wyzwała proces trombogenezy prowadzący do ostrego epizodu wieńcowego (22). W zależności od średnicy naczynia, lokalizacji blaszki miażdżycowej, obecności krążenia obocznego i wielkości powstałej skrzepliny, następstwem tych reakcji może być niestabilna choroba wieńcowa lub zawał mięśnia serca (34). Powtarzające się epizody reakcji trombogenicnej w uszkodzonej ścianie naczynia, poprzez mechanizmy naprawcze w tym wapnienie, wywołują stopniowo narastające zwężenie światła naczynia (35). Progresja zmiany miażdżycowej do istotnego zwężenia, a następnie do zamknięcia światła naczynia, może trwać latami ale może zachodzić także w ciągu kilku miesięcy.

Obserwacje mikroskopowe wykazały obecność niewielkich złogów wapnia już we wczesnym okresie rozwoju procesu miażdżycowego po fazie nacieczenia tłuszczowego u pacjentów w drugiej dekadzie życia (36). W miarę trwania procesu miażdżycowego zawartość wapnia w blaszkach miażdżycowych wzrasta. Ilość zwapnień w naczyniach jest więc pośrednio wykładnikiem długości trwania i intensywności procesów miażdżycowych (37).

Obecność zmian miażdżycowych powoduje przebudowę ściany naczynia tzw. remodeling naczyniowy. Występowanie tego zjawiska w tętnicach wieńcowych wykazali Glagov i wsp. (38). Istnieją dwa podstawowe typy remodelingu naczyń. W tzw. remodelingu negatywnym wskutek rozwoju blaszki miażdżycowej dochodzi do zmniejszenia powierzchni światła naczynia, powstaje zwężenie, które upośledza przepływ krwi. W remodelingu pozytywnym, pomimo obecności blaszki miażdżycowej dochodzi na ogół do

kompensacyjnego powiększenia wymiarów naczynia, co pozwala na zachowanie prawidłowego przepływu. W takich przypadkach, pomimo nawet dużej objętości blaszki miażdżycowej w badaniu angiograficznym nie stwierdza się obecności zwężeń (39). Obecność zwapnień w blaszkach miażdżycowych tętnic nie przesądza więc o istnieniu hemodynamicznie istotnego zwężenia, ich rozległość może jednak świadczyć o długotrwałości i zaawansowaniu procesu miażdżycowego. Im więcej zwapnień w tętnicach tym, zatem większa szansa na istnienie zwężeń istotnie ograniczających przepływ w naczyniu jak wykazały dotychczas przeprowadzone badania Agatstona i wsp., Bielaka i wsp., Budoff'a i wsp. (40,41,42).

Zwapnienia w dużych naczyniach można wykrywać przy pomocy klasycznego badania rentgenowskiego, angiografii, fluoroskopii, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, echokardiografii przezklatkowej i przezprzetykowej oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Fluoroscopia wykorzystywana do oceny zwapnień w czasie angiografii, umożliwia wykrywanie zwapnień o umiarkowanej i większej powierzchni oraz o stosunkowo dużej gęstości. Badania Agatstona i wsp. wykazały, że tylko 52% zwapnień w tętnicach wieńcowych wykrytych w tomografie strumienia wiązki elektronów (Electron Beam Computed Tomography -EBCT) uwidoczniło w czasie badania fluoroskopowego ($p < 0.001$). Ponadto średnia gęstość zmiany wykrytej przy pomocy EBCT wynosiła 99 jednostek Hounsfielda (HU), odpowiednio w badaniu fluoroskopowym 546 HU (40). Należy także podkreślić, że fluoroscopia jest jedynie metodą jakościową i nie pozwala na ocenę ilości zwapnień.

Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa IVUS jest techniką umożliwiającą dokładną ocenę struktury ściany, światła naczynia oraz morfologii blaszki miażdżycowej także w jej wczesnej, niewidocznej w badaniu angiograficznym fazie rozwoju. Zwapnienia w tym badaniu widoczne są jako hyperechogeniczne obszary. Badania Mintz i wsp. oraz Tuzcu i wsp. wykazały, że zwapnienia mogą być uwidocznione tym badaniem u pacjentów z angiograficznie niewidocznymi zwapnieniami (43,44). W badaniach in vitro Friedrich i wsp. uzyskali 90% czułość i 100% swoistość IVUS w wykrywaniu potwierdzonych histopatologicznie zwapnień w tętnicach wieńcowych (45). Wadą IVUS jest fakt, iż jest to technika inwazyjna wymagająca wykonania cewnikowania serca, brak

możliwości oceny obwodowych segmentów naczyń oraz relatywnie wysoki koszt.

Badanie echokardiograficzne zarówno przezklatkowe jak i przezprzelykowe charakteryzuje się dużą czułością w wykrywaniu zwapnień w obrębie pierścieni i płatków zastawek, jednakże jest mało przydatne w ocenie zwapnień tętnic wieńcowych. Umożliwia ono uwidocznienie jedynie proksymalnych odcinków tętnic wieńcowych pod warunkiem uzyskania dobrego okna akustycznego (46). W technice rezonansu magnetycznego zwapnienia powodują zanik sygnału, dlatego ocena rozległości zwapnień tą metodą jest niedokładna i znacznie ustępuje możliwościom tomografii komputerowej.

Wprowadzenie w latach osiemdziesiątych do praktyki klinicznej – tomografów EBCT, w których źródłem promieniowania X jest strumień elektronów, wyzwalany przez tzw. działko elektronowe, charakteryzujących się bardzo dobrą rozdzielczością czasową i przestrzenną, a w związku z tym krótkim czasem akwizycji obrazu spowodowało, że stały się one przedmiotem zainteresowania w aspekcie możliwości obrazowania struktur serca (47). Dotychczasowe tomografy uniemożliwiały obrazowanie będących w ruchu struktur serca i tętnic o małej średnicy, jakimi są tętnice wieńcowe.

Zastosowanie metody tzw. bramkowania zapisem elektrokardiogramu, pozwoliło na uzyskanie w czasie badania obrazów pochodzących z fazy rozkurczowej cyklu pracy serca czyli fazy, w której serce wykazuje najmniejszą ruchomość, a tętnice wieńcowe są maksymalnie wypełnione, co zminimalizowało ilość artefaktów ruchowych.

Pierwszą większą pracą kliniczną z zastosowaniem EBCT w ocenie zwapnień w tętnicach wieńcowych, była opublikowana w 1992 roku praca Agatstona i wsp.(40). Badaniem objęto 584 pacjentów (w średnim wieku 48 lat), u wszystkich wykonano EBCT i fluoroskopię. U 109 stwierdzono chorobę wieńcową, przy czym 22 z nich przebyło zawał mięśnia sercowego, a u 87 stwierdzono w angiografii zwężenie światła tętnicy przekraczające 50%.

U pozostałych 475 osób nie stwierdzono klinicznych objawów choroby wieńcowej. Wartość wskaźnika CS w grupie chorych z chorobą wieńcową była znamienne wyższa ($p < .0001$) niż u badanych bez objawów chorobowych. Przy wskaźniku CS powyżej 300 w grupie wiekowej 60-69 lat czułość metody w ocenie prawdopodobieństwa występowania istotnego zwężenia tętnic

wieńcowych wynosiła 74%, a swoistość 81%. Ujemna wartość predykcyjna przy wskaźniku równym zero wynosiła 98% w grupie wiekowej 40-49 lat, 94% u badanych w wieku 50-59 lat i 100% u pacjentów w wieku 60-69 lat.

Agatston zaproponował zdefiniowanie zmiany określanej jako zwapnienie, gdy jej współczynnik pochłaniania promieniowania - „gęstość”, był większy niż 130 HU. Dla określenia ilościowego zwapnień oraz możliwości porównywania wyników badań u różnych chorych, opracowano wskaźnik uwapnienia naczyń wieńcowych - Coronary Calcium Score, Cardiac Score (CS). Agatston jest także autorem skali służącej do interpretacji klinicznej wartości CS (48). Skala ta została zmodyfikowana przez badaczy Mayo Clinic w 1999 roku (49). W zależności od wartości wskaźnika uwapnienia autorzy określają prawdopodobieństwo występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz proponują wdrożenie działań prewencyjnych lub poszerzenie diagnostyki choroby wieńcowej.

Lata 90- te, to okres licznych wielokierunkowych badań mających na celu określenie przydatności CS w algorytmie diagnostycznym choroby wieńcowej. Z uwagi na fakt, iż jest to jedyna nieinwazyjna metoda wizualizacji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych także w okresie bezobjawowym, przeprowadzono badania prospektywne mające na celu określenie znaczenia obliczenia CS dla oceny ryzyka wystąpienia incydentów sercowo naczyniowych. Badania Arad i wsp., Detrano i wsp., Georgiou i wsp., Raggi i wsp. wykazały zależność pomiędzy wartościami CS uzyskanymi badaniem EBCT, a występowaniem incydentów wieńcowych (35,50,51,52).

W 1996 roku opublikowano zalecenia ekspertów American Heart Association (AHA), którzy po analizie dotychczas przeprowadzonych badań przedstawili propozycje oznaczania CS w badaniach przesiewowych. Zgodnie z nimi zaleca się oznaczenie CS u pacjentów bezobjawowych z licznymi czynnikami ryzyka miażdżycy lub objawowych z nietypowymi dolegliwościami (47). W 2000 roku ukazał się kolejny dokument American College of Cardiology /AHA, w którym autorzy przedstawiają propozycje interpretacji wyników badania CS (53). Do chwili obecnej brak stanowiska European Society of Cardiology (ESC).

EBCT to tomograf trudno dostępny, a badanie wykonane z jego pomocą jest kosztowne. Postęp technologiczny spowodował, że w ostatnich kilku latach znacznie unowocześniono spiralne tomografy komputerowe. Zwiększenie ilości

rzędów detektorów oraz ilości warstw badanych w czasie jednego obrotu gantry, czyli pierścienia z detektorami, spowodowało istotne skrócenie czasu badania i ogromną poprawę rozdzielczości zarówno czasowej jak i przestrzennej.

Dla tych tomografów (Multislice Spiral Computed Tomography-MSCT) przystosowano oprogramowanie CS. Z uwagi na ich wielofunkcyjność i większą dostępność w najbliższych latach najprawdopodobniej zastąpią one EBCT w badaniach kardiologicznych. Dotychczasowe obserwacje prowadzone były jednak z zastosowaniem EBCT i obecnie trwają badania porównawcze mające na celu określenie przydatności MSCT w ocenie zwapnień w tętnicach wieńcowych. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że MSCT ma zbliżoną czułość w wykrywaniu zwapnień jak EBCT (54). Unowocześnione oprogramowanie umożliwia także, ocenę takich parametrów jak objętość i masę zwapnień wyrażoną w miligramach hydroksyapatytu wapnia (mg CaHA).

MSCT wykrywa zwapnienia o masie 1 mg CaHA. Część autorów proponuje zastąpienie CS wskaźnikiem objętości lub masą zwapnień uważając, że są to wskaźniki o większej powtarzalności (55).

Aktualnie prowadzone są także randomizowane prospektywne wieloośrodkowe badania: PACC, RECALL, MESA obejmujące grupę ponad 10000 pacjentów, których celem jest określenie czy CS jest niezależnym i czy ma przewagę nad innymi czynnikami ryzyka. W badaniach zastosowano tomografy EBCT i MSCT. Ostateczne wyniki tych programów będą znane nie wcześniej niż w 2010 roku (56,57,58). Uważa się, że ich wyniki zadecydują o tym czy CS znajdzie swoje miejsce w standardach diagnostyki choroby wieńcowej.

Brak dostępu do odpowiedniej jakości tomografów komputerowych sprawił, że dotychczas badań CS nie przeprowadzano w populacji mieszkańców Polski. W naszym kraju po raz pierwszy badanie CS wykonano w listopadzie 2000 roku w Ośrodku Diagnostyki i Rehabilitacji Chorób Serca i Płuc Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II z zastosowaniem MSCT Somatom Plus 4 Volume Zoom. Prowadzimy wielokierunkowe obserwacje nad określeniem roli CS w diagnostyce chorób układu krążenia.

W badaniu Pasowicz i wsp. przeprowadzonym w grupie 45 pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej wykazano, że w tej grupie chorych całkowity

wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych, dobrze koreluje ze zmianami miażdżycowymi uwidocznionymi w koronarografii (59). Także w badaniu Kabłak-Ziembicka i wsp., w którym w grupie 100 pacjentów oceniano zależność między zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, średnią grubością kompleksu intima-media tętnic szyjnych (IMT) i wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych - wykazano dodatnią zależność CS i IMT z ilością istotnie zwężonych naczyń (60).

W prezentowanej pracy podjęto badania mające na celu określenie przydatności CS w ocenie chorych z chorobą niedokrwienną serca i jego związku z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.

CELE PRACY

Celem pracy jest:

- 1) ocena przydatności wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych oznaczanego przy użyciu wielorzędowego spiralnego tomografu komputerowego w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych
- 2) określenie zależności pomiędzy wartością całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych a wybranymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca - nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, otyłością, paleniem papierosów, obciążającym wywiadem rodzinnym, wiekiem i płcią
- 3) ocena odrębności przebiegu choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn i kobiet z uwzględnieniem wskaźnika uwapnienia

MATERIAŁ:

Badaniami objęto 340 kolejnych chorych 222 mężczyzn i 118 kobiet w wieku średnio $59,7 \pm 9,38$ lat (34-81 lat), skierowanych do oceny wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych z Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Chorzy byli przyjęci do Kliniki z objawami choroby niedokrwiennej serca celem wykonania koronarografii.

Badania wykonano w grupie pacjentów skierowanych z Kliniki w okresie od maja 2001 roku do marca 2003 roku.

Z badań wykluczono pacjentów poddanych uprzednio przezskórnej lub chirurgicznej rewaskularyzacji, operacji wymiany zastawek serca lub implantacji kardiostymulatora.

Z badania wykluczono także pacjentów z zaburzeniami rytmu serca o typie migotania przedsionków lub liczną ekstrasystolią komorową.

U wszystkich badanych chorych uzyskano czytelny obraz tomograficzny.

W wywiadzie uwzględniono dotychczasowy czas trwania choroby i przebyty zawał serca. W badanej grupie 340 chorych -144 (42,4%) chorych przebyło zawał serca, czas trwania choroby wynosił średnio $4,6 \pm 4,9$ lat.

U wszystkich chorych przeanalizowano występowanie następujących czynników ryzyka miażdżycy: wieku, płci, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy, otyłości, obciążającego wywiadu rodzinnego, palenia papierosów.

U 242 (71,2%) chorych rozpoznano nadciśnienie tętnicze, u 248 (73%) stwierdzano zaburzenia gospodarki lipidowej. U 59 (17,4%) występowała cukrzyca typu 2, u 155 (45,6%) otyłość. Wśród badanych palenie papierosów zgłosiło 170 (50%). Obciążający wywiad rodzinny stwierdzono u 109 (32,1%) chorych. Charakterystykę badanej grupy przedstawia rycina 1.

U wszystkich 340 chorych przeprowadzono ocenę kliniczną zaawansowania choroby wieńcowej według klasyfikacji CCS.

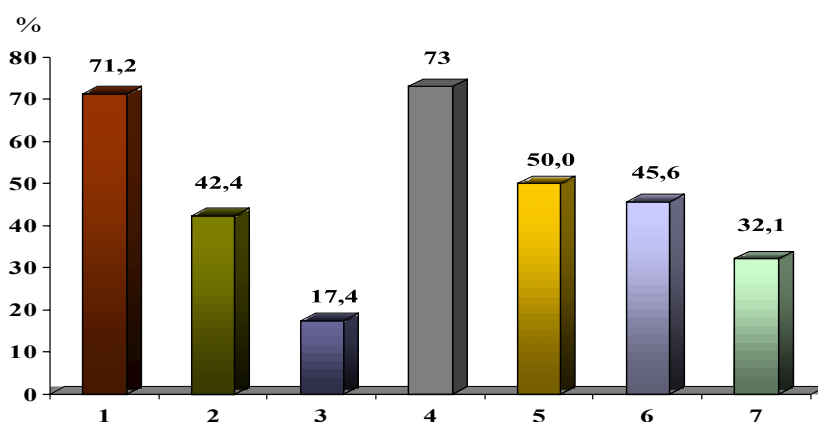
W badanej grupie 36 (10,6%) chorych zakwalifikowano do klasy I, 182 (53,5%) chorych do klasy II, 104 (30,6%) chorych do klasy III, 18 (5,3%) chorych do klasy IV. Podział ilustruje Ryc.2

Na podstawie koronarografii u 178 (52,3%) stwierdzono występowanie zmian istotnych tzn. redukujących światło tętnicy $\geq 50\%$. W tej grupie u 67 (19,7%) rozpoznano jednonaczyniową chorobę wieńcową, u 48 (14,1%) dwunaczyniową chorobę wieńcową, u 63 (18,5%) trzynaczyniową chorobę wieńcową.

U 162 (47,7%) chorych nie stwierdzono zmian w tętnicach wieńcowych lub zwężenia oceniano jako nieistotne tj. redukujące $<50\%$ światła naczynia. Ryc.3

Ryc.1

Charakterystyka badanej grupy



1-nadciśnienie tętnicze

2-przebyty zawał m. serca

3-cukrzyca

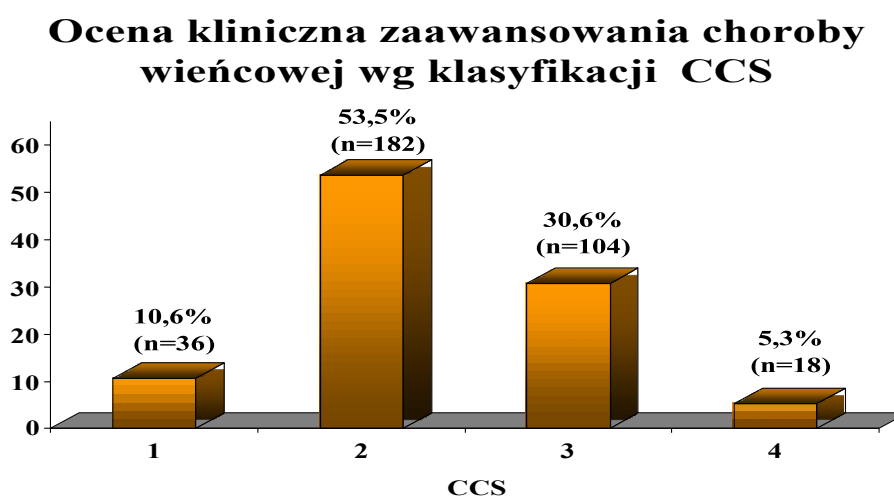
4-zaburzenia gospodarki lipidowej

5-palenie papierosów

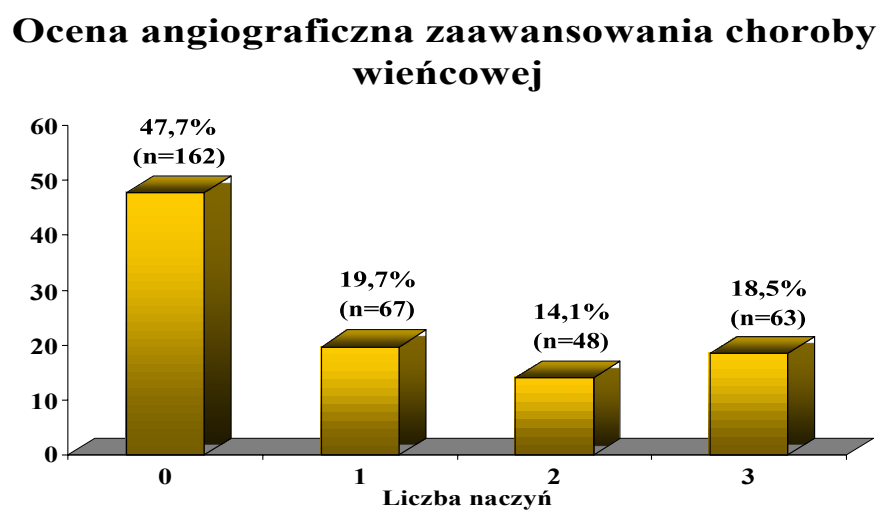
6-otyłość

7-obciążający wywiad rodzinny

Ryc.2.



Ryc.3.



- 0- bez zmian w tętnicach wieńcowych lub zmiany oceniono jako nieistotne tj. <50% redukcji światła naczynia
- 1- choroba jednonaczyniowa
- 2- choroba dwunaczyniowa
- 3- choroba trzynaczyniowa

METODYKA BADAŃ

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania laboratoryjne, tomografię komputerową oraz koronarografię.

Ocenę stanu klinicznego chorych przeprowadzono w oparciu o klasyfikację czynnościową nasilenia objawów choroby wieńcowej wg Canadian Cardiovascular Society (CCS): klasa I-codzienna aktywność fizyczna nie powoduje objawów dusznicy bolesnej; klasa II-nieznaczne ograniczenie wydolności fizycznej z powodu objawów dusznicy bolesnej (objawy występują w czasie wysiłku fizycznego, po wejściu na II piętro, przejściu powyżej 200 m szybkim krokiem po równym terenie, występują dolegliwości poranne, lub dolegliwości pojawiają się na zimnie lub wietrze); klasa III-istotne ograniczenie codziennej wydolności fizycznej z powodu bólów wieńcowych (spacer po równym terenie:100-200m, lub wejście na I piętro), klasa IV-bóle wysiłkowe przy minimalnym wysiłku fizycznym, okresowo bóle spoczynkowe (61).

Jako obciążający wywiad rodzinny definiowano występowanie CAD lub innych postaci miażdżycy tętnic u członków rodziny, u ojca lub innego męskiego krewnego I stopnia w wieku < 55 lat, u matki lub innej żeńskiej krewniej w wieku <65 lat (62).

U chorych rozpoznawano nadciśnienie tętnicze na podstawie wywiadu, dokumentacji lekarskiej lub u osób dotychczas nieleczonych, zgodnie z zaleceniami WHO/ISH, jeżeli kilkukrotny pomiar ciśnienia tętniczego, wskazywał wartości ciśnienia skurczowego ≥ 140 mmHg, i/lub wartości ciśnienia rozkurczowego ≥ 90 mmHg (63).

U każdego chorego wykonano oznaczenie wskaźnika masy ciała (wg wzoru: BMI = masa ciała w kilogramach/ wzrost w metrach do kwadratu), oznaczenie poziomu glukozy na czczo w surowicy krwi oraz cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL-cholesterolu oraz trójglicerydów.

Otyłość rozpoznawano, gdy wskaźnik masy ciała BMI wynosił ≥ 30 kg/m².

Cukrzycę rozpoznawano na podstawie wywiadu, dokumentacji lekarskiej lub u osób dotychczas nieleczonych, gdy stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo było równe lub większe 126 mg/dl (7,0) mmol/l, lub stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej po 2 godzinach od doustnego podania 75 g glukozy było równe lub większe od 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (64).

Hiperlipidemię rozpoznawano u osób dotychczas nieleczonych lub leczonych nieskutecznie, gdy poziom cholesterolu całkowitego w surowicy wynosił $\geq 5,0$ mmol/l i/lub LDL $\geq 3,0$ mmol/l i/lub trójglicerydy $\geq 1,7$ mmol/l (65). U osób z aktualnie prawidłowymi wynikami lipidogramu będących w trakcie terapii hipolipemizującej, gdy uprzednio wykonane oznaczenia spełniały kryteria przedstawione powyżej.

Wielorzędowa spiralna tomografia komputerowa

Badania tomograficzne zostały wykonane w Ośrodku Diagnostyki i Rehabilitacji Chorób Serca i Płuc Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II (kierownik dr med. Mieczysław Pasowicz).

Tomografię komputerową przeprowadzono z zastosowaniem wielorzędowego, wielowarstwowego spiralnego tomografu komputerowego Somatom Plus 4 Volume Zoom firmy Siemens.

