



1

Approccio diagnostico per guidare la rivascularizzazione

Benedetta De Chiara, Giuseppe Esposito, Claudio Montalto, Emanuele Gallinoro, Dario Bertolone, Jacopo A. Oreglia

DIAGNOSTICA NON INVASIVA

Benedetta De Chiara

INTRODUZIONE

L'approccio diagnostico non invasivo dei pazienti con sospetta o nota cardiopatia ischemica ha acquisito importanza negli ultimi vent'anni in termini di maggior diffusione di metodiche di secondo livello, un tempo prerogativa di pochi centri, e in termini di implementazione tecnologica, grazie anche all'intelligenza artificiale, di nuove metodiche spesso mutate dalla radiologia. In pazienti con terapia medica ottimizzata, il concetto di ricerca non invasiva di malattia coronarica in sé e di ischemia in vista di un'eventuale rivascularizzazione ha tuttavia riscontrato fortune alterne, se consideriamo la tipologia di metodiche utilizzate e l'effettiva appropriatezza nell'applicarle. Tutto ciò è stato anche la naturale conseguenza dei grandi progressi fatti dalla valutazione funzionale invasiva in sede di angiografia.

HOW TO: COME E COSA USARE IN PILLOLE

Partendo dalla metodica più "datata", il test ergometrico ha ormai dimostrato la sua bassa sensibilità per la diagnosi di coronaropatia e pertanto non è più raccomandato nelle linee-guida internazionali,¹ a meno di utilizzarlo come strumento per confermare e correlare allo sforzo la presenza di angina. Sorprendentemente il suo valore prognostico è stato rivalutato nelle linee-guida sull'appropriatezza del 2023 in molti scenari clinici;² intuitivamente la capacità di esercizio aggiunge informazioni preziose per la gestione della terapia e del follow-up anche nei pazienti più complessi.

Raccomandato per il suo valore diagnostico e prognostico è invece l'utilizzo di un imaging funzionale da stress con ecocardiografia, risonanza magnetica (RM), tomoscintigrafia miocardica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) e tomografia a emissione di positroni (PET). In generale, quando si parla di scegliere la metodica giusta per un determinato paziente va detto che nella pratica clinica sono spesso la competenza acquisita, la disponibilità locale della metodica e i suoi tempi di attesa a guidare la scelta del test, piuttosto che i dati di letteratura o le caratteristiche del paziente.

L'ecocardiogramma da stress fisico o farmacologico ha sempre scontato la dipendenza dall'operatore nella valutazione dell'ispessimento sistolico dei segmenti miocardici. Storicamente, tuttavia, è esame molto diffuso nelle cardiologie italiane; tale condizione ha permesso la produzione di numerosi contributi scientifici a livello internazionale.

Il basso costo, l'assenza di radiazioni e la disponibilità appunto su larga scala sono caratteristiche indiscusse. Tuttavia, l'ampio range di accuratezza (dal 60% al 94%)³ ha portato a esplorare l'impiego dell'intelligenza artificiale per un'analisi completamente automatica delle immagini⁴ e successivamente a disegnare un trial *ad hoc*⁵ con l'obiettivo di arruolare 2500 pazienti distribuiti in 20 centri del Regno Unito.

Negli ultimi anni sta prevalendo la scelta di esami *one-stop shop* per massimizzare le informazioni ottenibili; un esempio è la RM da stress che è un esame morfo-funzionale completo e prognosticamente accurato,⁶ ma la cui esecuzione è talora ritardata a causa della competizione con altre indicazioni (ad es., cardiomiopatie o cardiopatie congenite). In un'epoca di medicina di genere, la RM da stress potrebbe essere più frequentemente proposta alle donne per la sua mancata esposizione a radiazioni ionizzanti e la sua migliore risoluzione spaziale in cuori di dimensioni ridotte. In modo analogo, la PET, preferita alla SPECT nelle recenti linee-guida americane sulle sindromi coronariche croniche,⁷ trova poca diffusione nel contesto cardiologico italiano.

Di massima, in un paziente con angina stabile o ischemia silente, il riscontro di un'area ischemica a un imaging funzionale che interessi più del 10% del ventricolo sinistro è un criterio sufficiente (classe I, livello di evidenza B)¹ per procedere alla rivascolarizzazione con lo scopo di migliorare la sua prognosi.

Sempre più spesso, tuttavia, i pazienti sono sottoposti a TAC coronarica (TC) che negli ultimi anni è diventata la metodica di prima scelta nel paziente a rischio medio e basso. L'unione della classica morfologia con la riserva frazionale di flusso (*fractional flow reserve*, FFR) o la perfusione, seppur entrambe disponibili in pochi centri, sta rendendo la TC competitiva proprio con le valutazioni funzionali invasive.⁸ In particolare, la TC-FFR senza immagini aggiuntive rispetto alla classica TC ma grazie all'intelligenza artificiale ha dimostrato una sensibilità dell'85% e una specificità del 75% se confrontata con la coro-FFR, ma sconta delle percentuali di esami non valutabili che si aggirano in media intorno al 5-6%⁹ e la necessità di essere elaborata offline negli Stati Uniti con un software dedicato e con costi ancora non trascurabili. Se parliamo di scenari "complessi", ad esempio estese calcificazioni oppure malattia multivaso o ancora una condizione post-infartuale, le ripercussioni cliniche di una TC-FFR hanno fatto scaturire non pochi dubbi. Gli esperti della metodica¹⁰ rivendicano tuttavia la completezza e adeguatezza delle informazioni derivate: la valutazione dell'estensione di placca, il suo volume e la sua composizione; la possibilità di calcolare score predittivi di successo nel trattamento percutaneo delle occlusioni croniche e delle lesioni estremamente calcifiche; la guida nella scelta della modalità di rivascolarizzazione (chirurgica o non) tramite Syntax score modificati. È pur vero che nell'immaginario collettivo, in particolare per i pazienti complessi, è mandatoria una verifica invasiva con coronarografia prima di qualsivoglia decisione terapeutica.