Fot.1



Tomograf Somatom Plus 4 Volume Zoom charakteryzuje się krótkim czasem rotacji układu lampa- detektory (gantry) pełny obrót 360⁰ w czasie 0,5s.

Jest to tomograf czterowarstwowy tzn. podczas jednego obrotu gantry powstają cztery skany axialne, ośmiorzędowy- posiada osiem rzędów detektorów o szerokościach od 1 do 5 mm. Duża ilość zbieranych w krótkim czasie danych umożliwia obrazowanie struktury dynamicznej jaką jest serce.

Badanie z zastosowaniem protokołu calcium score jest wykonywane bez podania środka kontrastowego. Pacjent znajduje się w pozycji leżącej na plecach, a skanowanie serca odbywa się w kierunku kranio- kaudalnym od poziomu pnia płucnego do koniuszka serca. Średni zakres badania obejmuje obszar długości około 12 cm.

Grubość warstwy skanowanej wynosiła zgodnie z zalecanymi protokołami 3 mm, rozdzielczość czasowa wynosiła 250 ms. Zgodnie z zaleceniami producenta dla detekcji zwapnień wybrano kernel, czyli filtr o średniej ostrości B35f. Średni czas skanowania wynosił 16 s. Równoważnik dawki efektywnej promieniowania, którą otrzymywał pacjent podczas badania wynosił od 1,7 mSv – 2,2 mSv.

Parametry techniczne stosowane przy standardowym protokole calcium score przedstawiono w tabeli 1.

Tab.1

Czas rotacji gantry	0.5s
Tube voltage	120 kV
Tube current	100 mAs
Kolimacja	4x2.5 mm
Grubość warstwy	3 mm
Feed/rotation	3.75 mm
Increment	1-2 mm
Rozdzielczość czasowa	125 ms
Kernel	B35f

Legenda:

Gantry- układ lampa- detektory

Tube voltage- napięcie na lampie rentgenowskiej

Tube current- natężenie na lampie rentgenowskiej

Kolimacja- uzyskanie równoległej wiązki promieniowania

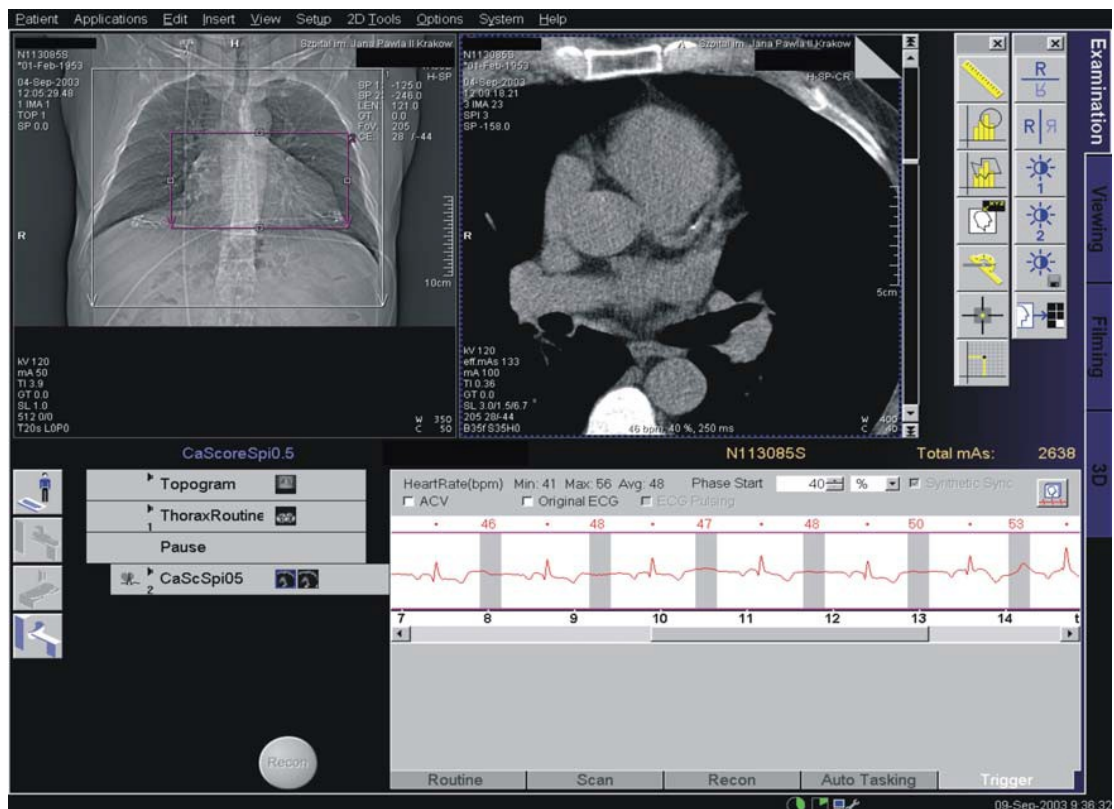
Feed/rotation- przesuw stołu tomografu w czasie pełnego obrotu gantry

Increment- odległość, na jaką zachodzą na siebie rekonstruowane warstwy

Kernel - filtr cyfrowy, który dane surowe przekształca w obraz diagnostyczny

Badanie przeprowadzane jest w trzech etapach. W pierwszym etapie wykonywany jest topogram, podczas którego ustalany jest zakres badania przeglądowego klatki piersiowej, w drugim etapie wykonywane jest badanie przeglądowe klatki piersiowej, na podstawie którego ustalany jest zakres skanowania a w trzecim etapie odbywa się właściwe badanie zwapnień tętnic wieńcowych.

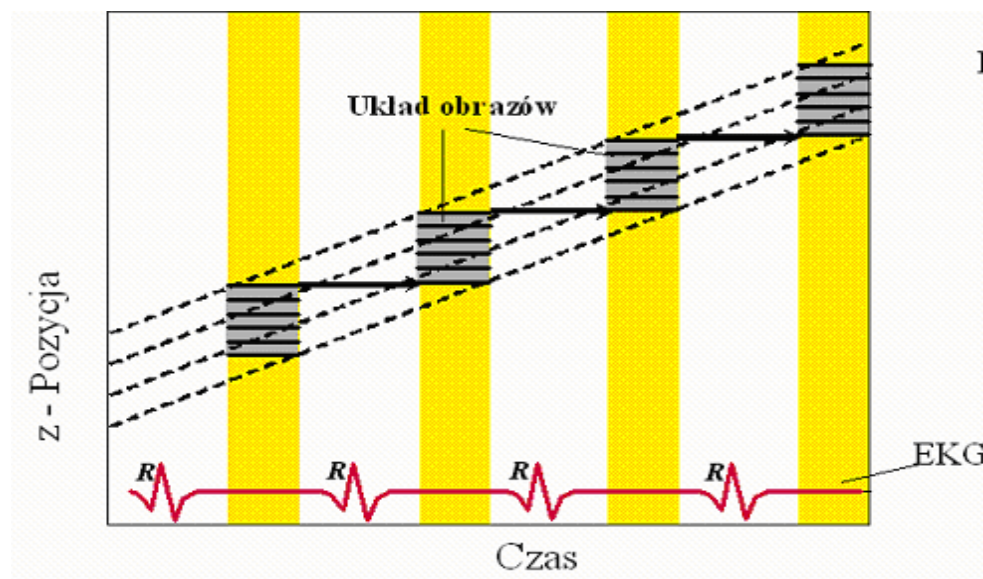
Fot.2 Przedstawia drugi i trzeci etap badania: badanie przeglądowe klatki piersiowej, właściwe skanowanie i zapis elektrokardiograficzny umożliwiające dokonanie wyboru obrazów będących przedmiotem obliczeń.



Analizie poddawane są obrazy pochodzące z fazy rozkurczowej cyklu pracy serca. Celem określenia faz cyklu pracy serca w czasie badań kardiologicznych stosuje się metodę bramkowania zapisem elektrokardiograficznym. U wszystkich badanych pacjentów stosowano bramkowanie retrospektywne. Akwizycja obrazu w tej metodzie odbywa się w czasie całego cyklu pracy serca, a po skończeniu badania rekonstruowane są obrazy z wskazanej przez wykonującego badanie fazy cyklu pracy serca. Określa się to jako liczbę milisekund lub % odstępu RR. W badanej grupie były to rekonstrukcje z 70% odstępu RR.

Bramkowanie retrospektywne pozwala na rzeczywiste i prawdziwe wyliczenie czasu przed lub po załamku R dla każdego cyklu oddzielnie. Nie są to wartości stałe, zmieniają się w zależności od częstości pracy serca. Metoda ta umożliwia dobór czasu rekonstrukcji w przypadku zakłócenia spowodowanego zaburzeniami cyklu serca.

Ryc. 4 przedstawia schematycznie wybór obrazów poddanych rekonstrukcji metodą retrospektywnego bramkowania zapisem elektrokardiogramu. Wybrane obrazy pochodzą z fazy środkowo-rozkurczowej cyklu pracy serca.



W badanej grupie zastosowano tzw. algorytm Agatstona wprowadzony do praktyki klinicznej w 1990 roku (48). Zgodnie z tym algorytmem zmianę identyfikuje się jako zwapnienie, gdy współczynnik względnego osłabienia promieniowania zależny od gęstości badanej tkanki, wyrażany przez liczbę jednostek Hounsfielda (HU) jest równy lub większy od 130. Najmniejsza powierzchnia zmiany wynosiła 0,5mm².

Wykonujący badanie przyporządkowuje zwapnienia do obszaru odpowiedniej tętnicy wieńcowej. Przedmiotem analizy i obliczeń były: pień lewej tętnicy wieńcowej (LM), gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej (LAD), gałąź okalająca (CX) i prawa tętnica wieńcowa (RCA).

Wskaźnik uwapnienia Calcium Score - CS (*n*) dla każdej pojedynczej zmiany *n* jest wyrażony jako iloczyn powierzchni (area) tej zmiany w mm² i tzw. współczynnika (CoFactor).

$$CS(n) = Area(n) \cdot Co\ Factor\ (n)$$

Gdzie współczynnik (CoFactor) wynosi:

- 1 jeżeli maksymalna gęstość zmiany 130-199 HU
- 2 jeżeli maksymalna gęstość zmiany 200-299 HU
- 3 jeżeli maksymalna gęstość zmiany 300-399 HU
- 4 jeżeli maksymalna gęstość zmiany ≥ 400 HU

Wskaźnik uwapnienia danej tętnicy jest sumą CS (*n*) w obszarze tej tętnicy.

A zatem całkowity wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych jest sumą wskaźników uwapnienia w poszczególnych tętnicach wieńcowych. Wskaźnik uwapnienia jest wartością niemianowaną (66,67,68).

Wskaźnik uwapnienia jest obliczany automatycznie w czasie analizy obrazu.

Wynik badania przedstawiony jest w postaci tabeli. Poszczególne wiersze zawierają dane dla badanych tętnic. Kolumny opisują ilość zwapnień w danym obszarze, średnią i maksymalną gęstość badanych w danym obszarze zwapnień wyrażoną w HU, powierzchnię zwapnień w mm², objętość zwapnień w mm³ oraz wskaźnik uwapnienia.

Przykładowy wynik badania przedstawia tabela 2.

Tab.2

Pacjent E.B. lat 69 :

Bardzo duże rozsiiane zwapnienia tętnic wieńcowych.

AGATSTON SCORE (Threshold: 130 HU)

Artery	#lesion	Mean	Peak	Area	Vol.	Score
LM	7	260.4	725.0	58.8	88.2	97.0
LAD	30	255.6	865.0	522.6	786.6	867.2
CX	56	198.2	575.0	721.5	1082.2	1036.8
RCA	55	239.8	724.0	784.0	1176.1	1347.3
Total	148	230.0	865.0	2086.9	3133.0	3348.3

Legenda:

Threshold- próg detekcji zwapnień

Artery- analizowana tętnica

lesion- liczba zmian będących przedmiotem obliczeń

Mean- średnia gęstość zmiany wyrażona w HU

Peak- maksymalna gęstość zmiany wyrażona w HU

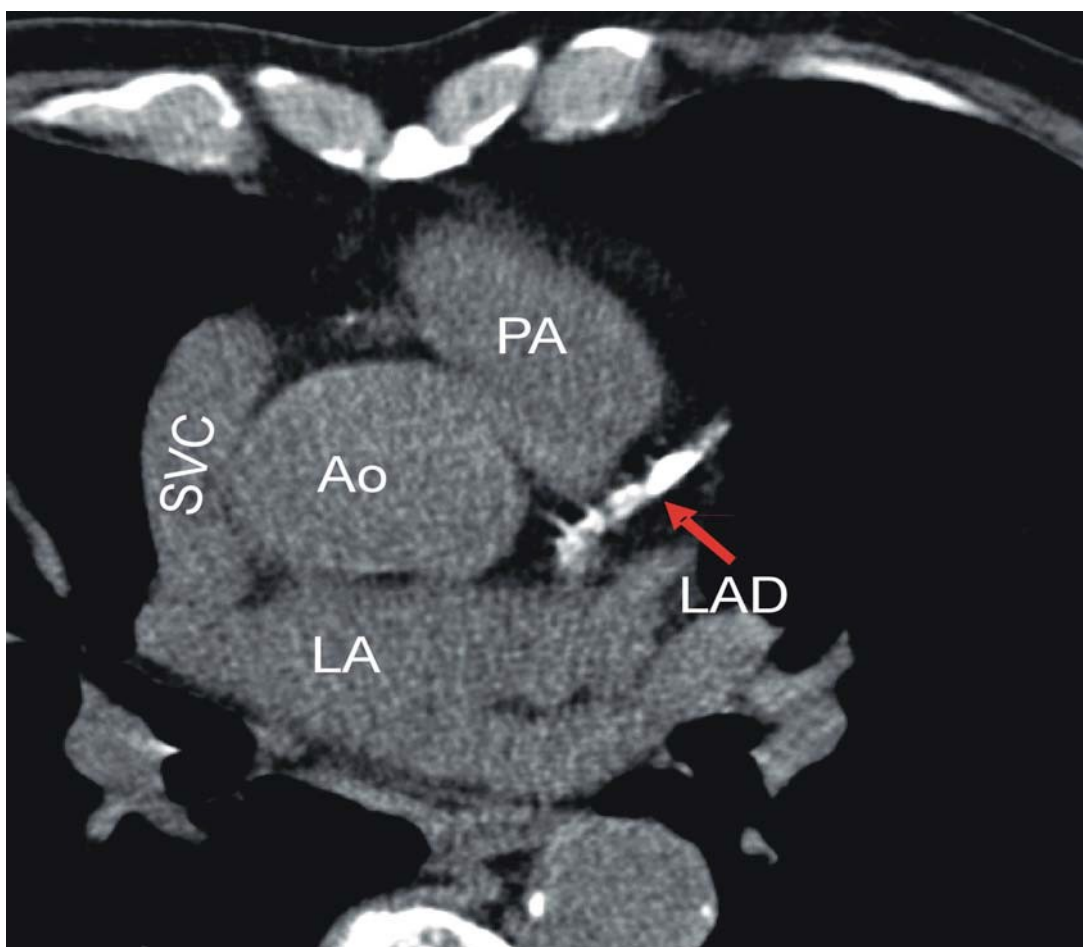
Area- powierzchnia zmiany w mm²

Vol.- objętość zmiany w mm³

Score- wskaźnik uwapnienia

Fot.3 Pacjent E.B. lat 69: obraz MSCT, badanie wskaźnika uwapnienia Calcium Score.

Widoczne zwapnienia w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej.



Przedmiotem analizy w prezentowanej pracy była wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych (CS Total) oraz wskaźników uwapnienia poszczególnych tętnic wieńcowych (CS LM; CS LAD; CS CX; CS RCA).

Badania angiograficzne

Angiografia tętnic wieńcowych została wykonana u wszystkich pacjentów w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (kierownik dr hab. med. Krzysztof Źmudka). Badanie koronarograficzne wykonano aparatem COROSKOP z zastosowaniem systemu analizy obrazu Hicor (Siemens, Erlangen). Badanie wykonano w sposób typowy z dostępu z tętnicy udowej metodą Seldingera.

Badanie było oceniane przez dwóch niezależnych angiografistów.

W koronarografii za istotne przyjęto zwężenie redukujące $\geq 50\%$ światła naczynia zlokalizowane w głównych odgałęzieniach tętnic wieńcowych.

Odstęp czasowy pomiędzy badaniem tomograficznym i koronarograficznym nie przekraczał 3 dni.

Metody statystyczne

W analizie zebranego materiału wykorzystano testy nieparametryczne, ze względu na brak normalności rozkładów zmiennych ilościowych w badanych grupach. Normalność rozkładu badano testem Shapiro-Wilka.

- Test Manna-Whitneya zastosowano do porównywania dwóch grup ze sobą w przypadku zmiennych ilościowych
- Test Kruskal-Wallisa zastosowano do porównywania zmiennych ilościowych pomiędzy więcej niż dwoma grupami. W przypadku stwierdzenia statystycznie znamiennych różnic pomiędzy kilkoma badanymi grupami testem Kruskal-Wallisa, przeprowadzono post hoc test wielokrotnych porównań Tukeya, który pozwolił na wskazanie pomiędzy którymi grupami różnice występują, a pomiędzy którymi brak różnic.

Punkty odcięcia calcium score -CS (cut-off) dla wystąpienia zwężeń istotnych wyznaczono metodą krzywej ROC, obliczając jednocześnie czułość, swoistość oraz wartości predykcji dla wyznaczonych tą metodą punktów. Pozwoliło to na ocenę wydolności diagnostycznej CS w określaniu zwężeń istotnych.

Przeprowadzono wielowymiarową ocenę modelu ryzyka wystąpienia istotnych zwężeń oraz modelu ryzyka wystąpienia podwyższonych wartości CS obliczając metodą Peto ilorazy szans (OR) dla czynników w obrębie modelu, które przedstawiono w tabeli razem z 95% przedziałem ufności (95%CI) i poziomem istotności.

Przeprowadzono również analizę zależności pomiędzy wybranymi czynnikami ryzyka a wartościami CS

- w modelach pojedynczych
 - współczynnik korelacji r Pearsona
 - test niezależności χ^2 zastosowano do badania zależności pomiędzy występowaniem czynników ryzyka a podwyższonymi powyżej cut-off wartościami CS.
- w modelach wielowymiarowych – analiza regresji logistycznej, która pozwala na interpretację współczynników β regresji jak w modelu liniowym. Współczynnik OR wyliczony w regresji logistycznej stanowi kryterium

wprowadzenia danego czynnika do modelu. Do modelu regresji wprowadza się czynniki, dla których OR w regresji jest większe od 1.

Weryfikację hipotez statystycznych przeprowadzono na poziomie istotności $p \leq 0,05$. Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów zawierających liczebności i częstość występowania w % oraz w przypadku zmiennych ilościowych wartości średnie i odchylenia standardowe.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 6.0 for Windows.

WYNIKI

Analizę badanych parametrów przeprowadzono w grupie wszystkich pacjentów oraz odrębnie w grupach: kobiet i mężczyzn.

W badanej grupie 340 pacjentów średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total wynosiła $271,1 \pm 605,9$, zakres wartości znajdował się w przedziale 0 – 7001,5.

U 92 pacjentów całkowity wskaźnik uwapnienia był równy 0, u 248 stwierdzono wartości powyżej 0, zakres 1 - 7001,5.

W koronarografii u 162 (47,6%) badanych nie stwierdzono obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych ($\geq 50\%$ światła naczynia). W tej grupie u 107 (66%) nie stwierdzono występowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, u 17 (10,5%) stwierdzono występowanie zmian miażdżycowych zwężających do 30% światła naczynia, u 38 (23,5%) zwężenia w przedziale 30-45%.

Spośród chorych ze zwężeniami istotnymi- 178 osób, u 67 (37,6%) rozpoznano chorobę jednonaczyniową, u 48 (27%) - 2 naczyniową, u 63 (35,4%) - 3 naczyniową. Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej stwierdzono u 60 pacjentów, gałęzi międzykomorowej przedniej u 166, gałęzi okalającej u 108, prawej tętnicy wieńcowej u 154 badanych. Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia wzrastała wraz ze wzrostem zaawansowania choroby wieńcowej, przy czym różnice pomiędzy średnimi wartościami CS Total w grupach pacjentów bez istotnych zwężeń oraz odpowiednio z chorobą 1,2,3 - naczyniową były istotne statystycznie $p < 0,001$.

Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tab.3

Rozkład wartości CS Total w zależności od stopnia zaawansowania choroby wieńcowej w koronarografii

liczba istotnie zwężonych naczyń n		CS Total	
		x ± SD	min – max
		p<0,001	
0	162	29,4±63,6	0 – 444,8
1	67	163,4±207,0	0– 1025,1
2	48	388,4± 309,9	0 – 1584,0
3	63	917,6±130,3	0 – 7001,5
Cała grupa	340	271±605,9	0 – 7001,5

Ocena przydatności wskaźnika uwapnienia w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych.

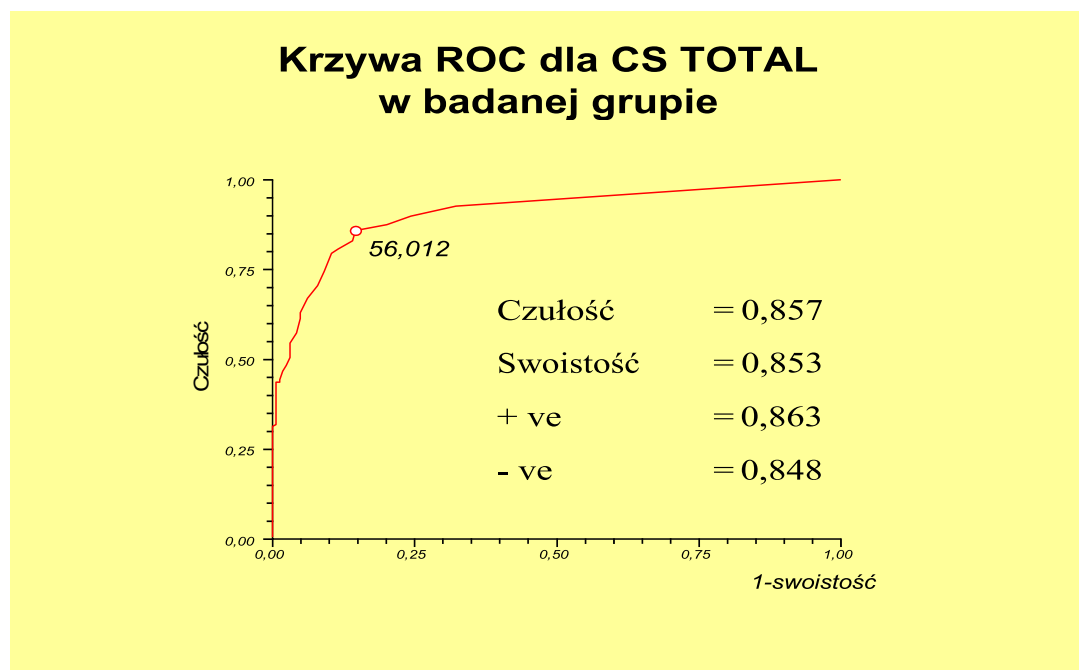
Celem oceny przydatności CS w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych, wykorzystując metodę krzywej ROC wyznaczono punkty odcięcia (cut-off) dla całkowitego wskaźnika uwapnienia- CS Total, oraz dla wskaźników uwapnienia: pnia lewej tętnicy wieńcowej -CS LM, gałęzi międzykomorowej przedniej- CS LAD, gałęzi okalającej- CS CX i prawej tętnicy wieńcowej- CS RCA.

Dla wyznaczonych tą metodą punktów krytycznych obliczono czułość i swoistość, a także wartość predykcji dodatnią i ujemną.

Wyniki ilustrują: rycina 5, tabela 4.

Ryc.5

Analiza krzywej ROC- wyznaczenie punktu odcięcia CS Total w badanej grupie 340 chorych dla wystąpienia istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.



Tab.4

Analiza krzywych ROC dla CS Total, CS LAD, CS LM, CS RCA, CS CX w celu określenia punktu krytycznego dla wystąpienia istotnych zwężeń w poszczególnych tętnicach.

lokalizacja	cut-off punkt krytyczny	pow. pod krzywą ROC	czulość	swoistość	+ve	-ve
Total	56,0	0,907	0,857	0,853	0,863	0,848
LAD	24,8	0,832	0,819	0,697	0,602	0,873
LM	6,99	0,706	0,583	0,838	0,116	0,892
RCA	3,22	0,799	0,807	0,738	0,623	0,876
CX	4,47	0,733	0,615	0,799	0,546	0,841

Wyznaczony punkt krytyczny w badanej grupie dla całkowitego wskaźnika uwapnienia wynosił: CS Total ≥ 56 . Odpowiednio dla LAD wynosił CS $\geq 24,8$; dla LM $\geq 6,99$; dla CX $\geq 4,47$; dla RCA $\geq 3,22$.

Czułość oznaczonego metodą MSCT całkowitego wskaźnika uwapnienia w określaniu prawdopodobieństwa występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych dla wartości CS Total ≥ 56 , wynosiła 85,7%, swoistość 85,3%.

U 86,3% pacjentów z wartościami CS Total ≥ 56 stwierdzono występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (wartość predykcji dodatniej). Wyznaczone dla poszczególnych tętnic punkty krytyczne charakteryzują się niską wartością predykcji dodatniej, wynoszącą odpowiednio dla pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM)- 11,6 %, dla gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD)- 60,2%, dla gałęzi okalającej (CX)- 54,6%, dla prawej tętnicy wieńcowej (RCA)- 62,3%, a zatem mają one ograniczoną przydatność w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w odpowiadających im tętnicach.

W tabelach 5, 6, 7, 8, 9 przedstawiono liczbowy rozkład pacjentów z istotnymi zwężeniami i bez istotnych zwężeń, w grupach z wskaźnikami uwapnienia poniżej i powyżej wyznaczonych punktów krytycznych w odpowiednich tętnicach.

Tab. 5

Występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w koronarografii, w stosunku do wartości wyznaczonego punktu krytycznego całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total

zwężenia	n	CS Total		p
		<56	≥ 56	
NIE	164	140 (84,8%)	24 (13,7%)	<0,001
TAK	176	25 (15,2%)	151 (86,3%)	
Cała grupa	340	165 (100%)	175(100%)	

Całkowity wskaźnik uwapnienia CS Total $\geq$ 56 znamienne częściej stwierdzono u pacjentów z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych. Wartość $\geq$ 56 obliczono u 151 (86,3%) chorych, podczas gdy w grupie bez zwężeń CS Total $\geq$ 56 występował jedynie u 24 (13,7 %) pacjentów.

Tab. 6

Występowanie istotnych zwężeń LM w stosunku do wartości wyznaczonego punktu krytycznego wskaźnika uwapnienia pnia lewej tętnicy wieńcowej CS LM

zwężenie LM	n	CS LM		p
		<6,99	$\geq$ 6,99	
NIE	280	275 (98,2%)	5 (1,8%)	<0,001
TAK	60	7 (11,7%)	53 (88,5%)	

Statystycznie znamienne częściej u 53 (88,5%) chorych stwierdzono występowanie wartości wskaźnika uwapnienia pnia lewej tętnicy wieńcowej CS LM $\geq$ 6,99 wśród pacjentów z istotnym zwężeniem tego naczynia. Wartości CS LM <6,99 zaobserwowano jedynie u 7 (11,7%) z tej grupy.

Tab. 7

Występowanie istotnych zwężeń LAD w stosunku do wartości wyznaczonego punktu krytycznego wskaźnika uwapnienia gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej CS LAD

zwężenie LAD	n	CS LAD		p
		<24,8	$\geq$ 24,8	
NIE	174	152 (87,4%)	22 (12,6%)	<0,001
TAK	166	66 (39,5%)	100 (60,5%)	

Istotnie częściej u 100 (60,5%) chorych w grupie pacjentów ze zwężeniem gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej stwierdzono wartości wskaźnika uwapnienia w zakresie tej tętnicy $\geq 24,8$, wartości $< 24,8$ obserwowano u 66 (39,5%) chorych ze zwężeniami w zakresie tej tętnicy.

Tab. 8

Występowanie istotnych zwężeń CX w stosunku do wartości wyznaczonego punktu krytycznego wskaźnika uwapnienia gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej CS CX

zwężenie CX	n	CS CX		p
		$< 4,47$	$\geq 4,47$	
NIE	232	195 (84,1%)	37 (15,9%)	$< 0,001$
TAK	108	49 (45,4%)	59 (54,6%)	

Analiza statystyczna wykazała znamienne częstsze występowanie wartości wskaźnika uwapnienia gałęzi okalającej CS CX $\geq 4,47$ wśród pacjentów z angiograficznie stwierdzonym zwężeniem tej tętnicy. Wśród pacjentów z istotnym zwężeniem gałęzi okalającej u 59 (54,6%) obliczono wartość CS CX $\geq 4,47$, wartości CS CX $< 4,47$ zaobserwowano u 49 (45,4%) chorych.

Tab.9

Występowanie istotnych zwężeń RCA w stosunku do wartości wyznaczonego punktu krytycznego wskaźnika uwapnienia prawej tętnicy wieńcowej CS RCA

Zwężenie RCA	n	CS RCA		p
		$< 3,22$	$\geq 3,22$	
NIE	185	163 (88,1%)	22 (11,9%)	$< 0,001$
TAK	154	58 (37,7%)	96 (62,3%)	

Istotnie częściej u 96 (62,3%) pacjentów ze zwężeniem prawej tętnicy wieńcowej stwierdzano wartości wskaźnika uwapnienia w zakresie tej tętnicy wynoszące $CS\ RCA \geq 3,22$. $CS\ RCA < 3,22$ wykazano u 58 (37,7%) chorych z istotnym zwężeniem prawej tętnicy wieńcowej.

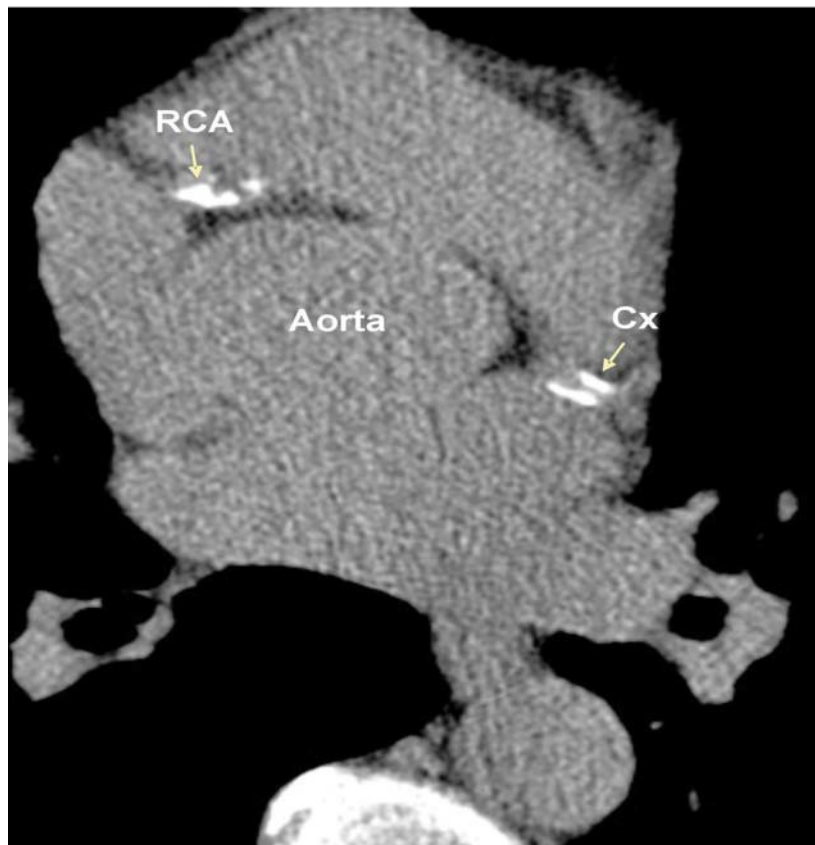
We wszystkich przedstawionych powyżej porównaniach w grupie pacjentów, u których w koronarografii stwierdzono obecność istotnego zwężenia w zakresie badanej tętnicy, istotnie częściej obserwowano wartości CS powyżej wyznaczonego w uprzednio przedstawionej analizie punktu krytycznego dla odpowiedniej tętnicy.

Fotografie 4,5 przedstawiają obraz zwapnień w badaniu MSCT z zastosowaniem oprogramowania Calcium Score w poszczególnych badanych tętnicach.

Fot.4 Pacjent K.T. I.67 zwapnienia w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej.



Fot.5 Pacjent J.M. I.58 zwapnienia w gałęzi okalającej i prawej tętnicy wieńcowej.



W tabeli 10 przedstawiono porównanie wydolności diagnostycznej całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total, w ocenie prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych:

- dla wartości wyznaczonego w badanej grupie punktu krytycznego
CS Total ≥ 56 , zakres 56-7001,5 (grupa 175 pacjentów),
- dla wartości CS Total > 0 , zakres 1 - 7001,5 (grupa 248 pacjentów) .

Tab. 10

CS Total	czułość	swoistość	+ve
CS > 0	0,966	0,524	0,685
CS ≥ 56	0,857	0,853	0,863

Spośród 175 chorych z całkowitym wskaźnikiem uwapnienia CS Total ≥ 56 , u 151 (86,3%) pacjentów stwierdzono występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Czułość i swoistość dla wykrywania istotnych zwężeń wynosiła odpowiednio 85,7% i 85,3%, dodatnia wartość predykcyjna wynosiła 86,3% (także tabela 4). Natomiast analizując wartość CS Total > 0 , którą w badanej grupie stwierdzono u 248 chorych, w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń stwierdzono wysoką czułość 96,6%, przy niskiej swoistości 52,4%. Wartość predykcji dodatniej wynosiła jedynie 68,5%.

Oceniono także wydolność diagnostyczną całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total = 0 w wykluczaniu występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Zwapnień w tętnicach wieńcowych metodą MSCT nie uwidocznilo (CS Total = 0) u 92 (27%) badanych, 44 kobiet i 48 mężczyzn.

U żadnej kobiety z CS Total = 0, badanie angiograficzne nie wykazało obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. U 6 mężczyzn (6,5% pacjentów) z CS Total = 0 w badaniu koronarograficznym stwierdzono obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. U 3 chorych rozpoznano 1 -naczyniową, u 2 chorych 2-naczyniową, u 1 chorego 3 - naczyniową chorobę wieńcową. Prawdopodobieństwo braku istotnych zmian w tętnicach (wartość predykcji ujemna) wynosiła 93,5% w całej badanej grupie, w grupie kobiet wynosiła 100%.

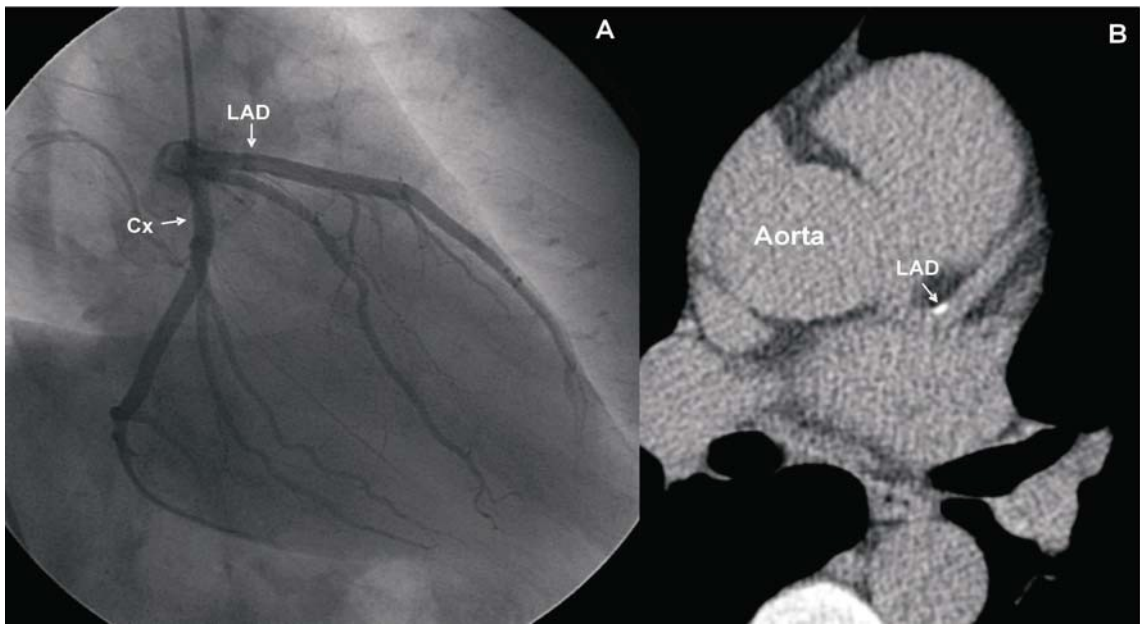
Fotografie 6 i 7 przedstawiają obrazy koronarograficzne oraz obrazy tomograficzne.

Fot.6 Pacjent J.B. I.56

A- badanie koronarograficzne projekcja RAO, badanie nie wykazało obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

B- obraz tomograficzny, protokół Calcium Score: niewielkie zwapnienie w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej.

Fot. 6

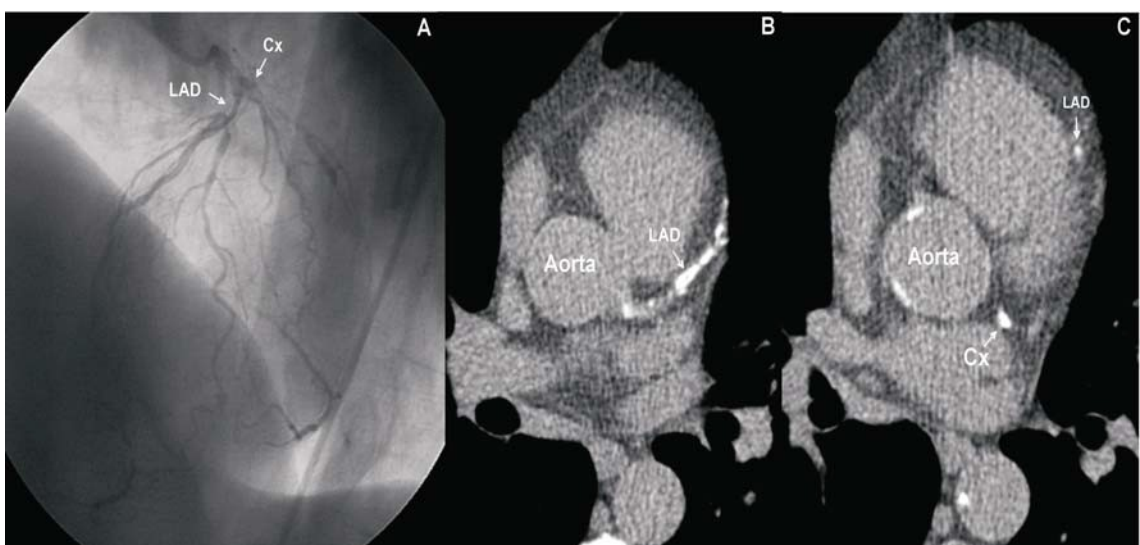


Fot. 7 Pacjent R.S. I 78

A- obraz koronarograficzny projekcja LAO – rozsiane zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, choroba 3- naczyniowa.

B- obraz tomograficzny, protokół Calcium Score: widoczne zwapnienia w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej

C- widoczne zwapnienia w gałęzi okalającej i w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej



W kolejnej analizie porównano grupę pacjentów z wywiadem przebytego i bez przebytego zawału mięśnia serca.

Zawał serca przebyło 144 (42,6%) badanych, do grupy bez przebytego zawału serca zakwalifikowano 196 (57,4%) pacjentów. Porównano średnie wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w obu grupach. Wykazano istotną statystycznie różnicę ($p=0,001$) pomiędzy wartościami CS Total w grupach pacjentów: z przebytym zawałem i bez przebytego zawału.

W grupie pacjentów z wywiadem przebytego zawału, wartości CS Total, były istotnie wyższe.

Wyniki przedstawiono w tabeli 11.

Tab. 11

Wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total w grupie pacjentów z przebytym i bez przebytego zawału mięśnia serca

Przebyty zawał serca	n	CS Total	
		$p=0,001$	
		$\bar{x} \pm SD$	min – max
NIE	196	$155,9 \pm 425,9$	0 – 3508,4
TAK	144	$427,7 \pm 761,5$	0 – 7001,5

Analizując grupę w odniesieniu do wyznaczonego dla całkowitego wskaźnika uwapnienia punktu krytycznego, w grupie pacjentów z przebytym zawałem serca istotnie częściej - u 112 (64%) chorych obserwowano wartości $CS\ Total \geq 56$, ($p<0,001$)- tabela 12.

Tab. 12

Punkt krytyczny CS Total a występowanie zawału mięśnia serca

zawał	n	CS Total	
		<56	≥56
		p<0,001	
NIE	196	133 (80,6%)	63 (36,0%)
TAK	144	32 (19,4%)	112 (64,0%)

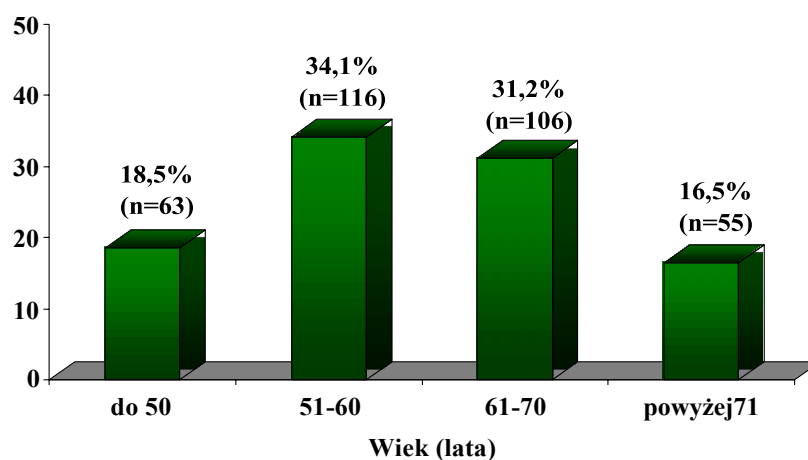
Ocena wpływu czynników ryzyka na stopień uwapnienia tętnic wieńcowych w badanej grupie 340 pacjentów

WIEK

Do celów analizy przyjęto podział pacjentów na grupy wiekowe-dekadami.

Rycina 6 przedstawia rozkład wieku w badanym materiale.

Rozkład wieku w badanym materiale



Porównując średnie wartości CS Total w przedziałach wiekowych, wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnimi wartościami CS Total w przedziałach wiekowych do 50 rż, 61-70 lat i > 71 rż, $p < 0,001$. Wartości w wyższych przedziałach wiekowych były znamienne wyższe. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartościami średniego CS Total w przedziale wiekowym 51-60 i 61-70. Wyniki przedstawiono w tabeli 13 i na rycinie 7.

Tab. 13

Średnie wartości CS Total w grupach wiekowych

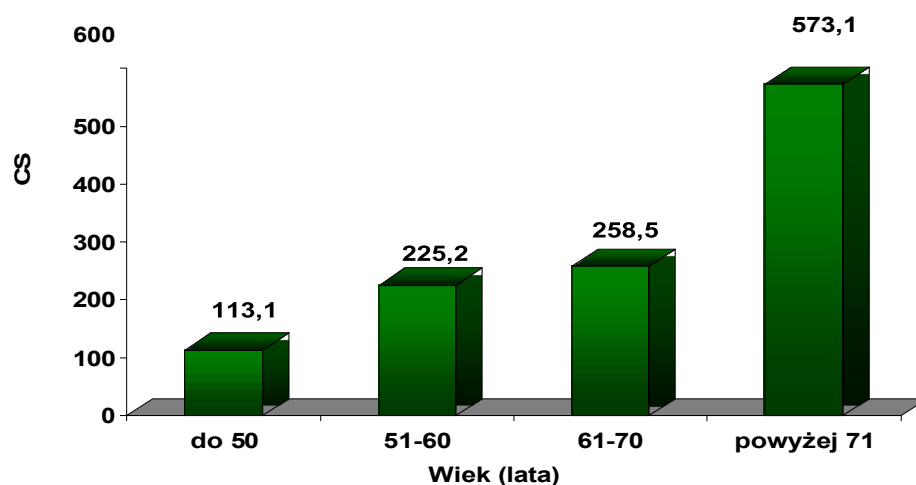
wiek (lata)	n	CS Total	
		$\bar{x} \pm SD$	min – max
do 50	63	$113,1 \pm 227,8$	0 – 1104,8
51-60	116	$225,2 \pm 517,2$	0 – 3508,4
61-70	106	$258,5 \pm 374,7$	0 – 1795,4
>71	55	$573,1 \pm 1129,3$	0 – 7001,5

$p < 0,001$ dla : grupy do 50 lat, grupy 61-70 lat; grupy >71 lat,

Dla grupy 51-60 i 61-70 p- nieistotne statystycznie.

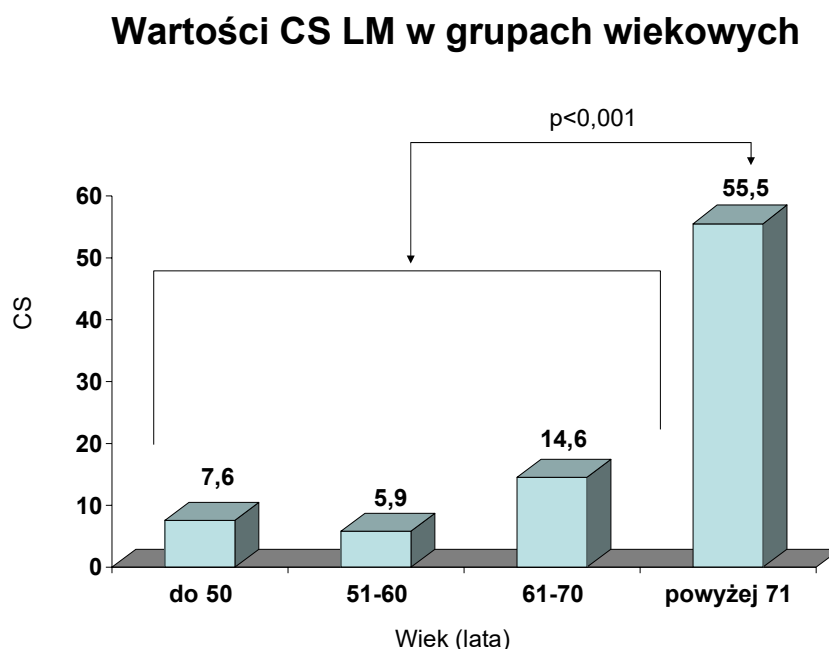
Ryc.7

Wartości CS TOTAL w grupach wiekowych



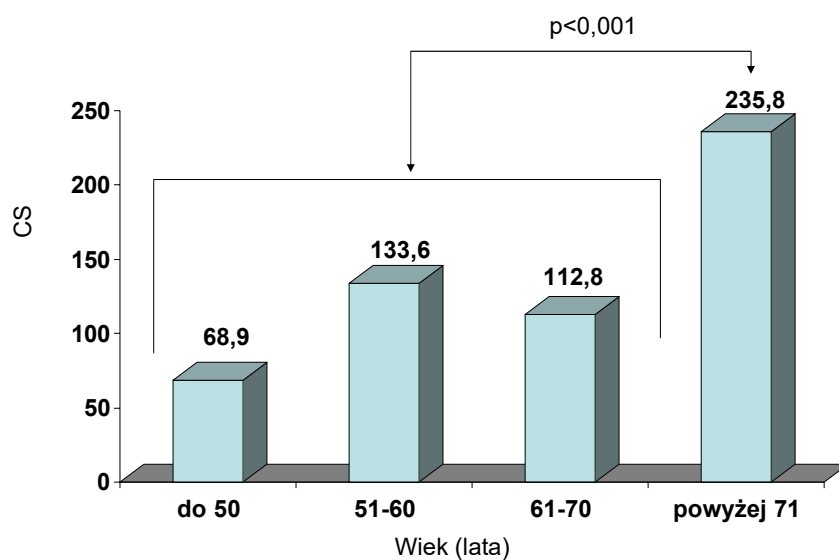
Porównano średnie wartości wskaźników uwapnienia w poszczególnych tętnicach, pomiędzy grupami w odpowiednich przedziałach wiekowych. W zakresie wszystkich tętnic najwyższe wartości średnie obserwowano w przedziale > 71 rż. Pomiedzy grupami w przedziale 51-60 i 61-70 różnice były istotne statystycznie, wyższe wartości CS stwierdzono w starszej grupie wiekowej (61-70), za wyjątkiem gałęzi międzykomorowej przedniej -LAD, gdzie w badanym materiale zaobserwowano wyższe wartości w grupie młodszej 51- 60 lat. Również w zakresie wskaźnika uwapnienia pnia lewej tętnicy wieńcowej- LM, różnica między grupami do 50 rż i 51-60 rż była znamienna statystycznie, ale wyższe wartości obserwowano w grupie młodszej (do 50 rż). Rozkłady przedstawiono graficznie na rycinach 8, 9, 10, 11.

Ryc.8.



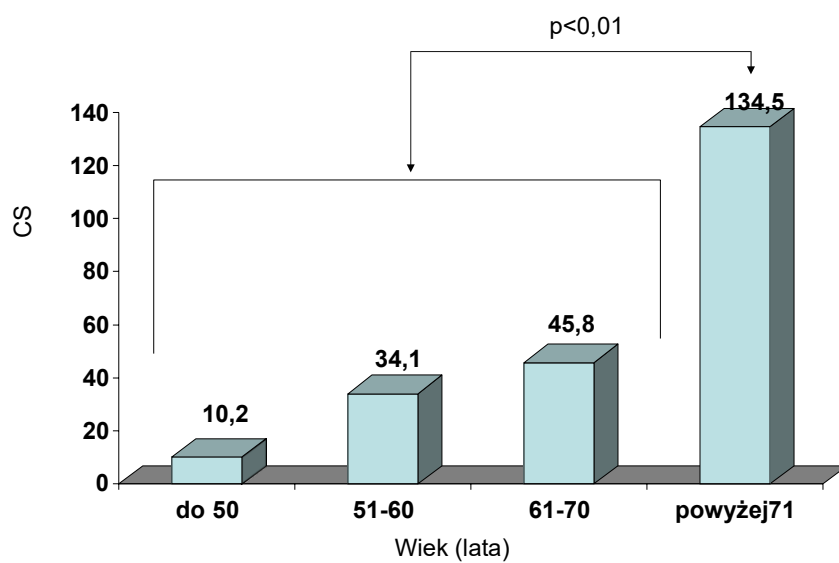
Ryc.9.

Wartości CS LAD w grupach wiekowych



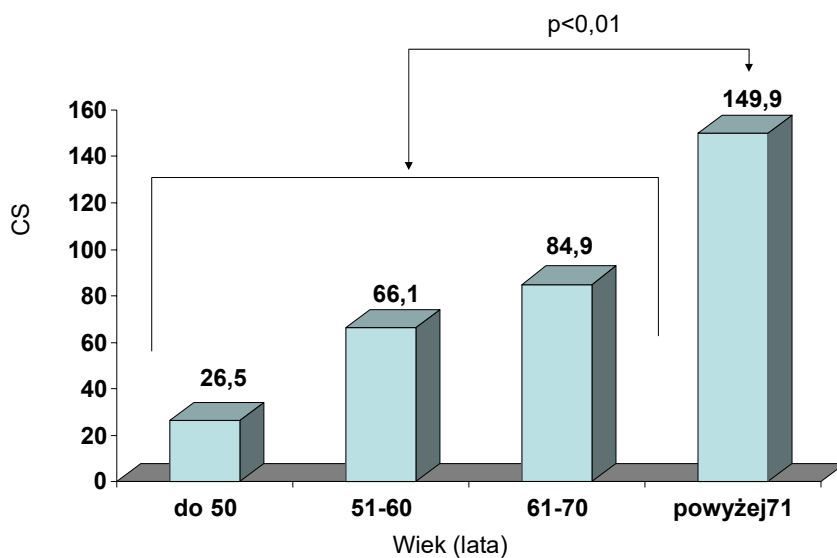
Ryc.10

Wartości CS CX w grupach wiekowych



Ryc.11.

Wartości CS RCA w grupach wiekowych



Analizując zależności pomiędzy wybranymi czynnikami ryzyka a wartościami CS zastosowano test Manna-Whitneya, badano także wpływ określonych czynników na wystąpienie podwyższonych- powyżej punktu krytycznego wartości CS Total. W modelu pojedynczym zastosowano test niezależności χ^2 .

Analizy przedstawiono w tabelach:

Dla:

- nadciśnienia tętniczego- tabela 14 i 15
- zaburzeń gospodarki lipidowej -tabela 16 i 17
- cukrzycy- tabela 18 i 19
- otyłości-tabela 20 i 21
- palenia papierosów-tabela 22 i 23
- obciążającego wywiadu rodzinnego-tabela 24 i 25

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Tab.14 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez nadciśnienia tętniczego.

nadciśnienie	n	CS Total	
		x ± SD	min – max
		p=0,004	
NIE	98	249,2 ± 793,7	0 – 7001,5
TAK	242	279,9 ± 512,4	0 – 3508,4
Cała grupa	340	271,1 ± 605,9	0 – 7001,5

W całej badanej grupie 340 pacjentów nadciśnienie tętnicze rozpoznawano u 242 chorych (71,2%) , nadciśnienia nie stwierdzono u 98 pacjentów (28,8%). Średnia wartość CS Total była w grupie pacjentów z nadciśnieniem istotnie wyższa niż w grupie pacjentów bez nadciśnienia, p=0,004. U pacjentów, u których wartość CS Total była równa lub wyższa od punktu krytycznego CS Total ≥56, znamienne częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze-tabela 15. Tab. 15 Rozkład pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w zależności od wartości CS Total w stosunku do punktu krytycznego CS Total ≥56.

nadciśnienie	n	CS Total	
		<56	≥56
		p=0,013	
NIE	98	58 (35,2%)	40 (22,9%)
TAK	242	107 (64,8%)	135 (77,1%)
Cała grupa	340	165 (100%)	175 (100%)

ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ

Tab.16 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez zaburzeń lipidowych

zaburzenia lipidowe	n	CS Total	
		x ± SD	min – max
		p=0,001	
NIE	92	133,4± 364,2	0 – 3041,4
TAK	248	322,6± 667,5	0 – 7001,5
Cała grupa	340	271,1± 605,9	0 – 7001,5

Zaburzenia lipidowe rozpoznano u 248 (73%) pacjentów. Grupa bez zaburzeń gospodarki lipidowej wynosiła 92 (27%) pacjentów. Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total była istotnie wyższa w grupie pacjentów z dyslipidemią, $p=0,001$. Również w odniesieniu do punktu krytycznego u pacjentów, u których wartość CS Total była równa lub wyższa od punktu krytycznego CS Total ≥ 56 , istotnie częściej obserwowano zaburzenia gospodarki lipidowej, $p = 0,002$ - tabela 17.

Tab.17 Rozkład pacjentów z i bez zaburzeń gospodarki lipidowej w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total

zaburzenia lipidowe	n	CS Total	
		<56	≥ 56
		p=0,002	
NIE	92	58 (35%)	34(19,4%)
TAK	248	107 (65%)	141 (80,6%)
Cała grupa	340	165 (100%)	175 (100%)

CUKRZYCA

Tab.18 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez cukrzycy

cukrzyca	n	CS Total	
		x ± SD	min – max
		p<0,001	
NIE	281	239,3 ± 616,1	0 – 7001,5
TAK	59	422,4 ± 533,7	0 – 2602,6
Cała grupa	340	271,1 ± 605,9	0 – 7001,5

Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total była istotnie wyższa w grupie pacjentów z cukrzycą, p<0,001.

Także w odniesieniu do punktu krytycznego u pacjentów, u których wartość CS Total była równa lub wyższa od punktu krytycznego CS Total ≥56, znamienne częściej rozpoznawano cukrzycę, p = 0,002- tabela 19.

Tab.19 Rozkład pacjentów z i bez cukrzycy w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total

cukrzyca	n	CS Total	
		<56	≥56
		p=0,002	
NIE	281	147 (89,1%)	134 (76,6%)
TAK	59	18 (10,9%)	41 (23,4%)
Cała grupa	340	165 (100%)	175 (100%)

OTYŁOŚĆ

Tab.20 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez otyłości.

otyłość	n	CS Total	
		X + SD	min – max
		p<0,001	
NIE	185	73,8 ± 148,9	0 – 1104,8
TAK	155	506,5 ± 824,0	0 – 7001,5
Cała grupa	340	271,1 ± 605,9	0 – 7001,5

Otyłość stwierdzono u 155 chorych (45,6%) chorych. Grupa, w której nie rozpoznano otyłości, wynosiła 185 (54,4%) pacjentów. Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total była istotnie wyższa w grupie pacjentów z otyłością, $p<0,001$. W odniesieniu do punktu krytycznego, u pacjentów u których wartość CS Total była równa lub wyższa od punktu krytycznego CS Total ≥ 56 , znamienne częściej stwierdzano otyłość, $p\leq 0,001$ -tabela 21.

Tab.21 Rozkład pacjentów z i bez otyłości w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total

otyłość	n	CS Total	
		<56	≥ 56
		p $\leq 0,001$	
NIE	185	132 (80,0%)	53 (30,3%)
TAK	155	33 (20,0%)	122 (69,7%)
Cała grupa	340	165 (100%)	175 (100%)

Dokonana także analiza współzależności pomiędzy wartościami CS Total a wartościami BMI wykazała obecność wyraźnej korelacji liniowej między badanymi czynnikami. Współczynnik korelacji Pearsona $r=0,359$.

PALENIE PAPIEROSÓW

Tab. 22 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów palących i niepalących papierosy

palenie tytoniu	n	CS Total	
		x ± SD	min – max
		p<0,001	
NIE	170	206,9 ± 467,2	0 – 3041,4
TAK	170	335,2 ± 713,9	0 – 7001,5
Cała gr	340	271,1 ± 605,9	0 – 7001,5

Uzależnienie od nikotyny zgłosiło 170 chorych (50%). Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total była istotnie wyższa w grupie pacjentów palących, $p<0,001$. U pacjentów u których wartość CS Total była równa lub wyższa od punktu krytycznego CS Total ≥ 56 , znamiennej częściej stwierdzano uzależnienie od nikotyny, $p\leq 0,001$ - tabela 23.

Tab. 23 Rozkład pacjentów palących i niepalących papierosy w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total

palenie tytoniu	n	CS Total	
		<56	≥ 56
		p≤0,001	
NIE	170	101 (61,2%)	69 (39,4%)
TAK	170	64 (38,8%)	106 (60,6%)
cała gr	340	165 (100%)	175 (100%)

OBCIĄŻAJĄCY WYWIAD RODZINNY

Tab. 24 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z obciążającym i bez obciążającego wywiadu rodzinnego.

dodatni wywiad rodzinny	n	CS Total	
		x ± SD	min – max
		p<0,001	
NIE	231	223,1± 473,5	0 – 3508,4
TAK	109	372,8± 811,9	0 – 341,9
cała grupa	340	271,1± 605,9	0 – 7001,5

Obciążający wywiad rodzinny stwierdzono u 109 chorych (32,1%). Obciążenia rodzinnego nie wykazano u 231 pacjentów (67,9%). Średnia wartość CS Total była istotnie wyższa w grupie pacjentów z obciążającym wywiadem rodzinnym, p<0,001.

U pacjentów u których wartość CS Total była równa lub wyższa od punktu krytycznego CS Total ≥56 istotnie częściej stwierdzano obciążający wywiad rodzinny, p=0,022 - tabela 25.

Tab. 25 Rozkład pacjentów z obciążającym i bez obciążającego wywiadu rodzinnego w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total

dodatni wywiad rodzinny	n	CS Total	
		<56	≥56
		p=0,022	
NIE	231	122 (73,9%)	109 (62,3%)
TAK	109	43 (26,1%)	66 (37,7%)
cała gr.	340	165 (100%)	175 (100%)

Podsumowując, w przeprowadzonej analizie zależności pomiędzy czynnikami ryzyka a wartościami całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total, wyższe średnie wartości CS Total obserwowano w grupach pacjentów, u których badany czynnik ryzyka występował. Różnica średnich wartości CS Total, pomiędzy grupami z obecnym i bez obecnego czynnika ryzyka we wszystkich przedstawionych powyżej analizach była istotna statystycznie.

Przeprowadzono także analizę zależności pomiędzy wartościami całkowitego wskaźnika uwapnienia a czasem trwania choroby. W badanym materiale średni czas trwania choroby był krótki i wynosił $4,6 \pm 4,9$ lat. W grupie mężczyzn i kobiet był zbliżony i wynosił odpowiednio $4,5 \pm 4,7$ i $4,7 \pm 5,2$ lata. Przeprowadzona analiza zależności pomiędzy poziomem CS Total a czasem trwania choroby, wykazała słabą korelację, obliczony współczynnik korelacji Pearsona $r=0,276$. Należy jednak podkreślić, że rzeczywisty czas trwania choroby może być niedoszacowany, ponieważ opierano się na wywiadzie chorobowym, w którym pacjenci określali okres od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych, a on nie odzwierciedla właściwego czasu trwania procesu miażdżycowego.

ANALIZA WIELOWYMIAROWA

Analiza wielowymiarowa - regresja logistyczna

Celem dokonania oceny wpływu badanych czynników na występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych przeprowadzono analizę regresji logistycznej przyjmując za:

zmienną zależną y

- występowanie lub brak istotnych zwężeń

zmienne niezależne x

1. płeć
2. wiek (lata)
3. CS Total poniżej i powyżej 56 (punkt krytyczny)
4. otyłość
5. nadciśnienie
6. cukrzyca
7. zaburzenia lipidowe
8. czas trwania choroby
9. palenie papierosów
10. obciążający wywiad rodzinny

Kolejne przekształcenia w trakcie obliczeń sprowadzają uzyskane wyniki do takiego poziomu, który pozwala na interpretację współczynników β regresji jak w modelu liniowym. Współczynnik OR wyliczony w regresji logistycznej stanowi kryterium wprowadzenia danego czynnika do modelu. Do modelu regresji wprowadza się czynniki, dla których OR w regresji jest większe od 1. Po przeprowadzeniu opisanej wyżej analizy uzyskano statystycznie znamieny model regresji ($p < 0,001$) przedstawiony w tabeli 26. Czynniki w tabeli uszeregowane zostały wg wielkości współczynnika regresji β wyrażającego wielkość (siłę) wpływu czynnika na wystąpienie istotnych zwężeń.

Tab. 26

Wyniki analizy regresji logistycznej dla oceny wpływu wybranych czynników na wystąpienie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

Czynniki	współczynnik regresji β	OR w regresji logistycznej
CS Total $\geq$ 56	2,598	13,435
otyłość	2,161	8,683
palenie papierosów	0,803	2,232
obciążający wywiad rodzinny	0,629	1,875
cukrzyca	0,519	1,681
zaburzenia lipidowe	0,505	1,658
wiek	0,011	1,011

W przeprowadzonej analizie najwyższy iloraz szans (OR), a zatem największy wpływ na wystąpienie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w badanej grupie miał całkowity wskaźnik uwapnienia CS Total. Tzw. klasyczne czynniki ryzyka: wiek, obciążający wywiad rodzinny, cukrzyca, zaburzenia lipidowe charakteryzowały się niższym ilorazem szans. Nadciśnienie w badanej grupie nie spełniło kryterium „wejścia” do modelu $OR < 1$.

Przeprowadzono także wielowymiarową ocenę modelu ryzyka wystąpienia wyznaczonego punktu krytycznego CS Total $\geq$ 56, obliczając metodą Peto ilorazy szans (OR) dla czynników w obrębie modelu, które przedstawiono w tabeli razem z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności. Wyniki przedstawia tabela 27 oraz rycina 12.

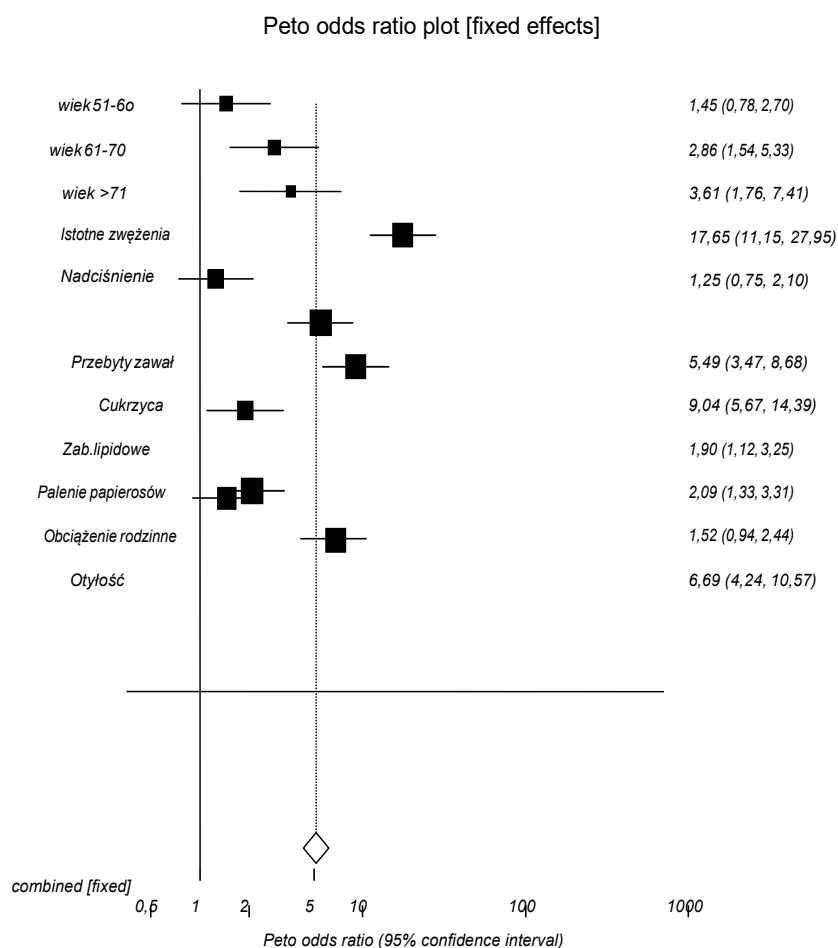
Tab. 27

Wielowymiarowa analiza modelu ryzyka dla wystąpienia CS Total ≥ 56

Zmienna	OR iloraz szans	95%CI 95% przedział ufności	p
wiek referencyjny <50 lat			
wiek 51-60 lat	1,45	0,78 – 7,70	0,241
wiek 61-70 lat	2,86	1,54 – 5,33	<0,001
wiek >71 lat	3,61	1,76 – 7,41	<0,001
istotne zwężenie w tętnicach wieńcowych	17,65	11,15 – 27,95	<0,001
przebyty zawał	5,49	3,47 – 8,68	<0,001
cukrzyca	9,04	5,67 – 14,39	<0,001
zaburzenia lipidowe	1,90	1,12 – 3,25	0,018
palenie papierosów	2,09	1,33 – 3,31	0,001
nadciśnienie tętnicze	1,25	0,75 – 2,10	0,391
obciążający wywiad rodzinny	1,52	0,94 – 2,44	0,087
otyłość	6,69	4,24 – 10,57	<0,001

Ryc. 12

Graficzne przedstawienie wielowymiarowego modelu ryzyka wystąpienia punktu krytycznego CS Total $\geq$ 56



Spośród wszystkich analizowanych w omawianym materiale danych, największy wpływ, (najwyższy OR) na wystąpienie wyznaczonego punktu krytycznego CS Total miały: obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, cukrzyca, otyłość, przebyty zawał mięśnia serca oraz wiek > 71 rż, palenie papierosów. W dalszej kolejności zaburzenia lipidowe, obciążający wywiad rodzinny, wiek w przedziale 50-60 rż, nadciśnienie tętnicze .

OCENA ODREBNOŚCI POMIĘDZY GRUPĄ KOBIET I MĘŻCZYZN

Poszukując odrębności w przebiegu choroby pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn przeprowadzono analizy porównawcze. Porównywano liczbę zwężonych tętnic wieńcowych w badaniu angiograficznym, częstość występowania zawału, wartości punktów krytycznych całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total, częstość występowania czynników ryzyka: nadciśnienia, zaburzeń gospodarki lipidowej, cukrzycy, otyłości, uzależnienia od nikotyny, obciążającego wywiadu rodzinnego.

Charakterystykę badanych grup przedstawia tabela 28.

Tab. 28

Płeć	N	%	wiek (lata)	czas trwania choroby (lata)
			x±SD (min – max)	x±SD (min – max)
kobiety	118	34,7%	61,8±9,2 (43 – 81)	4,7±5,2 (0 – 30)
mężczyźni	222	65,3%	58,6±6,1 (43 – 81)	4,5±4,7 (0 – 21)
razem	340	100%	59,7±9,4 (34 – 81)	4,6±4,9 (0 – 30)

ZWĘŻENIA W TĘTNICACH WIEŃCOWYCH

Analizę występowania różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby istotnie zwężonych naczyń, przeprowadzono, podobnie jak w odniesieniu do całej grupy, w przedziałach wiekowych. Wyniki przedstawiono w tabeli 29 i 30.

Tab. 29

Występowanie istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w koronarografii w grupie kobiet i mężczyzn

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	zwężenia istotne		ogólna liczba	zwężenia istotne		
		n	%		n	%	
Do 50	17	5	29,4	46	26	56,5	0,05
51 – 60	32	7	21,9	84	45	53,6	0,002
61 – 70	43	17	39,5	63	46	73,0	<0,001
>71	26	11	42,3	29	19	65,5	NS

Tab. 30

Liczba istotnie zwężonych tętnic wieńcowych w badaniu angiograficznym

wiek (lata)	Płeć	ogólna liczba	liczba istotnie zwężonych naczyń				p
			0	1	2	3	
do 50	K	17	12(70,6%)	3(17,6%)	1(5,9%)	1(5,9%)	0,002
	M	46	20(43,5%)	13(28,3%)	6(13,0%)	7(15,2%)	
51 –60	K	32	25(78,1%)	3(9,4%)	2(1,7%)	2(1,7%)	0,024
	M	84	39(46,4%)	19(22,6%)	10(11,9%)	16(19,0%)	
61 –70	K	43	25(58,1%)	9(20,9%)	2(4,7%)	7(16,3%)	0,001
	M	63	16(25,4%)	13(20,6%)	20(31,7%)	14(22,2%)	
>71	K	26	15(57,7%)	3(11,5)	3(11,5%)	5(19,2%)	NS
	M	29	10(34,5%)	4(13,8%)	4(13,8%)	11(37,9%)	

W przedziałach wiekowych: do 50 rż, 51-60 i 61-70 w grupie mężczyzn stwierdzono występowanie większej liczby istotnie zwężonych tętnic wieńcowych, różnice w tych przedziałach między grupą mężczyzn i kobiet były istotne statystycznie, odpowiednio $p=0,002$; $p=0,024$ i $p=0,001$. Różnice w przedziale wiekowym powyżej 71 rż nie były statystycznie istotne. W całej badanej grupie kobiety stanowiły 34,7%, mężczyźni 65,3% (tabela 28). Analizując dwa skrajne przedziały wiekowe <50 rż i >71 rż, zwraca uwagę fakt zmieniającej się proporcji w liczbie pacjentów ze zmianami w tętnicach wieńcowych. W grupie do 50 rż liczącej 63 pacjentów, kobiety stanowiły 27% (17 kobiet). W przedziale wiekowym >71 rż grupa kobiet i mężczyzn miała zbliżoną liczebność, odpowiednio kobiety 26 (47,2%), mężczyźni 29 (52,8%). W tym przedziale u 11 (42,3%) kobiet i u 19 (65,5%) mężczyzn stwierdzono występowanie istotnych zwężeń w tętnicach.

Analizując grupy odrębnie (bez podziału na przedziały wiekowe) wśród kobiet - 118, nie stwierdzono zmian w tętnicach wieńcowych lub zmiany określono jako nieistotne u 77 (65,3%), wśród mężczyzn -222, zmian istotnych w badaniu koronarograficznym nie stwierdzono u 85 (38,3%). W grupie kobiet chorobę 1-naczyniową stwierdzono u 18 (15,3%), odpowiednio u 49 (22,1%) mężczyzn, chorobę 2- naczyniową u 8 (6,8%) kobiet, u 40 (18%) mężczyzn, chorobę 3-naczyniową u 15 kobiet (12,7%) i u 48 mężczyzn (21,6%). Różnice między grupami były istotne statystycznie, $p<0,001$ (Tabela 41).

ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCA

Różnicę w częstości występowania przebytego zawału mięśnia serca pomiędzy kobietami i mężczyznami przedstawiono w tabeli 31.

Tab.31

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	zawał		ogólna liczba	zawał		
		n	%		n	%	
do 50	17	6	35,3	46	20	43,5	NS
51 – 60	32	7	21,9	84	40	47,6	0,012
61 – 70	43	11	25,6	63	35	55,6	0,002
>71	26	11	42,3	29	14	48,3	NS

W przedziałach wiekowych 51-60 i 61-70 lat obserwuje się istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania zawału mięśnia serca w grupach kobiet i mężczyzn, $p=0,012$ i $p=0,002$. W tych grupach zawał mięśnia serca istotnie częściej występował u mężczyzn. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w skrajnych przedziałach wiekowych <50 rż i >71 rż. Analizując grupy bez podziału na przedziały wiekowe różnica w częstości występowania zawału między kobietami i mężczyznami była istotna statystycznie, $p=0,001$. Zawał istotnie częściej występował w grupie mężczyzn - tabela 41.

CAŁKOWITY WSKAŹNIK UWAPNIENIA TĘTNIC WIEŃCOWYCH -CS Total

Analizując różnice w stopniu uwapnienia tętnic wieńcowych, porównywano w grupie kobiet i mężczyzn średnie wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia oraz średnie wartości wskaźników uwapnienia w poszczególnych tętnicach. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 32.

Tab. 32

Średnie wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total oraz wskaźników uwapnienia poszczególnych tętnic wieńcowych w grupie kobiet i mężczyzn

lokalizacja	Kobiety (n=118)		Mężczyźni (n=22)		p
	x ± SD	min – max	x ± SD	min – max	
Total	171,5±439,3	0 – 3041,4	323,9±672,9	0 – 7001,5	<0,001
LM	15,6 ± 53,6	0 – 309,6	17,7 ± 69,5	0 – 874,1	NS
LAD	76,7 ± 175,9	0 – 1255,1	160,8±326,1	0 – 3104,8	NS
CX	24,3 ± 139,6	0 – 1476,6	63,0 ± 207,3	0 – 2237,1	0,010
RCA	54,7 ± 190,7	0 – 1407,6	89,9 ± 207,7	0 – 1611,7	<0,001

Pomiędzy grupami obserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total, $p<0,001$; wskaźnika uwapnienia gałęzi okalającej CS CX, $p=0,010$; wskaźnika uwapnienia prawej tętnicy wieńcowej CS RCA, $p<0,001$.

Przeprowadzono także analizę, porównując grupę kobiet i mężczyzn w odniesieniu do wyznaczonego dla całej grupy punktu krytycznego wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total $\geq$ 56.

Wyniki przedstawiono w tabeli 33.

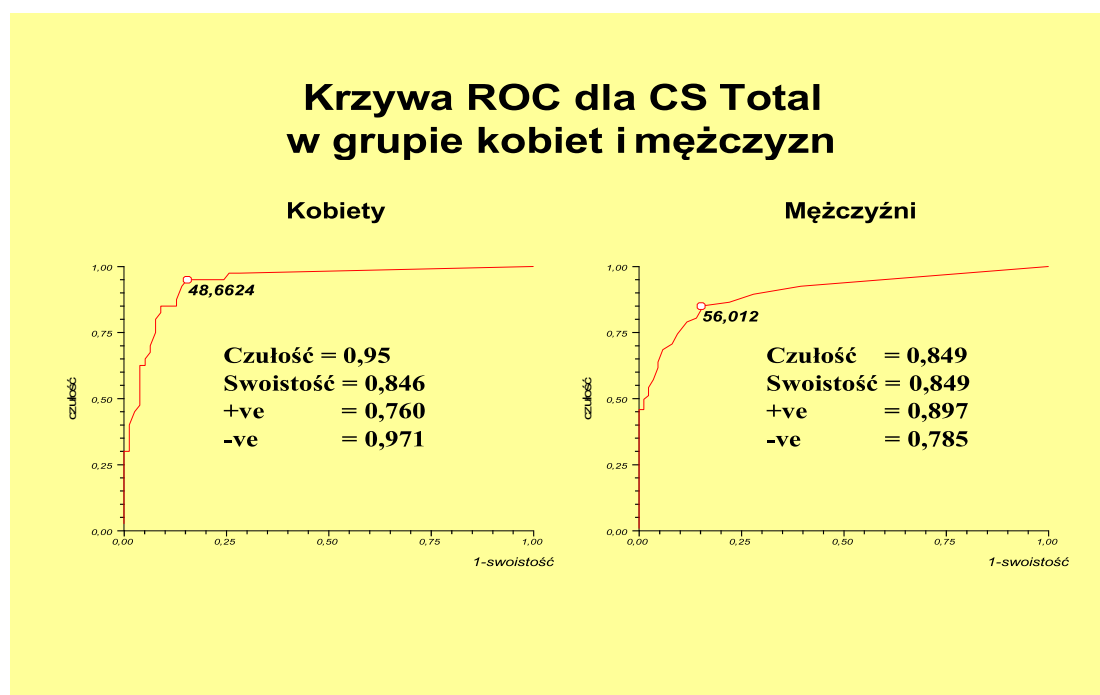
Tab. 33

Analiza różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w grupach wiekowych w zakresie występowania punktu krytycznego CS Total ≥ 56 .

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	CS Total ≥56		ogólna liczba	CS Total≥56		
		n	%		n	%	
do 50	17	5	29,4	46	17	37,0	NS
50 – 60	32	7	21,9	84	44	52,4	0,003
60 – 70	43	19	44,2	63	46	73,0	0,003
>70	26	17	65,4	29	20	69,0	NS

W kolejnym etapie wyznaczono punkty krytyczne całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total dla występowania istotnych związków w grupach: kobiet i mężczyzn. Wyniki przedstawia rycina 13, tabela 34.

Ryc.13.



Tab.34

Analiza krzywych ROC dla całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w celu określenia punktu krytycznego dla wystąpienia istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, w grupie kobiet i mężczyzn

Płeć	cut-off punkt krytyczny	pow. pod krzywą ROC	czułość	swoistość	+ve	-ve
kobiety	48,7	0,939	0,950	0,846	0,760	0,971
mężczyźni	56,0	0,901	0,849	0,849	0,897	0,785

W badanym materiale wyznaczony punkt krytyczny wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total, dla występowania istotnych zwężeń w grupie kobiet był niższy niż w grupie mężczyzn. Grupa kobiet stanowiła 34,7% badanego materiału, a średni wiek w tej grupie był wyższy (Tab.28). Czuość wyznaczonego dla kobiet punktu krytycznego CS Total $\geq 48,7$ w wykrywaniu istotnych zwężeń była wyższa (95%) niż wyznaczonego w grupie mężczyzn punktu krytycznego CS Total ≥ 56 odpowiednio (84%), swoistość w obu grupach była taka sama i wynosiła 84%. Prawdopodobieństwo występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych odpowiadające wartości predykcji dodatniej, wynosiło dla wyznaczonego w grupie kobiet punktu krytycznego 76%, dla wyznaczonego w grupie mężczyzn punktu krytycznego 89,7%.

CZYNNIKI RYZYKA

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Analizę porównawczą pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie częstości występowania nadciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli 35.

Tab. 35

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w grupie kobiet i mężczyzn

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	nadciśnienie		ogólna liczba	nadciśnienie		
		n	%		n	%	
do 50	17	10	58,8	46	26	56,5	NS
51 – 60	32	24	75,0	84	61	72,6	NS
61 – 70	43	30	69,8	63	43	68,3	NS
>71	26	22	84,6	29	26	89,7	NS

W badanym materiale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, pomiędzy grupami kobiet i mężczyzn.

ZABURZENIA LIPIDOWE

Analizę porównawczą w częstości występowania zaburzeń lipidowych w grupie kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 36.

Tab.36 Częstość występowania zaburzeń lipidowych wśród kobiet i mężczyzn

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	zaburzenia lipidowe		ogólna liczba	zaburzenia lipidowe		
		N	%		n	%	
do 50	17	13	76,5	46	35	76,1	NS
51 – 60	32	20	64,5	84	66	78,6	NS
61 – 70	43	31	72,1	63	45	71,4	NS
>71	26	17	65,4	29	21	72,4	NS

W analizowanej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zaburzeń gospodarki lipidowej pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn.

CUKRZYCA

Analizę porównawczą w częstości występowania cukrzycy w grupie kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 37.

Tab.37 Częstość występowania cukrzycy w grupie kobiet i mężczyzn

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	cukrzyca		ogólna liczba	cukrzyca		
		N	%		n	%	
do 50	17	2	11,8	46	6	13,0	NS
51 – 60	32	5	26,5	84	18	21,4	NS
61 – 70	43	9	20,9	63	12	19,0	NS
>71	26	5	19,2	29	2	6,9	NS

W badanej grupie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania cukrzycy pomiędzy grupami kobiet i mężczyzn.

OTYŁOŚĆ

W badanej grupie średnia wartość BMI była wyższa w grupie mężczyzn niż kobiet, co przedstawiono w tabeli 38.

Tab.38

Średnie wartości BMI w grupie kobiet i mężczyzn

Płeć	N	%	BMI (kg/m ²)
			x±SD (min – max)
kobiety	118	34,7%	28,8±2,0 (22 – 35,1)
mężczyźni	222	65,3%	29,4±2,2 (23,7 – 34,3)
razem	340	100%	29,2±2,2 (22 – 35,1)

W grupie kobiet otyłość stwierdzono u 39 (33,1%), w grupie mężczyzn u 116 (52,3%). W grupie mężczyzn częściej obserwowano otyłość. Różnica w częstości występowania otyłości pomiędzy grupami była istotna statystycznie, $p=0,001$.

PALENIE PAPIEROSÓW

Analizę porównawczą częstości występowania uzależnienia od nikotyny pomiędzy grupami kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli 39.

Tab.39 Częstość uzależnienia od nikotyny w grupach kobiet i mężczyzn

wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	palenie papierosów		ogólna liczba	palenie papierosów		
		n	%		n	%	
do 50	17	7	41,2	46	36	78,3	0,005
51 – 60	32	12	37,5	84	50	59,5	0,03
61 – 70	43	3	42,9	63	41	65,1	<0,001
>71	26	6	10,7	29	15	51,7	0,029

We wszystkich przedziałach wiekowych obserwowano większy odsetek mężczyzn palących papierosy. Różnica w częstości palenia papierosów pomiędzy grupami mężczyzn i kobiet we wszystkich przedziałach wiekowych, była istotna statystycznie.

OBCIĄŻAJĄCY WYWIAD RODZINNY

Analizę porównawczą pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie częstości występowania obciążającego wywiadu rodzinnego przedstawiono w tabeli 40.

Tab.40 Częstość występowania obciążającego wywiadu rodzinnego w grupie kobiet i mężczyzn

Wiek (lata)	Kobiety			Mężczyźni			p
	ogólna liczba	obciążający wywiad rodzinny		ogólna liczba	obciążający wywiad rodzinny		
		n	%		n	%	
do 50	17	7	41,2	46	15	32,6	NS
51 – 60	32	13	40,6	84	24	28,6	NS
61 – 70	43	14	32,6	63	22	34,9	NS
>71	26	5	19,2	29	9	31,0	NS

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania obciążającego wywiadu rodzinnego, pomiędzy grupami kobiet i mężczyzn.

Przeprowadzone analizy cząstkowe umożliwiły przygotowanie zbiorczej analizy w której wyodrębniono czynniki różnicujące grupę kobiet i mężczyzn.

Analizę przedstawiono w tabeli 41.

Tab.41 Zestawienie czynników różnicujących grupę kobiet i mężczyzn

Czynnik		Kobiety (n=118)		Mężczyźni (n=222)		p
		n	%	n	%	
CS Total ≥ 56		48	40,7	127	57,2	0,004
występowanie zwężeń krytycznych		40	33,9	136	61,3	<0,001
zawał		35	29,7	109	49,1	0,001
otyłość		39	33,1	116	52,3	0,001
palenie papierosów		28	23,7	142	64,0	<0,001
liczba zwężonych naczyń	0	77	65,3	85	38,3	<0,001
	1	18	15,3	49	22,1	
	2	8	6,8	40	18,0	
	3	15	12,7	48	21,6	

W badanej grupie u mężczyzn częściej obserwowano występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, angiograficznie określony stopień zaawansowania choroby wieńcowej był w grupie mężczyzn wyższy. Częściej u mężczyzn stwierdzono występowanie odpowiednio choroby 1,2,3- naczyniowej. W grupie kobiet znamienne częściej koronarografia nie wykazała obecności istotnych zwężeń w tętnicach.

W grupie mężczyzn istotnie częściej stwierdzono przebyty zawał mięśnia serca. Spośród czynników ryzyka jedynymi różnicującymi grupę okazały się być: palenie papierosów- mężczyźni częściej zgłaszali uzależnienie od nikotyny, oraz otyłość także częściej obserwowana w grupie mężczyzn.

Analizując stopień uwapnienia tętnic wieńcowych, średnia wartość CS Total była w grupie kobiet niższa, różnica między grupami była istotna statystycznie $p < 0,001$. W odniesieniu do wyznaczonego punktu krytycznego liczba pacjentów z wartościami CS Total powyżej wyznaczonego dla całej grupy punktu krytycznego była znamienne wyższa w grupie mężczyzn.

Omówienie

Przedmiotem przedstawionej pracy była ocena przydatności nowej metody diagnostycznej - wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych oznaczanego przy użyciu wielorzędowego, wielowarstwowego spiralnego tomografu komputerowego (MSCT) w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych. W grupie 340 pacjentów przeanalizowano zależności pomiędzy zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca a stopniem uwapnienia tętnic wieńcowych. Przeprowadzono także ocenę wpływu czynników ryzyka na stopień uwapnienia tętnic wieńcowych.

U wszystkich badanych występowały objawy choroby niedokrwiennej serca o różnym stopniu nasilenia przy czym dolegliwości o dużym natężeniu (III lub IV klasa wg CCS) stwierdzono u 122 (35,8%) chorych, a 144 (42,4%) pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego.

W koronarografii u 67 (19,7%) rozpoznano jednonaczyniową chorobę wieńcową, u 48 (14,1%) dwunaczyniową chorobę wieńcową, u 63 (18,5%) trzynaczyniową chorobę wieńcową. Aż u 162 (47,7%) badanych, angiografia nie wykazała obecności zwężeń w tętnicach wieńcowych lub zwężenie oceniono jako nieistotne. W badaniu MSCT średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total wynosiła $271,1 \pm 605,9$, zakres wartości znajdował się w przedziale 0 – 7001,5. U 92 pacjentów wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia była równa 0, u 248 pacjentów stwierdzono wartości >0 . Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia wzrastała wraz ze wzrostem zaawansowania choroby wieńcowej, przy czym różnice pomiędzy średnimi wartościami w grupach pacjentów bez istotnych zwężeń oraz odpowiednio z chorobą 1,2,3 - naczyniową były istotne statystycznie.

Ocena przydatności wskaźnika uwapnienia w określaniu prawdopodobieństwa występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

W celu oceny przydatności całkowitego wskaźnika uwapnienia w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych, wyznaczono punkt odcięcia oraz obliczono jego czułość i swoistość. W całej grupie punkt odcięcia dla całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych wynosił ≥ 56 , czułość w wykrywaniu istotnych zwężeń wynosiła 85,7%, swoistość 85,3%, a wartość predykcji dodatniej 86,3%. Dla wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia >0 –oznaczającego obecność jakiegokolwiek zwapnienia w tętnicach wieńcowych, w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń stwierdzono wysoką czułość 96,6%, przy niskiej swoistości 52,4%. Wartość predykcji dodatniej wynosiła jedynie 68,5%. Podobnie jak w prezentowanym materiale, także w innych dostępnych w piśmiennictwie pracach autorzy zwracają uwagę na fakt, że im wyższy jest wyznaczony punkt odcięcia wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia, tym niższa czułość w wykrywaniu zwężeń w tętnicach a wyższa swoistość. W pracy Breena i wsp. przeprowadzonej w grupie 100 pacjentów w wieku 23-59 lat dla obecności jakiegokolwiek zwapnienia ($CS > 0$), czułość i swoistość w wykrywaniu zwężeń wynosiły odpowiednio 100% i 47% (69).

W pracy Rumbergera czułość i swoistość w wykrywaniu zwężeń dla CS całkowitego > 80 wynosiły odpowiednio 80% i 84% (70). W badaniu Agatston i wsp., dla wskaźnika uwapnienia > 300 , czułość i swoistość dla występowania zwężeń wynosiły odpowiednio 74% i 81% (71). Budoff i wsp. w swojej analizie, przeprowadzonej w grupie 1851 pacjentów kierowanych do koronarografii z podejrzeniem choroby wieńcowej, obliczyli dla wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia $CS > 0$ –czułość i swoistość wynoszące 95% i 66%. Dla wyznaczonych punktów odcięcia $CS > 20$, > 80 , > 100 czułość wynosiła odpowiednio 90%, 79%, 76%, a swoistość wzrastała do 58%, 72% i 75% (42).

W pracy Schmermund i wsp., w której badał on przydatność EBCT do identyfikowania pacjentów z dużym prawdopodobieństwem występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych, w grupie 323 pacjentów przydzielonych do grup z prawidłowym, nieprawidłowym i niejednoznacznym testem wysiłkowym,

obliczono dla wyznaczonych punktów krytycznych CS >80, >67, >37, >15 czułość, która wynosiła odpowiednio 78%, 81%, 85%, 90,5%, a swoistość 82%, 80%, 76%, 69% (72). Analizując piśmiennictwo, zwraca uwagę duża rozbieżność pomiędzy wartościami wyznaczonych przez różnych badaczy punktów krytycznych dla występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (73,74). W zmodyfikowanej przez badaczy Mayo Clinic skali Agatstona służącej do interpretacji klinicznej wartości CS, na wysokie prawdopodobieństwo występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych wskazują wartości CS powyżej 400 (48). Skala została opracowana jako propozycja analizy wartości CS w grupie przesiewowo badanych osobników bezobjawowych, podczas gdy w prezentowanym materiale badanie prowadzono w grupie pacjentów objawowych, u których wyniki badań dodatkowych wskazywały na obecność choroby niedokrwiennej serca, a aż u 144 (42,4%) rozpoznano przebyty zawał mięśnia serca. Mnogość metod pomiaru, różnorodność tomografów, na których wykonywane są badania, modyfikacje protokołów narzucone przez producentów sprzętu i różne progi detekcji zwapnień utrudniają porównywanie wyników. Do czasu opracowania wytycznych określających wymogi sprzętowe oraz ujednolicających protokołów badania, nie można arbitralnie określić wartości wskaźnika uwapnienia, która kwalifikuje pacjentów do grupy z prawdopodobieństwem obecności i braku zwężeń.

Niewątpliwie czynnikiem determinującym wartość punktu krytycznego jest wiek pacjentów uczestniczących w badaniach, ale także obecność czynników ryzyka miażdżycy i fakt czy badaniu poddano pacjentów objawowych czy bezobjawowych.

Przeprowadzono także ocenę zależności pomiędzy rozkładem zwapnień w poszczególnych tętnicach a występowaniem zwężeń w badanych tętnicach. W tym celu wyznaczono punkty krytyczne dla poszczególnych tętnic wieńcowych i oceniono ich przydatność w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężenia w objętej zwapnieniem tętnicy. W stosunku do wyznaczonego punktu krytycznego CS Total, punkty krytyczne dla poszczególnych tętnic charakteryzują się niższą wartością predykcji dodatniej, wynoszącą odpowiednio dla pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM)-11,6 %, dla

gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD)- 60,2%, dla gałęzi okalającej (CX)- 54,6%, dla prawej tętnicy wieńcowej (RCA)- 62,3%, a zatem mają one ograniczoną przydatność w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w odpowiadających im tętnicach. Bormann i wsp., Budoff i wsp., Wexler i wsp., Guerci i wsp. w swoich pracach także wykazali, że lokalizacja zwapnień nie wskazuje na obecność zwężeń w tych konkretnych miejscach anatomicznych (75,76,47,77). Baumgart i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie 57 pacjentów u których wykonywano EBCT, koronarografię oraz ICUS zaobserwowali że większość zwężeń w obszarze prawej tętnicy wieńcowej oraz gałęzi międzykomorowej przedniej była uwapniona, podczas gdy w obszarze gałęzi okalającej w miejscach zwężeń nie stwierdzano zwapnień (78). Ta praca ale także prace innych autorów wykazały, że zwapnienia częściej są obserwowane w proksymalnych odcinkach gałęzi międzykomorowej przedniej i gałęzi okalającej, ich ilość dystalnie ulega zmniejszeniu w tych tętnicach, podczas gdy w zakresie prawej tętnicy wieńcowej zwapnienia są rozłożone bardziej równomiernie i lokalizują się zarówno w odcinku proksymalnym, środkowym jak i dystalnym (79,80,81,82).

Przedmiotem analizy w przedstawionej pracy była także ocena przydatności oznaczania wskaźnika uwapnienia w celu wykluczenia pacjentów z obecnością istotnych zwężeń.

W badanym materiale stwierdzono bardzo wysoką wartość predykcyjną negatywną dla całkowitego wskaźnika uwapnienia równego 0 wynoszącą dla całej grupy 93,5% a dla populacji kobiet 100%. U żadnej kobiety z CS =0 nie stwierdzono występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wyniki uzyskane w przedstawionym opracowaniu są zbliżone do wyników badań innych autorów. W pracy Agatstona i wsp. przeprowadzonym w grupie 584 pacjentów negatywna wartość predykcyjna dla CS Total=0 wynosiła 98% (71). W badaniu Stanforda i wsp. w grupie 150 pacjentów tylko u 1 chorego ze wskaźnikiem równym 0, stwierdzono występowanie istotnych zwężeń (83). W opracowaniu Haberl i wsp. w grupie 1764 pacjentów u 14% nie stwierdzono występowania zwapnień (CS Total=0), w tej grupie prawdopodobieństwo występowania zwężeń wynosiło < 1% (73). W praktyce oznacza to, że pacjent z niecharakterystycznymi dolegliwościami i niejednoznacznymi wynikami testów

diagnostycznych w kierunku choroby wieńcowej, u którego wskaźnik uwapnienia jest równy 0 ma bardzo małe prawdopodobieństwo obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (74,84,85,86,87,88). Te wyniki badań wskazują na przydatność oceny wskaźnika uwapnienia w badaniach przesiewowych celem wyodrębnienia grupy chorych mniej zagrożonych, a także w ocenie wskazań do koronarografii u pacjentów wątpliwych.

Celem dokonania oceny wpływu badanych czynników na występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Najwyższy iloraz szans (OR) a zatem największy wpływ na wystąpienie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w badanej grupie miał całkowity wskaźnik uwapnienia CS Total ≥ 56 odpowiadający wyznaczonemu punktowi krytycznemu, OR-13,435. Tzw. klasyczne czynniki ryzyka: wiek, obciążający wywiad rodzinny, cukrzyca, zaburzenia lipidowe charakteryzowały się niższym ilorazem szans, wynoszącym odpowiednio-1,011, 1,875, 1,681, 1,658. Nadciśnienie w badanej grupie nie spełniło kryterium „wejścia” do modelu OR<1.

Schmermund w swoim opracowaniu porównywał wydolność diagnostyczną CS oraz scyntygrafii perfuzyjnej i czynników ryzyka w określaniu stopnia zaawansowania choroby wieńcowej. Przebadano 308 pacjentów z podejrzeniem CAD, których kierowano do koronarografii. Wyznaczono grupę pacjentów ze zwężeniami >20% i >50% światła naczyń. Stosując model wieloczynnikowej liniowej regresji autorzy wykazali, że całkowity wskaźnik uwapnienia był lepszym niezależnym predyktorem występowania zwężeń niż SPECT czy czynniki ryzyka takie jak wiek, płeć męska czy wskaźnik: całkowity cholesterol/HDL (89). W analizie Guerci i wsp. dla występowania zwężeń najwyższy iloraz szans stwierdzono dla wskaźnika uwapnienia OR -34,12 w dalszej kolejności dla wskaźnika: całkowity cholesterol/HDL, wieku, cukrzycy, płci (77). W pracy Chen i wsp. przeprowadzonej w populacji chińskiej wskaźnik uwapnienia CS >5 wykazywał bardzo wysoki 120,7 iloraz szans na wystąpienie zmian w tętnicach wieńcowych w badaniu koronarograficznym (90). Budoff i wsp. wykazali, że najsilniejszym predyktorem występowania zwężeń były płeć męska, wskaźnik uwapnienia i liczba naczyń objęta zwapnieniami (76).

Zgodnie z teorią Rumbergera (30) zwapnienia stanowią około 20% objętości zmian miażdżycowych, a ściana tętnicy objętej miażdżycą jest mozaiką blaszek o różnym stopniu rozwoju. A zatem im więcej zwapnień tym więcej także blaszek nieuwapnionych, tym większe zaawansowanie procesu miażdżycowego, tym samym większe prawdopodobieństwo występowania zwężeń. Zwapnienia wizualizują zmiany miażdżycowe, podczas gdy obecność danego czynnika ryzyka predysponuje do rozwoju, ale nie stanowi dowodu obecności blaszek miażdżycowych w ścianie naczynia.

Wskaźnik uwapnienia u chorych z przeżytym zawałem mięśnia serca.

Pomimo postępu technologicznego w diagnostyce choroby wieńcowej aż u około 50% pacjentów zawał jest pierwszą manifestacją choroby wieńcowej, co wskazuje, że metody diagnostyczne stosowane w celu wykrycia chorych o zwiększonym ryzyku ostrego zespołu wieńcowego są niewystarczające. W badaniu PRISM-PLUS przeprowadzonym w grupie 1491 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym UA/NSTEMI w koronarografii uwidoczniono istotne zwężenia u 90% pacjentów (91). W badaniu PAMI- w grupie pacjentów leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową w zawałe mięśnia serca, odsetek chorych, u których nie stwierdzono istotnych zwężeń, wynosił 1,5% (92). Inni autorzy wskazują, że zaledwie u 5% chorych koronarografia w świeżym zawałe mięśnia serca nie wykazuje obecności zmian istotnych (93). Jako przyczynę zawału u chorych z prawidłową koronarografią przyjmuje się wystąpienie skurczu tętnicy wieńcowej lub zaburzenia układu krzepnięcia (94). Chorzy z prawidłową koronarografią są grupą najmniej zagrożoną niekorzystnym przebiegiem choroby wieńcowej. Natomiast chorzy ze zmianami zaawansowanymi są grupą pacjentów najbardziej zagrożoną. Jak wykazał rejestr badania SHOCK wśród chorych ze wstrząsem kardiogenym w przebiegu świeżego zawału mięśnia serca, zaawansowane zmiany występowały znacznie częściej, niż u pozostałych chorych z zawałem. U 15,5% rozpoznawano chorobę jednonaczyniową w tym u 5,6 % zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, u 23,9% stwierdzano chorobę dwunaczyniową, u 53,4% trójnaczyniową, zmiany w pomostach występowały u 7,8% chorych. Także śmiertelność wewnątrzszpitalna w przypadku zmian wielonaczyniowych była

istotnie wyższa i wynosiła 50%, podczas gdy w grupie pacjentów z chorobą 1-naczyniową i bez zmian istotnych wynosiła 35% (95).

W badanej grupie 340 pacjentów u 144 (42,4%) chorych na podstawie wywiadu stwierdzono przebyty zawał mięśnia serca. W koronarografii u 10 osób (6,94%) z wywiadem przebytego zawału, nie uwidoczniło istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. U 9 (6,25%) z nich uwidoczniło zmiany 30-40%, określone jako nieistotne.

Przeprowadzone porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia w grupie pacjentów z przebytym i bez przebytego zawału mięśnia serca wykazało, że w grupie pacjentów z wywiadem przebytego zawału, średnie wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych, były istotnie wyższe. Istotnie częściej w tej grupie stwierdzano wartości CS Total powyżej wyznaczonego punktu krytycznego. Podobne obserwacje można znaleźć w pracach innych autorów (96,97,98,99,100,101,102,103,104,105).

Arad i wsp. obserwując 1132 pacjentów przez okres 3,6 roku wykazał, że dla incydentu wieńcowego iloraz szans w grupie pacjentów z $CS > 80$ wynosił 14,3, a w grupie z $CS > 600$ wynosił 20,2 (50). Raggi i wsp. prowadząc prospektywne badanie 632 pacjentów zaobserwował porównując pacjentów z zawałem i bez zawału, że aczkolwiek wartości CS w grupie pacjentów z zawałem są wyższe to ostre zespoły wieńcowe występują w grupie pacjentów z umiarkowanymi i wysokimi, a nie zawsze najwyższymi wartościami CS. Uważa on, że nie bezwzględna wartość CS jest czynnikiem ryzyka zawału ale percentyl do której zakwalifikuje się daną wartość po uwzględnieniu dla danego pacjenta jego wieku i płci (52).

Nie ustaje wśród autorów dyskusja czy ilość zwapnień w naczyniach odzwierciedla aktywność procesu zapalnego czy aktywność procesu naprawy uszkodzonej ściany naczynia (52). W cytowanej we wstępie pracy Taylora tzw. histologiczny wskaźnik uwapnienia był najwyższy w blaszce pękniętej, ale najniższy w blaszce owrzodzonej (33). Podobne obserwacje poczynili Farb i wsp., Burke i wsp. (32,106). Ale są też obserwacje innych badaczy, którzy zaobserwowali, że blaszki pęknięte były mniej uwapnione niż blaszki stabilne (107,108,109,110). Obserwacje wszystkich autorów wskazują, że CS bardzo dobrze identyfikuje grupę pacjentów zagrożonych ostrym zespołem wieńcowym ale nie identyfikuje „culprit lesion” zmiany odpowiedzialnej za jego wystąpienie.

Ocena wpływu czynników ryzyka na stopień uwapnienia tętnic wieńcowych.

Czynniki ryzyka miażdżycy predysponują do uszkodzenia śródbłónka, a tym samym inicjują proces miażdżycowy. Obowiązujące skale ryzyka opierają się na ocenie klasycznych czynników. W żadnej ze skal nie uwzględnia się oceny obecności już wykształconych zmian miażdżycowych. Istnieją niejednolite opinie na temat porównania dotychczasowych skal ryzyka np. Framingham czy PROCAM i oceny ryzyka z zastosowaniem wskaźnika uwapnienia (111,112,113,114). Raggi i wsp. wykazali, że przy wartości wskaźnika uwapnienia > 100 , roczna częstość incydentów wieńcowych wynosiła $>4\%$, niezależnie od obecności klasycznych czynników ryzyka (52). Dlatego część autorów postuluje włączenie wskaźnika uwapnienia do skal ryzyka. Grundy zaproponował żeby zmodyfikować wpływ wieku na ogólną ocenę ryzyka w skali Framingham, uwzględniając wartość wskaźnika uwapnienia (115,116).

W badanej grupie przeanalizowano wpływ czynników ryzyka, na wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych. Przedmiotem analizy były: wiek, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca, otyłość, uzależnienie od nikotyny, obciążający wywiad rodzinny. Wyższe średnie wartości wskaźnika uwapnienia obserwowano w wyższych przedziałach wiekowych, przy czym różnice między wszystkimi grupami były istotne statystycznie, za wyjątkiem różnicy między przedziałami 51-60 i 61-70 rż, gdzie średnie wartości wynosiły odpowiednio $225,2 \pm 517,2$ i $258 \pm 347,7$. W tych dwóch porównywalnych pod względem liczby pacjentów przedziałach, obserwuje się zmieniającą się proporcję w liczebności między kobietami i mężczyznami. W grupie wiekowej 51-60 rż obserwowano wyraźną przewagę liczby mężczyzn - 72,4%, podczas gdy kobiety stanowiły 27,6%. W grupie wiekowej 61-70 rż, odsetek kobiet wzrósł do 40,5% i odpowiednio mężczyzn zmalał do 59,5%. W całej populacji badanej średni wiek kobiet był wyższy i wynosił $61,8 \pm 9,2$, odpowiednio w grupie mężczyzn $58,6 \pm 6,1$ lat, podczas gdy średni wskaźnik uwapnienia w grupie kobiet był niższy i wynosił $171,5 \pm 439,3$, w grupie mężczyzn $323,9 \pm 672,9$. Wzrost odsetka kobiet w przedziale wieku 61-70

lat, u których średni wskaźnik uwapnienia jest niższy, wpłynął na wartość średniego CS w całej tej grupie .

W badanej grupie najmłodszy pacjent miał 34 lata a najstarszy 81 lat. Nie ustalono granicy wiekowej, powyżej której oznaczenie CS ma przydatność diagnostyczną. W większości publikacji autorzy opisywali grupy pacjentów po 40 roku życia (117,118,119). Prace przeprowadzone w grupie młodych pacjentów to CARDIA (Coronary Risk Development In Young Adults) –badanie w którym w grupie 128 pacjentów w wieku 28 do 40 lat, wykazano obecność zwapnień w populacji afroamerykanów u 52% mężczyzn i 30% kobiet, oraz w populacji rasy białej u 48% mężczyzn i 32% kobiet (120). Inne badanie to Muscatine Study, w którym badano rozległość zwapnień w grupie 197 mężczyzn i 187 kobiet w wieku 15 – 33 lat. Zwapnienia w tej grupie stwierdzono u 31% mężczyzn i 10% kobiet (121).

W prezentowanym materiale analiza zależności pomiędzy kolejnymi czynnikami ryzyka a CS, wykazała występowanie wyższych średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia w grupach pacjentów, u których badany czynnik ryzyka występował. Różnica średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia, pomiędzy grupami z obecnym i bez obecnego czynnika ryzyka we wszystkich analizach była istotna statystycznie. Także we wszystkich porównaniach, znamienne częściej stwierdzono występowanie badanego czynnika ryzyka u pacjentów, z wartościami całkowitego wskaźnika uwapnienia powyżej wyznaczonego punktu krytycznego ($CS\ Total \geq 56$) .

Spośród wszystkich analizowanych czynników ryzyka, największy wpływ odpowiadający obliczonemu najwyższemu ilorazowi szans na wystąpienie wyznaczonego punktu krytycznego CS Total miały ; cukrzyca, otyłość oraz wiek i palenie papierosów. W dalszej kolejności zaburzenia lipidowe, obciążający wywiad rodzinny, nadciśnienie tętnicze.

Wpływ czynników ryzyka na wapnienie tętnic wieńcowych, jest wciąż przedmiotem badań. Schmermund i wsp. w pracy przeprowadzonej w grupie 211 pacjentów w wieku 26-79 lat, w której analizowano wpływ czynników ryzyka na występowanie zwapnień i występowanie zwężeń w tętnicach wieńcowych zaobserwował, że: wiek, płeć męska, chol całkow./HDL, fibrynogen miały wpływ na występowanie zwapnień i występowanie istotnych zmian w tętnicach wieńcowych. Nadciśnienie miało mniejszy wpływ zarówno na występowanie

zwapnień jak i występowanie zwężeń. Palenie papierosów wpływało na zaawansowanie choroby wieńcowej, ale nie wykazano wpływu palenia papierosów na występowanie zwapnień w tętnicach wieńcowych (122). Wcześniejsze badanie przeprowadzone przez Wong i wsp. w grupie asymptomatycznych 675 mężczyzn i 190 kobiet wykazało, że: wiek, płeć męska, nadciśnienie, cukrzyca, hypercholesterolemia i otyłość były niezależnymi czynnikami wapnienia tętnic wieńcowych. Wartość wskaźnika uwapnienia wzrastała wraz z wiekiem i liczbą obecnych czynników ryzyka, aczkolwiek w przedziale wiekowym >60 roku życia zwapnienia były niezależne od obecności czynników ryzyka (123). W pracy Wagenknecht i wsp. w grupie 122 pacjentów (w średnim wieku 60 lat) z cukrzycą typu 2, zwapnienia wykryto u 80% chorych. Korelowały one z płcią męską ($p=0.003$), obniżonym poziomem HDL ($p=0.02$) i paleniem papierosów ($p=0.03$) (124). W cytowanym powyżej Muscatine Study czynniki ryzyka w grupie młodych dorosłych, które wpływały na wystąpienie zwapnień to waga, BMI, grubość tkanki podskórnej, ciśnienie tętnicze, podwyższony poziom TG i niski HDL (121).

Wszystkie klasyczne czynniki ryzyka zarówno w materiale własnym jak i prezentowanych pracach wykazywały wpływ na występowanie zwapnień w tętnicach wieńcowych (105,125,126,127,128,129,130,131,132). Różnice w sile ich oddziaływania na proces wapnienia opisywane przez poszczególnych autorów, wynikają najprawdopodobniej z różnego rozkładu czynników ryzyka w poszczególnych badanych populacjach, ale także z faktu ich synergistycznego oddziaływania na ścianę naczyń, co potęguje rozwój miażdżycy.

Badania nad oceną zależności pomiędzy zaburzeniami lipidowymi a wskaźnikiem uwapnienia, znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej. Podejmuje się ocenę skuteczności leczenia hypolipemizującego poprzez analizę stopnia uwapnienia tętnic. Achenbach i wsp. prowadzili prospektywną obserwację w grupie 66 bezobjawowych pacjentów z wyjściowym poziomem LDL cholesterolu > 130 mg/dl, i wyjściowym wskaźnikiem uwapnienia oznaczanym CS > 20. Kolejne oznaczenie CS wykonano po upływie 12-14 miesięcy. Następnie pacjentom wdrożono terapię hypolipemizującą wówczas stosowaną ceriwestatyną. Zaobserwowano, że przyrost poziomu zwapnień w okresie terapii hypolipemizującej był istotnie mniejszy niż w okresie bez leczenia, $p=0,01$. W okresie leczenia zaobserwowano obniżenie poziomu

cholesterolu całkowitego o 23% obniżenie poziomu LDL cholesterolu o 35%, obniżenie poziomu TG o 17% i 1,7% wzrost HDL. U 7 pacjentów zaobserwowano zmniejszenie wielkości zwapnień w okresie bez leczenia, a u 24 w okresie leczenia (133). Aczkolwiek mechanizm prowadzący do zmniejszania się zwapnień w czasie terapii hypolipemizującej nie jest dokładnie poznany i nie można wykluczyć wpływu także innych preparatów na zmniejszenie poziomu zwapnień np. antagonistów wapnia to być może w przyszłości CS stanie się badaniem, które obiektywizuje skuteczność terapii przeciwmiażdżycowej (134,135).

Ocena odrębności przebiegu choroby wieńcowej pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn.

Badania wykazują, że płeć męska jest czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, ale to właśnie u kobiet ryzyko zgonu i ponownej hospitalizacji w okresie pierwszego i sześciu miesięcy po pierwszym zawale mięśnia serca jest istotnie wyższe (136). Objawy choroby niedokrwiennej serca u kobiet występują później, dolegliwości częściej są nietypowe, a testy diagnostyczne jak np. elektrokardiograficzna próba wysiłkowa cechują się niższą czułością niż u mężczyzn. Poszukując odrębności w przebiegu choroby pomiędzy kobietami i mężczyznami, w badanej grupie dokonano analiz porównawczych. Średni wiek kobiet był wyższy i wynosił $61,8 \pm 9,2$ lat, odpowiednio w grupie mężczyzn $58,6 \pm 6,1$ lat. Wśród mężczyzn częściej obserwowano występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, stopień zaawansowania zmian miażdżycowych był wyższy. Częściej u mężczyzn stwierdzono występowanie odpowiednio choroby 1,2,3- naczyniowej. W grupie kobiet znamienne częściej koronarografia nie wykazała obecności istotnych zwężeń w tętnicach lub zmiany określono jako nieistotne. Prezentowane wyniki są zgodne z doniesieniami innych autorów. W pracy Bell i wsp., w której przeanalizowano historię choroby 22 795 pacjentów kierowanych do koronarografii z podejrzeniem choroby wieńcowej, obecność istotnych zwężeń, w co najmniej jednym naczyniu, stwierdzono u 52% kobiet i 76% mężczyzn. Pomimo większego nasilenia dolegliwości wśród kobiet zaawansowanie zmian miażdżycowych w grupie mężczyzn było większe (137). Uważa się, że w grupie

kobiet częściej dolegliwości mogą być spowodowane skurczem naczyń lub zaburzeniami mikrokrążenia wieńcowego obserwowanego w tzw. kardiologicznym zespole X. W grupie badanych mężczyzn istotnie częściej stwierdzono przebyty zawał mięśnia serca. Częstość zawału serca u kobiet wzrasta wraz z wiekiem, po osiągnięciu 70-80 lat częstość ta jest zbliżona u obu płci (138).

Spośród czynników ryzyka jedynymi różnicującymi grupę kobiet i mężczyzn w prezentowanej analizie, okazały się być: palenie papierosów- mężczyźni częściej zgłaszali uzależnienie od nikotyny, oraz otyłość także częściej obserwowana w badanej grupie u mężczyzn. Pozostałe czynniki ryzyka jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej czy obciążający wywiad rodzinny występowały podobnie często w obu grupach. W badaniu Hoff i wsp. przeprowadzonym wśród 30908 pacjentów w wieku od 30 do 90 roku życia występowanie wszystkich badanych czynników ryzyka takich jak palenie papierosów, hypercholesterolemia, cukrzyca zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn było znamienne częstsze w grupie z większymi zwapnieniami (139).

Analizując stopień uwapnienia tętnic wieńcowych, średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia była w grupie kobiet istotnie niższa $171,5 \pm 439,3$ odpowiednio w grupie mężczyzn $323,9 \pm 672,9$. Wyznaczony punkt krytyczny dla występowania zwężeń w grupie kobiet był niższy i wynosił $CS\ Total \geq 48,7$, odpowiednio dla mężczyzn tak jak w całej badanej grupie wynosił $CS\ Total \geq 56$. W odniesieniu do wyznaczonego dla całej badanej grupy punktu krytycznego $CS\ Total \geq 56$ liczba pacjentów z wartościami wskaźnika uwapnienia powyżej wyznaczonego punktu krytycznego była istotnie wyższa w grupie mężczyzn. Pomimo że w grupie kobiet średnia wieku była wyższa to stopień uwapnienia tętnic w grupie badanych kobiet był niższy. Częściej wśród kobiet nie stwierdzono zwapnień w tętnicach wieńcowych ($CS\ Total=0$) u 44 (37,2%) odpowiednio w grupie mężczyzn u 48 (21,6%). Wartość predykcyjna negatywna dla $CS=0$ w wykluczaniu istotnych zwężeń w grupie kobiet była wyższa i wynosiła 100%, natomiast w grupie mężczyzn wynosiła 93,5%. W badaniu Janowitz i wsp. przeprowadzonym w grupie 1396 mężczyzn i 502 kobiet autorzy wykazali, że rozkład zwapnień u mężczyzn w wieku 40-69 lat jest zbliżony do rozkładu zwapnień u kobiet w wieku 50-79 lat (140). Podobne

obserwacje poczynili inni autorzy (141,142). W pracy opublikowanej przez Budoff i wsp. w grupie 1120 pacjentów 387 kobiet i 733 mężczyzn, nie znaleziono istotnych różnic w czułości w wykrywaniu istotnych zwężeń, która wynosiła 96% w grupie zarówno kobiet i mężczyzn. Jednakże w grupie kobiet występowała istotnie wyższa swoistość 57% vs 46% $p=0.01$ (143). Zwapnienia tętnic występowały 14,4 lata później u kobiet w stosunku do mężczyzn. Negatywna wartość predykcyjna dla CS=0, wynosiła 96% w grupie kobiet. Późniejsze występowanie zwapnień tętnic u kobiet koreluje z opóźnieniem w progresji zmian miażdżycowych która ujawnia się w okresie pomenopauzalnym. Niektórzy autorzy także sugerują, że blaszki miażdżycowe u kobiet są bardziej bogatokomórkowe i zawierają mniej elementów twardych (tkanki włóknistej i zwapnień) (144).

Ograniczenia metody oznaczania wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych z zastosowaniem MSCT.

Niektórzy autorzy uważają, że spiralna tomografia komputerowa ma niższą czułość w wykrywaniu zwapnień niż EBCT (145,146). Inni wskazują, że wyniki uzyskiwane z zastosowaniem obu typów aparatury są zbliżone (147). Postęp technologiczny, a w związku z tym różnorodność wprowadzanych na rynek tomografów utrudnia porównywanie wyników. Natomiast upowszechnienie i łatwiejszy dostęp do aparatury zapewne w niedalekiej przyszłości doprowadzi do obniżenia kosztów badania. Ograniczeniem metody jest duża liczba artefaktów występujących przy przyspieszonej akcji serca tj. > 80 uderzeń na minutę, a także przy wszelkiego rodzaju zaburzeniach rytmu serca np. migotaniu przedsionków, licznej ekstrasystolii nadkomorowej i komorowej. Przyczyną artefaktów mogą być też ruchy ciała i ruchy oddechowe (148,149,150). Postuluje się konieczność wprowadzenia ujednoliconych protokołów badania. W części ośrodków oznacza się wskaźnik uwapnienia, w innych masę lub wskaźnik objętości zwapnień (55,152). Toczy się także dyskusja czy utrzymać próg detekcji zwapnień wynoszący 130 HU czy jak sugerują niektórzy autorzy obniżyć go do 120 a być może do 90 HU (153).

Oczekuje się, że prowadzone obecnie badania określą przydatność kliniczną CS (56,57,58).

WNIOSKI

1. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych jest wartościowym parametrem w ocenie prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia wzrasta wraz z liczbą zwężonych tętnic wieńcowych.
2. Punkt odcięcia całkowitego wskaźnika uwapnienia (CS Total) dla występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w całej badanej grupie wynosił ≥ 56 . Czulość w wykrywaniu istotnych zwężeń dla wyznaczonego w całej grupie punktu odcięcia ($CS\ Total \geq 56$) wynosiła 85,7% swoistość 85,3% dodatnia wartość predykcyjna 86,4%.
3. Brak zwapnień w tętnicach wieńcowych ($CS=0$) z wysokim (93,5%) prawdopodobieństwem, wyklucza obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.
4. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych jest zależny od płci. Proces wapnienia tętnic wieńcowych jest bardziej nasilony u mężczyzn niż u kobiet w każdej grupie wiekowej, co koreluje z opóźnieniem progresji zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym.
5. Całkowity wskaźnik uwapnienia ($CS\ Total \geq 56$), wiek, obciążający wywiad rodzinny, cukrzyca i zaburzenia lipidowe były czynnikami wpływającymi na występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.
6. Obecność czynników ryzyka: otyłości, wieku, palenia papierosów a także cukrzycy, nadciśnienia i obciążającego wywiadu rodzinnego wpływa na nasilenie procesu uwapnienia tętnic wieńcowych.

STRESZCZENIE

Wstęp:

Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych. Zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego gwałtownie wzrasta z wiekiem. Proces starzenia się społeczeństwa powoduje, że zwiększa się liczba pacjentów wymagających diagnostyki i leczenia chorób będących konsekwencją miażdżycy. Skłania to badaczy do poszukiwania coraz to nowych metod umożliwiających wyodrębnienie grupy pacjentów wymagających wdrożenia działań profilaktycznych, poszerzenia diagnostyki, zastosowania odpowiedniej terapii.

Czynniki ryzyka predysponują do uszkodzenia funkcji śródbłonna, co inicjuje proces miażdżycowy, którego jednym z etapów jest mineralizacja polegająca na odkładaniu się w ścianie naczynia hydroksypatytu wapnia. Ściana tętnicy objętej procesem miażdżycowym składa się zazwyczaj z blaszek o różnym stopniu rozwoju, a więc i uwapnienia. Jak wykazały dotychczas przeprowadzone badania obecność zwapnień w blaszkach miażdżycowych tętnic nie przesądza o istnieniu hemodynamicznie istotnego zwężenia, ilość zwapnień jest jednak pośrednio wykładnikiem długości trwania i intensywności procesów miażdżycowych. Im więcej zwapnień w tętnicach tym, zatem większa szansa na istnienie zwężeń istotnie ograniczających przepływ w naczyniu.

Wprowadzenie w latach osiemdziesiątych do praktyki klinicznej tomografów EBCT, charakteryzujących się bardzo dobrą rozdzielczością czasową i przestrzenną, a w związku z tym krótkim czasem akwizycji obrazu spowodowało, że stały się one przedmiotem zainteresowania w aspekcie możliwości obrazowania struktur serca. Dla określenia ilościowego zwapnień oraz możliwości porównywania wyników badań u różnych chorych opracowano wskaźnik uwapnienia naczyń wieńcowych - Coronary Calcium Score, Cardiac Score (CS). Agatston zaproponował zdefiniowanie zmiany określanej jako zwapnienie, gdy jej współczynnik pochłaniania promieniowania - „gęstość „był

większy niż 130 HU. Stworzył także skalę służącą do interpretacji klinicznej wartości CS, która została następnie zmodyfikowana przez badaczy Mayo Clinic. W zależności od wartości wskaźnika uwapnienia autorzy określają prawdopodobieństwo występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz proponują wdrożenie działań prewencyjnych lub poszerzenie diagnostyki choroby wieńcowej.

Postęp technologiczny spowodował, że w ostatnich kilku latach znacznie unowocześniono spiralne tomografy komputerowe (Multislice Spiral Computed Tomography-MSCT) i przystosowano dla nich oprogramowanie CS. Z uwagi na fakt, iż jest to jedyna nieinwazyjna metoda wizualizacji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych także w okresie bezobjawowym, toczą się liczne wielokierunkowe badania mające na celu określenie przydatności CS w algorytmie diagnostycznym choroby wieńcowej.

W prezentowanej pracy podjęto badania mające na celu ocenę przydatności CS oznaczanego z zastosowaniem MSCT w codziennej praktyce klinicznej u chorych z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca.

Celem pracy była: ocena przydatności wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych oznaczanego przy użyciu MSCT w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych; określenie zależności pomiędzy wartością całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych a wybranymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca - nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, otyłością, paleniem papierosów, obciążającym wywiadem rodzinnym, wiekiem i płcią; ocena odrębności przebiegu choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn i kobiet z uwzględnieniem wskaźnika uwapnienia.

Materiał i metodyka:

Badaniami objęto 340 kolejnych chorych 222 mężczyzn i 118 kobiet w wieku średnio $59,7 \pm 9,38$ lat (34-81 lat) z objawami choroby niedokrwiennej serca, skierowanych do oceny wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych z Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie gdzie byli hospitalizowani celem wykonania koronarografii. U wszystkich chorych przeprowadzono ocenę kliniczną zaawansowania choroby wieńcowej według klasyfikacji CCS, w wywiadzie uwzględniono dotychczasowy czas trwania choroby i przebyty zawał

serca, a także przeanalizowano występowanie czynników ryzyka miażdżycy: wieku, płci, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy, otyłości, obciążającego wywiadu rodzinnego, palenia papierosów. Wszyscy chorzy zostali poddani angiografii tętnic wieńcowych. W koronarografii za istotne przyjęto zwężenie redukujące $\geq 50\%$ światła naczynia, zlokalizowane w głównych odgałęzieniach tętnic wieńcowych.

Tomografię komputerową przeprowadzono z zastosowaniem wielorzędowego, wielowarstwowego spiralnego tomografu komputerowego Somatom Plus 4 Volume Zoom firmy Siemens. Przedmiotem analizy w prezentowanej pracy była wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych (CS Total) oraz wskaźników uwapnienia poszczególnych tętnic wieńcowych (CS LM; CS LAD; CS CX; CS RCA).

Wyniki analizowano w całej grupie oraz w grupie kobiet i mężczyzn odrębnie, a następnie porównano grupy między sobą. W analizie statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne. Normalność rozkładu badano testem Shapiro-Wilka. Zastosowano testy: Manna-Whitneya, Kruskal-Wallisa, Tukeya. Wyznaczono punkty odcięcia calcium score -CS (cut-off) dla wystąpienia zwężeń istotnych metodą krzywej ROC, obliczając jednocześnie czułość, swoistość oraz wartości predykcji dla wyznaczonych tą metodą punktów. Przeprowadzono wielowymiarową ocenę modelu ryzyka wystąpienia istotnych zwężeń oraz modelu ryzyka wystąpienia podwyższonych wartości CS obliczając metodą Peto ilorazy szans (OR) dla czynników w obrębie modelu. Przeprowadzono również analizę zależności pomiędzy wybranymi czynnikami ryzyka a wartościami CS w modelach pojedynczych: współczynnik korelacji r Pearsona oraz test niezależności χ^2 . W modelach wielowymiarowych – analizę regresji logistycznej. Weryfikację hipotez statystycznych przeprowadzono na poziomie istotności $p \leq 0,05$.

Wyniki:

W badanej grupie 340 pacjentów średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total wynosiła $271,1 \pm 605,9$. U 92 pacjentów całkowity wskaźnik uwapnienia był równy 0, u 248 stwierdzono wartości powyżej 0. W koronarografii u 162 (47,6%) badanych nie stwierdzono obecności istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Spośród chorych ze zwężeniami istotnymi- 178 u 67 (37,6%) rozpoznano chorobę 1-naczyniową,

u 48 (27%) 2-naczyniową, u 63 (35,4%) 3-naczyniową. Średnia wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia wzrastała wraz ze wzrostem zaawansowania choroby wieńcowej, przy czym różnice pomiędzy średnimi wartościami CS Total w grupach pacjentów bez istotnych zwężeń oraz odpowiednio z chorobą 1,2,3 - naczyniową były istotne statystycznie $p < 0,001$. Wyznaczony punkt krytyczny całkowitego wskaźnika uwapnienia dla występowania istotnych zwężeń w całej badanej grupie wynosił: $CS\ Total \geq 56$. Czułość punktu krytycznego $CS\ Total \geq 56$ w określaniu prawdopodobieństwa występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, wynosiła 85,7%, swoistość 85,3%. U 86,3% pacjentów z wartościami $CS\ Total \geq 56$ stwierdzono występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (wartość predykcji dodatniej). Wyznaczone dla poszczególnych tętnic punkty krytyczne charakteryzowały się niższą wartością predykcji dodatniej, a zatem mają one ograniczoną przydatność w określaniu prawdopodobieństwa występowania zwężeń w odpowiadających im tętnicach.

Oceniono także wydolność diagnostyczną całkowitego wskaźnika uwapnienia $CS\ Total=0$ w wykluczaniu występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Prawdopodobieństwo braku istotnych zmian w tętnicach (wartość predykcji ujemna) wynosiło 93,5% w całej badanej grupie, w grupie kobiet wynosiło 100%.

Porównano grupy pacjentów z przebyłym i bez przebytego zawału serca. W grupie pacjentów z wywiadem przebytego zawału, wartości CS Total, były istotnie wyższe ($p=0,001$). Porównując średnie wartości CS Total w przedziałach wiekowych wykazano, że w wyższych przedziałach wiekowych były one znamienne wyższe $p<0,001$.

W przeprowadzonej analizie zależności pomiędzy czynnikami ryzyka a wartościami całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total, wyższe średnie wartości CS Total obserwowano w grupach pacjentów, u których badany czynnik ryzyka występował. Różnica średnich wartości CS Total, pomiędzy grupami z obecnym i bez obecnego czynnika ryzyka we wszystkich przedstawionych analizach była istotna statystycznie.

W analizie regresji wykazano, że najwyższy iloraz szans (OR), a zatem największy wpływ na wystąpienie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w badanej grupie miał całkowity wskaźnik uwapnienia CS Total.

Spośród wszystkich analizowanych w omawianym materiale danych, największy wpływ (najwyższy OR) na wystąpienie wyznaczonego punktu krytycznego CS Total miały: obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, cukrzyca, otyłość, przebyty zawał mięśnia serca oraz wiek i palenie papierosów. W dalszej kolejności zaburzenia lipidowe, obciążający wywiad rodzinny, nadciśnienie tętnicze.

Poszukując odrębności w przebiegu choroby pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn przeprowadzono analizy porównawcze. W badanej grupie u mężczyzn częściej obserwowano występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, angiograficznie określony stopień zaawansowania choroby wieńcowej był w grupie mężczyzn wyższy. Częściej u mężczyzn stwierdzono występowanie odpowiednio choroby 1,2,3- naczyniowej. W grupie kobiet znamienne częściej koronarografia nie wykazała obecności istotnych zwężeń w tętnicach. W grupie mężczyzn istotnie częściej stwierdzono przebyty zawał mięśnia serca. Spośród czynników ryzyka jedynymi różnicującymi grupę okazały się być: palenie papierosów- mężczyźni częściej zgłaszali uzależnienie od nikotyny oraz otyłość, także częściej obserwowana w grupie mężczyzn. Analizując stopień uwapnienia tętnic wieńcowych, średnia wartość CS Total była w grupie kobiet niższa, różnica między grupami była istotna statystycznie $p < 0,001$. W odniesieniu do wyznaczonego punktu krytycznego liczba pacjentów z wartościami CS Total powyżej wyznaczonego dla całej grupy punktu krytycznego była znamienne wyższa w grupie mężczyzn.

Wnioski:

Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych jest wartościowym parametrem w ocenie prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wartość całkowitego wskaźnika uwapnienia wzrasta wraz z liczbą zwężonych tętnic wieńcowych. Punkt odcięcia całkowitego wskaźnika uwapnienia (CS Total) dla występowania istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w całej badanej grupie wynosił ≥ 56 . Czulość w wykrywaniu istotnych zwężeń dla wyznaczonego w całej grupie punktu odcięcia ($CS\ Total \geq 56$) wynosiła 85,7% swoistość 85,3% dodatnia wartość predykcyjna 86,4%. Brak zwapnień w tętnicach wieńcowych ($CS=0$) z wysokim (93,5%) prawdopodobieństwem, wyklucza obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych jest zależny od płci. Proces wapnienia tętnic

wieńcowych jest bardziej nasilony u mężczyzn niż u kobiet w każdej grupie wiekowej, co koreluje z opóźnieniem progresji zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym.

Całkowity wskaźnik uwapnienia (CS Total $\geq$ 56), wiek, obciążający wywiad rodzinny, cukrzyca i zaburzenia lipidowe były czynnikami wpływającymi na występowanie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Obecność czynników ryzyka: otyłości, wieku, palenia papierosów a także cukrzycy, nadciśnienia i obciążającego wywiadu rodzinnego wpływa na nasilenie procesu uwapnienia tętnic wieńcowych.

SUMMARY

Introduction:

Coronary artery disease is the leading cause of mortality in the developed countries. Cardiovascular morbidity rises sharply with age. Ageing of the society increases the number of patients requiring diagnosis and treatment of atherosclerosis-induced diseases. This situation prompts search for novel tools to identify those subjects who require implementation of preventive measures, comprehensive diagnostics and appropriate treatment.

Risk factors predispose to endothelial dysfunction, initiating the process of atherosclerosis with calcium hydroxyapatite deposition in the vascular wall. Atherosclerotic arterial wall usually contains plaques varying in composition and calcium content. Available evidence shows that the presence of calcium in atherosclerotic plaques is not a determinant of hemodynamically significant stenosis; however plaque burden is an indirect indicator of the duration and severity of atherosclerotic processes. The larger the plaque burden, the higher chances for significant stenoses limiting blood flow in the vessels.

Electron beam computerized tomography (EBCT) introduced into clinical practice in the 80s had a good temporal and spatial resolution, and shorter acquisition time, providing interesting possibilities of imaging cardiac structures. In order to quantify calcium and compare calcification in various patients a new score was established i.e. coronary artery calcium score (CS). Agatston defined the lesion as calcified if the attenuation ratio or density exceeded 130 HU. He also proposed a scale for clinical interpretation of CS, which was then modified by Mayo Clinic researchers. Based upon the value of CS the probability of significant coronary stenosis and cardiovascular risk are defined, and appropriate preventive measures or further diagnostics are proposed. Progress in technology resulted in improvement of spiral CT (multislice spiral computerized tomography – MSCT) and CS software. In view of the fact that it is the only noninvasive tool for visualization of coronary atherosclerosis even in

its asymptomatic stage, multidirectional studies are under way to define the usefulness of CS in the diagnostic algorithm for coronary patients.

The present study was undertaken to evaluate the usefulness of CS measured by MSCT in everyday clinical practice in patients with suspected coronary artery disease.

The purpose of the study was to evaluate the usefulness of calcium score measured by MSCT in predicting coronary stenosis; to establish the relationship between Total calcium score and coronary risk factors: arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, obesity, smoking, predisposing family history, age and sex; to identify individual differences in the course of coronary artery disease in men and women taking into account the value of Total calcium score.

Material and Methods:

The study population consisted of 340 consecutive patients, 222 men and 118 women, mean age $59,7 \pm 9,38$ years (range 34-81) with symptomatic coronary artery disease, referred for Calcium Scoring from the Department of Cardiovascular Disease, Institute of Cardiology Jagiellonian University Medical College in Krakow, where they were hospitalized to undergo coronary angiography. The patients were evaluated according to the Canadian Cardiovascular Society classification, also taking into account disease duration and prior myocardial infarction, the presence of atherosclerotic risk factors: age, sex, arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, predisposing family history and smoking. All patients underwent coronary angiography. Significant stenosis was defined as the narrowing of major coronary arteries reducing the lumen by $\geq 50\%$.

Multislice spiral CT was performed using a Somatom Plus 4 Volume Zoom scanner (Siemens). Total coronary calcium score (CS Total) and CS for the individual arteries (CS LM, CS LAD, CS CX, CS RCA) was calculated for the whole group and separately in men and women. Statistical analyses included nonparametric tests, Shapiro-Wilk test for normal distribution, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis and Tukey's tests. CS cut-off points for significant stenosis were defined using ROC analysis, and sensitivity, specificity and predictive values of these cut-off points were calculated. Multivariate analysis was performed to establish the risk of significant stenosis and elevated CS calculating odds ratio (OR) according to Peto. Relationships between risk factors and CS were also

studied using Pearson's correlation coefficient and χ^2 test for univariate models, and logistic regression analysis for multivariate models. A p level ≤ 0.05 was considered as significant.

Results:

In all the 340 patients, mean Total CS was 271.1 ± 605.9 . In 92 patients Total CS was 0, in 248 exceeding 0. On coronary angiography 162 (47.6%) patients did not have significant coronary stenoses. Of 178 patients with significant stenoses 67 (37.6%) had single-vessel disease, 48 (27%) double-vessel disease and 63 (35.4%) triple-vessel disease. Mean Total CS increased with the severity of coronary artery disease, with differences between patients with 1,2,3-vessel disease being significant ($p < 0.001$). The cut-off value of CS for significant stenosis in the whole group was ≥ 56 . The sensitivity of CS Total ≥ 56 was 85.7%, the specificity was 85.3%. Significant coronary stenoses were found in 86.3% of patients with CS Total ≥ 56 (positive predictive value). The cut-off points for individual coronary arteries had lower positive predictive values, i.e. limited usefulness in defining the probability of stenosis in these arteries.

The diagnostic value of CS Total = 0 to exclude significant coronary stenosis was also established. The negative predictive value was 93.5% for the whole group and 100% for women.

Patients with and without previous myocardial infarction were compared. CS Total was significantly higher in patients with previous myocardial infarction ($p = 0.001$). CS Total was also significantly higher with increasing age ($p < 0.001$). When the relationship between risk factors and CS Total was analyzed, mean CS Total was found to be higher in patients with the presence of a given risk factor. The difference in CS Total between patients with and without risk factors in all analyses was significant.

Regression analysis demonstrated that CS Total had the highest odds ratio (OR), i.e. the highest impact on the presence of significant coronary stenosis. Of all variables in the present study, the presence of significant coronary stenosis, diabetes mellitus, obesity, previous myocardial infarction, age and smoking had the highest influence (highest OR) on the cut-off value of CS Total. The second important variables were lipid disorders, predisposing family history and arterial hypertension.

In order to characterize the course of the disease in men and women a comparative analysis was carried out. In men significant coronary stenoses were more frequent, angiographically defined severity of coronary artery disease was higher, and 1,2,3-vessel disease was diagnosed more frequently. In women coronary angiography significantly more frequently did not reveal significant coronary stenoses. In men previous myocardial infarction was significantly more frequent. Of all cardiovascular risk factors, the best discriminators were smoking – men more frequently declared nicotine abuse, and obesity – also more frequent among men. Mean CS Total was lower in women than in men, with the difference being statistically significant ($p < 0.001$). The number of patients with CS Total above the cut-off value was significantly larger among men.

Conclusion:

Coronary artery calcium score is a valuable parameter in predicting coronary stenoses. The value of Total calcium score increases with the number of stenosed coronary arteries. The cut-off value of CS Total for significant stenosis in the whole group was ≥ 56 . The sensitivity of CS Total ≥ 56 was 85.7%, specificity 85.3% and positive predictive value 86.4%. The absence of coronary calcium (CS=0) excludes the presence of significant stenosis with a high probability (93.5%). Calcium score is gender-dependent. The process of coronary calcification is more advanced in men than women in all age groups, which is correlated with delayed progression of the plaque on coronary angiography. Total calcium score (CS Total ≥ 56), age, predisposing family history, diabetes mellitus and lipid disorders had an influence on the presence of significant coronary stenosis. The following risk factors: obesity, age, smoking, diabetes mellitus, arterial hypertension and predisposing family history had an impact on the severity of coronary calcification.

WYKAZ TABEL, RYCIN, FOTOGRAFII

TABELE:

Tab.1 Parametry techniczne stosowane przy protokole CS	str.22
Tab.2 Przykładowy wynik badania	str.26
Tab.3 Rozkład wartości CS Total w zależności od stopnia zaawansowania choroby wieńcowej w koronarografii	str.32
Tab.4 Analiza krzywych ROC dla CS Total, CS LAD, CS LM, CS RCA, CS CX w celu określenia punktu krytycznego dla wystąpienia istotnych zwężeń w poszczególnych tętnicach	str.33
Tab.5 Wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total a występowanie istotnych zwężeń w tętnicach w koronarografii	str.34
Tab.6 Wartości wskaźnika uwapnienia pnia lewej tętnicy wieńcowej CS LM a występowanie istotnego zwężenia LM	str.35
Tab.7 Wartości wskaźnika uwapnienia gałęzi międzykomorowej przedniej CS LAD a występowanie istotnego zwężenia LAD	str.35
Tab.8 Wartości wskaźnika uwapnienia gałęzi okalającej CS CX a występowanie istotnego zwężenia CX	str.36
Tab.9 Wartości wskaźnika uwapnienia prawej tętnicy wieńcowej CS RCA a występowanie istotnego zwężenia RCA	str.36
Tab.10 Porównanie wydolności diagnostycznej wskaźnika CS Total, w ocenie prawdopodobieństwa występowania zwężeń w tętnicach wieńcowych dla CS Total ≥ 56 i CS Total > 0	str.38
Tab.11 Wartości CS Total w grupie pacjentów z przebyłym i bez przebytego zawału mięśnia serca	str.41
Tab.12 Punkt krytyczny CS Total a zawał mięśnia serca	str.42
Tab.13 Średnie wartości CS Total w grupach wiekowych	str.43
Tab.14 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez nadciśnienia tętniczego	str.47
Tab.15 Rozkład pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w zależności od wartości CS Total w stosunku do punktu krytycznego CS Total ≥ 56	str.47

Tab.16 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez zaburzeń lipidowych	str.48
Tab.17 Rozkład pacjentów z i bez zaburzeń gospodarki lipidowej w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total	str.48
Tab.18 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez cukrzycy	str.49
Tab.19 Rozkład pacjentów z i bez cukrzycy w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total	str.49
Tab.20 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z i bez otyłości	str.50
Tab.21 Rozkład pacjentów z i bez otyłości w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total	str.50
Tab.22 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów palących i niepalących papierosy	str.51
Tab.23 Rozkład pacjentów palących i niepalących papierosy w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total	str.51
Tab.24 Porównanie średnich wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w grupie pacjentów z obciążającym i bez obciążającego wywiadu rodzinnego	str.52
Tab.25 Rozkład pacjentów z obciążającym i bez obciążającego wywiadu rodzinnego w odniesieniu do punktu krytycznego CS Total	str.52
Tab.26 Wyniki analizy regresji logistycznej dla oceny wpływu wybranych czynn timer na wystąpienie istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych	str.55
Tab.27 Wielowymiarowa analiza modelu ryzyka dla wystąpienia wartości CS Total ≥ 56	str.56
Tab.28 Charakterystyka grup kobiet i mężczyzn	str.58
Tab.29 Występowanie istotnych zwężeń tętnic wieńcowych w koronarografii w grupie kobiet i mężczyzn	str.59
Tab.30 Liczba istotnie zwężonych tętnic w badaniu angiograficznym	str.59
Tab.31 Różnice w częstości występowania przebytego zawału mięśnia serca pomiędzy kobietami i mężczyznami	str.61
Tab.32 Średnie wartości całkowitego wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych CS Total oraz wskaźników uwapnienia poszczególnych tętnic wieńcowych w grupie kobiet i mężczyzn	str.62

Tab.33 Analiza różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w grupach wiekowych w zakresie występowania punktu krytycznego CS Total $\geq$ 56	str.63
Tab.34 Analiza krzywych ROC dla całkowitego wskaźnika uwapnienia CS Total w celu określenia punktu krytycznego dla wystąpienia istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych w grupie kobiet i mężczyzn	str.64
Tab.35 Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w grupie kobiet i mężczyzn	str.65
Tab.36 Częstość występowania zaburzeń lipidowych w grupie kobiet i mężczyzn	str.65
Tab.37 Częstość występowania cukrzycy w grupie kobiet i mężczyzn	str.66
Tab.38 Średnie wartości BMI w grupie kobiet i mężczyzn	str.67
Tab.39 Częstość występowania uzależnienia od nikotyny w grupach kobiet i mężczyzn	str.67
Tab.40 Częstość występowania obciążającego wywiadu rodzinnego w grupie kobiet i mężczyzn	str.68
Tab.41 Zestawienie czynników różnicujących grupę kobiet i mężczyzn	str.69

RYCINY:

Ryc.1 Charakterystyka badanej grupy	str.18
Ryc.2 Ocena kliniczna zaawansowania choroby wieńcowej wg klasyfikacji CCS	str.19
Ryc.3 Ocena angiograficzna zaawansowania choroby wieńcowej	str.19
Ryc.4 Przedstawia schematycznie wybór obrazów poddanych rekonstrukcji metodą retrospektywnego bramkowania zapisem elektrokardiogramu	str.24
Ryc.5 Analiza krzywej ROC- wyznaczenie punktu odcięcia CS Total w badanej grupie dla wystąpienia istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych	str.33
Ryc.6 Przedstawia rozkład wieku w badanym materiale	str.42
Ryc.7 Przedstawia rozkład wartości CS Total w grupach wiekowych	str.43
Ryc.8 Wartości CS LM w grupach wiekowych	str.44
Ryc.9 Wartości CS LAD w grupach wiekowych	str.45
Ryc.10 Wartości CS CX w grupach wiekowych	str.45
Ryc.11 Wartości CS RCA w grupach wiekowych	str.46

Ryc.12 Graficzne przedstawienie wielowymiarowego modelu ryzyka wystąpienia punktu krytycznego CS Total $\geq$ 56	str.57
Ryc.13 Krzywa ROC dla CS Total w grupie kobiet i mężczyzn	str.63

FOTOGRAFIE:

Fot.1 Tomograf komputerowy Somatom Plus 4 Volume Zoom	str.21
Fot.2 Drugi i trzeci etap badania: badanie przeglądowe klatki piersiowej, właściwe skanowanie i zapis elektrokardiograficzny umożliwiające dokonanie wyboru obrazów będących przedmiotem obliczeń	str.23
Fot.3 Pacjent E.B. lat 69: obraz MSCT, badanie wskaźnika uwapnienia Calcium Score. Widoczne zwapnienia w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej	str.26
Fot.4 Pacjent K.T. I.67 zwapnienia w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej	str.37
Fot.5 Pacjent J.M. I.58 zwapnienia w gałęzi okalającej i prawej tętnicy wieńcowej	str.38
Fot.6 Pacjent J.B. I.56 obraz koronarograficzny i tomograficzny	str.40
Fot.7 Pacjent R.S. I.78 obraz koronarograficzny i tomograficzny	str.40

PIŚMIENNICTWO

- 1) Rywik S. Epidemiologia choroby niedokrwiennej serca i podstawy jej profilaktyki. W: Choroba niedokrwienna serca. Red. Giec L, Trusz-Gluza M. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1999; 56-97
- 2) Opolski G, Filipiak KJ. Epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych. W: Ostre Zespoły Wieńcowe. Red. Opolski G, Filipiak KJ, Poloński L. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban Partner, 2002; 7-13
- 3) Wajngarten M. Epidemiologia choroby wieńcowej u osób w podeszłym wieku. W: Choroba wieńcowa u osób w podeszłym wieku. Red. Wajngarten M. Gdańsk: Medical Press, 2003; 1-8
- 4) Świątecka G. Wprowadzenie. W : Choroby serca u kobiet. Red. Świątecka G. Gdańsk :Via Medica, 2000;1-3.
- 5) Kawecka-Jaszcz K, Bryniarski L. Odrębności diagnostyki choroby niedokrwiennej serca w wieku podeszłym. W: Kardiologia u osób w wieku podeszłym. Red. Grodzicki T, Gryglewska B, Dubiel JS. Gdańsk: Medical Press, 2003;19-31
- 6) Kocemba J. Kardiologia Geriatryczna. W: Kardiologia u osób w wieku podeszłym. Red. Grodzicki T, Gryglewska B, Dubiel JS. Gdańsk: Medical Press, 2003;1-4
- 7) Świątecka G. Wprowadzenie. W: Kardiologia Starszego wieku. Red. Świątecka G. Gdańsk: Via Medica, 1997;1-5.
- 8) Dembińska-Kieć A. Miażdżycza tętnic. W: Choroba niedokrwienna serca. Red. Giec L, Trusz-Gluza M. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1999;12-31
- 9) Tafil-Klawe M, Klawe JJ. Fizjologiczne podstawy starzenia. W: Kardiologia Starszego wieku. Gdańsk: Via Medica ,1997; 26-40
- 10) Januszewicz A, Paschalis-Purtak K, Puciłowska B. Śródbłonek a wiek. W: Kardiologia u osób w wieku podeszłym. Red. Grodzicki T, Gryglewska B, Dubiel JS. Gdańsk: Medical Press, 2003;169-181
- 11) Kośmicki M. Płeć człowieka jako czynnik ryzyka wystąpienia i ciężkości przebiegu choroby niedokrwiennej serca – odmienności choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn. W: Choroba wieńcowa w praktyce lekarza rodzinnego-wieńcowe czynniki ryzyka. Red. Kośmicki M. Poznań: Termedia, 2003; 57-95

- 12) Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, Willeit J, Schwartz DA. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92
- 13) Murphy RT. Patofizjologia choroby wieńcowej. W: Choroba wieńcowa. Red. Walsh M, Shelley E, Murphy RT. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press, 2003;40-67
- 14) Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
- 15) Chłopicki S, Gryglewski R. Dysfunkcja śródbłonna w cukrzycy –przyczyna rozwoju atherothrombosis. W: Cukrzyca i serce. Red. Tendera M, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Gdańsk: Via Medica, 2004;1-20
- 16) Fisher SD, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Sparks CE, Hochman J, Liang C, Krone RJ; THROMBO Investigators. Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:813-8
- 17) Chia S, Newby DE. W poszukiwaniu związku między miażdżycą, paleniem tytoniu i endogenną fibrynolizą. *Kardiologia po Dyplomie* 2002;6:29-36
- 18) Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
- 19) Davies MJ. The birth, growth and consequences of the atherosclerotic plaque. *Dialogues Cardiovasc Med* 1999;4:115-30
- 20) Shemesh J, Apter S, Rozenman J, Lusky A, Rath S, Itzhak Y, Motro M. Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. *Radiology* 1995;197:779- 83
- 21) Beręsewicz A, Kurzelewski M. Niestabilna blaszka miażdżycowa. *Kardiologia Pol* 2001;54:431-9
- 22) Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994; 94:1597- 604
- 23) Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:1800-9
- 24) Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle derived foam cells in human atherosclerotic lesions of aorta. *J Clin Invest* 1993;92:2814-20

- 25) Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J* 1990;266:625-36
- 26) Fraser JD, Price PA. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase. *J Biol Chem* 1988;263:1033-6
- 27) Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1118-26.
- 28) Shuichi J, Yoshiki N, Atsushi S, Hirotohi M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998;98:1302-6
- 29) Moreau M, Brocheriou I, Petit L, Ninio E, Chapman J, Rouis M. Interleukin-8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages: relevance to stability of atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999;99:420-6
- 30) Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-62
- 31) Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96
- 32) Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63
- 33) Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000;101:1243-8
- 34) Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty: an observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86:64-70

- 35) Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenosis in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:285-90
- 36) Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990;11:3-19
- 37) Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS, Klein KP. Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 1994 ;271:289-94
- 38) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5
- 39) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62
- 40) Agatston AS, Janowitz W.: Coronary calcification: detection by ultrafast computed tomography. W.: Ultrafast Computed Tomography in Cardiac Imaging: Principles and Practice. Ed. Stanford W, Rumberger JA. NY : Mt Kisco, Futura 1992; 77-84
- 41) Bielak LF, Rumberger JA, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS, Peyser PA. Probabilistic model for prediction of angiographically defined obstructive coronary artery disease using electron beam computed tomography calcium score strata. *Circulation* 2000;102:380-5
- 42) Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation* 2002;105:1791-6
- 43) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, Ditrano CJ, Leon MB. Patterns of calcification in coronary artery disease : a statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995;91:959-65
- 44) Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Nissen SE. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:832-8

- 45) Friedrich GJ, Moes NY, Muhlberger VA, Gabl C, Mikuz G, Hausmann D, Fitzgerald PJ, Yock PG. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J* 1994;128:435-41
- 46) Fernandes F, Alam M, Smith S, Khaja F. The role of transesophageal echocardiography in identifying anomalous coronary arteries. *Circulation* 1993; 88:2532-40
- 47) Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging, methods and clinical implications. A Statement for Health Professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-92
- 48) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32
- 49) Callister TQ, Cooil B, Crispin A. Calcium score interpretation guides. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243- 52
- 50) Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-60
- 51) Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow up study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:105-10
- 52) Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:850-5
- 53) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr, Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM Jr, Kaul S, Wolk MJ. American College of Cardiology /American Heart Association Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000;102:126-40

- 54) Nasir K, Budoff MJ, Post WS, Fishman EK, Mahesh M, Lima JA, Blumenthal RS. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J* 2003;146:969-77
- 55) Becker CR, Majeed A, Crispin A, Knez A, Schoepf UJ, Bookstegers P, Steinbeck G, Reiser MF. CT measurement of coronary calcium mass: impact on global cardiac risk assessment. *Eur Radiol* 2005;15:96-101
- 56) O'Malley PG, Taylor AJ, Gibbons RV, Feuerstein IM, Jones DL, Vernalis M, Brazaitis M. Rationale and design of the prospective army coronary calcium (PACC) study: Utility of electron beam computed tomography as screening test for coronary artery disease and as an intervention for risk factor modification among young asymptomatic, active duty United States Army personnel. *Am Heart J* 1999;137:932-41
- 57) Schmermund A, Mohlenkamp S, Stang A, Gronemeyer D, Seibel R, Hirche H, Mann K, Siffert W, Lauterbach K, Siegrist J, Jockel KH, Erbel R. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am Heart J* 2002;144:212-8
- 58) Bild D, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, I Shahar E, Ouyang P, Jackson S, Saad MF. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2005;111:1313-20
- 59) Pasowicz M, Konieczńska M, Klimeczek P, Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A, Podolec P, Tracz W. Ocena zależności pomiędzy zwapnieniami na zastawce aortalnej i w tętnicach wieńcowych z zastosowaniem wielorzędowej spiralnej tomografii komputerowej. *Przegląd Lekarski* 2004;61:609-12
- 60) Kabłak-Ziembicka A, Pasowicz M, Konieczńska M, Przewłocki T, Klimeczek P, Pieculewicz M, Tracz W. Choroba niedokrwienna serca. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych i grubość kompleksu intima-media. *Kardiologia Polska* 2002;57:83-93
- 61) Sadowski Z, Budaj A, Dłużniewski M, Dyduzyński A, Działkowiak A, Pasyk S, Rużyło W, Tracz W, Wodniecki J. Choroba niedokrwienna serca. W: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Standardy postępowania w chorobach układu krążenia. *Kardiologia Polska* 1997;46(supl I):5-18

- 62) Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 1998;140:199-270
- 63) Adamska- Dyniewska H, Broda G, Głuszek J, Grodzicki T, Januszewicz A, Januszewicz W, Kawecka-Jaszcz K, Narkiewicz K, Rywik S, Sznajderman M, Więcek A. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W: Standardy PTK (praca zbiorowa), 2000 – tryb dostępu <http://nowy.ptkardio.pl/> (02.02.2005)
- 64) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (praca zbiorowa) W: Standardy postępowania w diabetologii (praca zbiorowa)- tryb dostępu <http://www.cukrzyca.info.pl/lekarz/standardy/>(02.03.2005)
- 65) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10
- 66) Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG. Quantification of coronary artery Calcification. W: Multi-slice CT in Cardiac Imaging. Red. Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG. Berlin: Springer, 2000;261-75
- 67) Pasowicz M, Koniecznyńska M, Klimeczek P, Wicher-Muniak E, Przewłocki T, Kabłak-Ziembicka A, Podolec P, Tracz W. Nieinwazyjna ilościowa ocena zwapnień w tętnicach wieńcowych. Obecny stan wiedzy, zastosowanie kliniczne. *Kardiologia Polska* 2002;57:146-9
- 68) Serafin Z, Lasek W, Laskowska K, Marzec M, Nawrocka E: Ilościowe oznaczanie zwapnień w tętnicach wieńcowych za pomocą wielorzędowej tomografii komputerowej. Opis metody i zastosowanie kliniczne. *Pol J Radiol* 2004;69:115-22

- 69) Breen JF, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology* 1992;185:435-9
- 70) Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JF, Sheedy PF 2nd. Coronary calcification by electron beam computed tomography and obstructive coronary artery disease: a model for costs and effectiveness of diagnosis as compared with conventional cardiac testing methods. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:453-62
- 71) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32
- 72) Schmermund A, Baumgart D, Sack S, Möhlenkamp S, Grönemeyer D, Seibel R, Erbel R. Assessment of coronary calcification by electron- beam computed tomography in symptomatic patients with normal, abnormal or equivocal exercise stress test. *Eur Heart J* 2000;21:1674-82
- 73) Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning RM, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:451-7
- 74) Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF, Steinbeck G, Boekstegers P. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004 ;93:1150-2.
- 75) Bormann JL, Stanford W, Stenberg RG, Winniford MD, Berbaum KS, Talman CL, Galvin JR. Ultrafast tomographic detection of coronary artery calcification as an indicator of stenosis. *Am J Card Imaging* 1992;6:191-6
- 76) Budoff M, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel Ch, Stanford W, Shields P, Lewis R, Janowitz W, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996; 93: 898-904
- 77) Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, Lledo-Perez A, Newstein D, Lerner G, Arad Y. Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:673-9

- 78) Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, Sehnert C, Altmaier K, Groenemeyer D, Seibel R, Erbel R. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:57-64
- 79) Schmermund A, Mohlenkamp S, Baumgart D, Kriener P, Pump H, Gronemeyer D, Seibel R, Erbel R. Usefulness of topography of coronary calcium by electron-beam computed tomography in predicting the natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;86:127-32
- 80) Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, Sheedy P, Edward WD, Fitzpatrick LA. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy. *Am J Cardiol* 1994;73:1169-73
- 81) Halon DA, Sapoznikov D, Lewis BS, Gotsman MS. Localization of lesions in the coronary circulation. *Am J Cardiol* 1983;52:921-6
- 82) McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974;36:499-506
- 83) Stanford W, Breen J, Thompson B. Can the absence of coronary calcification on ultrafast CT be used to rule out of nonsignificant coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:189 (Abstract)
- 84) Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J* 1998;135:696-702
- 85) Lamont DH, Budoff MJ, Shavelle DM, Shavelle R, Brundage BH, Hagar JM. Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *Am Heart J* 2002;143:861-7
- 86) Nallamothu BK, Saint S, Bielak LF, Sonnad SS, Peyser PA, Rubenfire M, Fendrick AM. Electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001 ;161:833-8
- 87) Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001;103:2535-8

- 88) Schmermund A, Bailey KR, Rumberger JA, Reed JE, Sheedy PF 2nd, Schwartz RS. An algorithm for noninvasive identification of angiographic three-vessel and/or left main coronary artery disease in symptomatic patients on the basis of cardiac risk and electron-beam computed tomographic calcium scores. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:444-52
- 89) Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy PF 2nd, Bailey KR, Schwartz RS. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:777-86
- 90) Chen LC, Ding PY, Chen JW, Wu MH, Liu JC, Lan GY, Chern MS, Chang CY, Chang MS. Coronary artery calcium determined by electron beam computed tomography for predicting angiographic coronary artery disease in moderate- to high-risk Chinese patients. *Cardiology* 2001;95:183-9
- 91) Zhao XQ, Thérout P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction : angiographic results from the PRISM- PLUS Trial (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). *Circulation* 1999;100:1609
- 15
- 92) DeGeare VS, Stone GW, Grines L, Brodie BR, Cox DA, Garcia E, Wharton TP, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000;86:30-34
- 93) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SD, Pepine CJ, Watson RM. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1756–824

- 94) Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 2001; 22:1459-65.
- 95) Wong SC, Sanborn T, Sleeper LA, Webb JG, Pilchik R, Hart D, Mejnartowicz S, Antonelli TA, Lange R, French JK, Bergman G, LeJemtel T, Hochman JS, and the SHOCK Investigators. Angiographic findings and clinical correlates in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1077-1083
- 96) Thompson GR, Forbat S, Underwood R. Electron beam CT scanning for detection of coronary calcification and prediction of coronary heart disease. *QJM* 1999; 89:565-70
- 97) Fiorino AS. Electron beam computed tomography, coronary artery calcium and evaluation of patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1998;128:839-47
- 98) Pohle K, Ropers D, Maffert R, Geitner P, Moshage W, Regenfus M, Kusus M, Daniel WG, Achenbach S. Coronary calcifications in young patients with first unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography. *Heart* 2003;89:625-8
- 99) Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001 ;55:499-508
- 100) Alexopoulos D, Toulgaridis T, Davlouros P, Christodoulou J, Sitafidis G, Hahalis G, Vagenakis AG. Prognostic significance of coronary artery calcium in asymptomatic subjects with usual cardiovascular risk. *Am Heart J* 2003;145:542-8
- 101) Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, Aboulhson J, Takasu J, Budoff M, Callister TQ. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:827-9

- 102) Kondos GT, Hoff JA, Sevrakov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003;107:2571-6
- 103) Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy II PF, Peyser PA, Schwartz RS. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001;104:412-7
- 104) Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285-92
- 105) Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, Grossman E, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Itzhak Y, Motro M. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J Hypertens* 2004 ;22:605-10
- 106) Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000;89 (Suppl 2):49-53
- 107) Gertz SD, Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990;66:1368-72
- 108) Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179-87
- 109) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkampi G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KEJ, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Nabab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Mittle JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003 ;108:1664-72

- 110)Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The Impact of Calcification on the Biomechanical Stability of Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 2001;103:1051 -6
- 111)Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1506-11
- 112)Hecht HS, Superko HR, Smith LK, McColgan BP. Relation of coronary artery calcium identified by electron beam tomography to serum lipoprotein levels and implications for treatment. *Am J Cardiol* 2001;87:406-12
- 113)Achenbach S, Nomayo A, Couturier G, Ropers D, Pohle K, Schlundt C, Schmermund A, Matarazzo TJ, Hoffmann U, Daniel WG, Killip T. Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients. *Am J Cardiol* 2003;92:1471-5
- 114)Desai MY, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Post WS, Budoff MJ, Blumenthal RS. Underlying risk factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals. *Am Heart J* 2004;148:871-7
- 115)Grundy SM. Age as a risk factor : you are old as your arteries. *Am J Cardiol* 1999; 83:1455-7
- 116)Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging* 2004 ;4:1(Abstract)
- 117)Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation* 2001;104:2679-84
- 118) Hsia J, Klouj A, Prasad A, Burt J, Adams-Campbell LL, Howard BV. Progression of coronary calcification in healthy postmenopausal women. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;4:21
- 119) Shemesh J, Koren-Morag N, Apter S, Rozenman J, Kirwan BA, Itzhak Y, Motro M. Accelerated progression of coronary calcification: four-year follow-up in patients with stable coronary artery disease. *Radiology*. 2004 ;233:201-9
- 120)Bild DE, Folsom AR, Lowe LP, Sidney S, Kiefe C, Westfall AO, Zheng ZJ, Rumberger. Prevalence and correlates of coronary calcification in black and white young adults: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001; 21:852-7

- 121) Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, Lauer RM. Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine Study). *Am J Cardiol* 2001;88:509-15
- 122) Schmermund A, Baumgart D, Gorge G, Gronemeyer D, Seibel R, Bailey KR, Rumberger JA, Paar D, Erbel R. Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity. *J Am Coll Cardiol* 1998 ;31:1267-73
- 123) Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, Detrano RC, Eisenberg H, Goel M, Tobis JM. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors *Am J Heart* 1994;127:422-30
- 124) Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ, Langefeld CD, Freedman BI, Rich SS. Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50:861-6
- 125) Elkeles RS, Feher MD, Flather MD, Godsland IF, Nugara F, Richmond W, Rubens MB, Wang D. The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in Type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease (The PREDICT Study). *Diabet Med* 2004; 21:1129-34
- 126) Mielke C, Shields J, Broemeling L. Coronary artery calcium, coronary artery disease and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:55-61
- 127) Hoffmann U, Bodlaj G, Derfler K, Bernhard C, Wicke L, Herold CJ, Kostner K. Quantification of coronary artery calcification in patients with FH using EBCT. *Eur J Clin Invest* 2001;31:471-5
- 128) Michos ED, Nasir K, Rumberger JA, Vasamreddy C, Braunstein JB, Budoff MJ, Blumenthal RS. Relation of family history of premature coronary heart disease and metabolic risk factors to risk of coronary arterial calcium in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol.* 2005 ;95:655-7
- 129) Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004 ;43:1663-9

- 130) Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 2004;94:1554-8
- 131) Bielak LF, Turner ST, Franklin SS, Sheedy PF 2nd, Peyser PA. Age-dependent associations between blood pressure and coronary artery calcification in asymptomatic adults. *J Hypertens* 2004 ;22:719-25
- 132) Oei HH, Vliegenthart R, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2004;25:48-55
- 133) Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maeffert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steibeck G, Moshage W, Daniel WG. Influence of lipid lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2002;106:1077-82
- 134) Motro M, Shemesh J. Calcium channel blocker nifedipine slows down progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension* 2001;37:1410-3
- 135) Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1272-7
- 136) Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, Molina L, Seres L, Elosua R. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *JAMA* 1998;280:1405-9
- 137) Bell MR, Berger PB, Holmes DR Jr, Mullany CJ, Bailey KR, Gersh BJ. Referral for coronary artery revascularization procedures after diagnostic coronary angiography: evidence for gender bias? *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1650-5
- 138) Świątecka G, Kubica J, Reczuch K. Choroba niedokrwienności serca. W: Choroby Serca u Kobiet . Red. Świątecka G. Gdańsk: Via Medica, 2000; 165-81
- 139) Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrakov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol* 2003;13:163-9

- 140) Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993;72:247-54
- 141) Devries S, Wolfkiel C, Fusman B, Bakdash H, Ahmed A, Levy P, Chomka E, Kondos G, Zajac E, Rich S. Influence of age and gender on the presence of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:76-82
- 142) Kauffmann RB, Sheedy PF 2nd, Maher JE, Bielak LF, Breen JF, Schwartz RS, Peyser PA. Quantity of coronary artery calcium detected by electron beam computed tomography in asymptomatic subjects and angiographically studied patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:223-32
- 143) Budoff MJ, Shokoh S, Shavelle RM, Kim HT, French WJ. Electron beam tomography and angiography: sex differences. *Am Heart J* 2002;143:877-82
- 144) Mautner SL, Lin F, Mautner GC, Roberts WC. Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaques in native coronary arteries and in saphenous veins used as aortocoronary conduits. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1312-8
- 145) Budoff MJ, Mao S, Zalace CP, Bakhsheshi H, Oudiz RJ. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2001;77:181-8
- 146) Goldin JG, Yoon HC, Greaser LE 3rd, Heinze SB, McNitt-Gray MM, Brown MS, Sayre JW, Emerick AM, Aberle DR. Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring. *Radiology* 2001;221:213-21
- 147) Schmermund A, Mohlekamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am J Cardiol* 2002;90:12-4
- 148) Horiguchi J, Nakanishi T, Tamura A, Ito K. Coronary artery calcium scoring using multicardiac computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:880-5
- 149) Van Hoe LR, De Meerleer KG, Leyman PP, Vanhoenacker PK. Coronary artery calcium scoring using ECG-gated multidetector CT: effect of individually optimized image reconstruction windows on image quality and measurement reproducibility. *Am J Roentgenol* 2003;181:1093-110

- 150) Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, Kopp AF, Knez A, Schroder S, Schopf UJ, Crispin A, Klotz E, Reiser MF, Becker CR. Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT. *Eur Radiol* 2002;12:1532-40
- 151) Kownacki Ł, Pacho R, Opolski G. Miejsce 16 warstwowej spiralnej tomografii komputerowej (16-MSCT) w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca. W: Choroba wieńcowa. Red. Opolski G. *Standardy Medyczne* 2004; (Supl 17):32-40
- 152) Hong C, Pilgram TK, Zhu F, Bae KT. Is coronary artery calcium mass related to Agatston score?. *Acad Radiol* 2004;11:286-92
- 153) Raggi P, Callister TQ, Cooil B. Calcium scoring of the coronary artery by electron beam CT: how to apply an individual attenuation threshold. *Am J Roentgenol* 2002;78:497-502