Le analisi di costo-efficacia^{11, 12} hanno tenuto banco negli ultimi anni per ricordarci che può valer la pena impiegare un solo test, magari più performante, piuttosto che una successione di 2-3 esami fisiopatologicamente anche complementari ma che possono andare incontro ad una somma di errori diagnostici, se il paziente si posiziona nell'angolo "cieco" di quella metodica, o scontare un *overcrowding* di informazioni. A questo proposito nelle metanalisi la RM da stress ha dimostrato un profilo più favorevole rispetto alle altre metodiche.

Possiamo dire che nella pratica quotidiana compiamo scelte diagnostiche più o meno istintive che implicano accorgimenti personalizzati rispetto all'impiego dei diversi test non invasivi e questo sarà l'argomento dei paragrafi successivi.

VALUTAZIONE NEL PAZIENTE DIABETICO

Stante la riduzione, negli studi più recenti, della prevalenza della malattia coronarica nei pazienti diabetici, le ultime linee-guida sulla gestione delle malattie cardiovascolari nel paziente diabetico¹³ non raccomandano uno screening della coronaropatia in assenza di sintomi. È anche vero che i pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici, sono più frequentemente asintomatici¹⁴ e ci si confronta spesso al momento della diagnosi con quadri avanzati, anche in setting acuti.¹⁵ La diagnostica non invasiva vede maggiormente il ricorso dello stress farmacologico rispetto allo stress fisico per l'incapacità di questi pazienti a portare a termine un carico di lavoro adeguato. Interessante, a questo proposito, è leggere lavori che partono da test fisici non massimali in termini di frequenza cardiaca per capire il valore anche parziale del test eseguito e l'eventuale valore incrementale dei successivi test.¹⁶ Tale concetto è caro anche ai redattori delle raccomandazioni sull'appropriatezza dei percorsi che suddividono i pazienti tra "nuovi" e coloro che hanno già eseguito un test in precedenza.

La malattia trivasale è una caratteristica peculiare nel diabetico ed è un problema con cui si è scontrata la SPECT fin dall'inizio: un'ischemia bilanciata poteva compromettere una diagnosi prognosticamente importante.¹⁷ Recenti studi hanno dimostrato come un metodo basato sulla machine-learning e la valutazione della dissincronia da stress potesse avere una buona performance.¹⁸ Leggendo in generale gli studi che utilizzano l'intelligenza artificiale sembra talora di addentrarsi in una "black-box" dove la combinazione e il peso delle variabili è difficilmente interpretabile. Lo sforzo dei ricercatori è rendere per questo intelligibile la metodica, come nello studio di Alahdab *et al.*¹⁹ in cui la maggior parte dei pazienti erano diabetici (81% dei 956) e dove veniva applicato un imaging combinato (TC e SPECT) che dimostrava un valore prognostico significativo.

L'utilizzo della PET da stress nel paziente diabetico, così come in parte l'ecocardiografia con dipiridamolo, può creare una sovrapposizione di concetti tra ischemia delle arterie epicardiche suscettibili di rivascolarizzazione, disfunzione microvascolare e vasospasmo; queste ultime due beneficeranno di un approccio farmacologico ma il loro contributo nella prognosi del paziente è difficilmente scindibile dalla malattia epicardica. Un recente lavoro di Patel²⁰ ha studiato una popolazione di diabetici a rischio cardiovascolare generalmente elevato e ha dimostrato come un terzo di loro avesse una disfunzione microvascolare isolata, senza ischemia, mentre il 10% circa avesse una severa ischemia (definita come summed difference score >7). Il dato singolare è che l'ischemia era più frequente nei pazienti asintomatici (il 25% della popolazione) rispetto a quelli sintomatici.

La sensazione è che un occhio sempre più attento alla terapia farmacologica e comportamentale nel paziente diabetico, migliorando in generale la prognosi di questi pazienti rispetto al passato, abbia fatto riconsiderare l'approccio non invasivo alla diagnostica della coronaropatia e che la fisiopatologia della loro malattia, maggiormente compresa oggi, abbia come tassello importante, ma non unico, la rivascolarizzazione delle arterie epicardiche.

VALUTAZIONE NEL PAZIENTE CON SEVERA DISFUNZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO

Nei pazienti con anomalie della cinetica regionale o disfunzione ventricolare sinistra, lo scompenso cardiaco può essere causato da miocardio stordito o ibernato che può andare incontro ad un miglioramento dopo rivascolarizzazione, visibile anche ad un anno dall'intervento. Questa ipotesi è alla base della ricerca di vitalità miocardica che per decenni ha tenuto banco nella letteratura dedicata all'imaging non invasivo;²¹ da una parte si è cercato di testare l'integrità cellulare (SPECT, RM, ecocardiografia con contrasto), dall'altra il metabolismo cellulare (PET), dall'altra ancora si è cercato di elicitare una risposta meccanica di contrazione con l'ecocardiografia da stress con dobutamina. La presenza in termini di valori continui e non dicotomici, ma soprattutto l'estensione minima della vitalità e la sua concordanza con la coronaria candidata a rivascolarizzazione, sembravano essere cruciali. Tuttavia, quando questa ipotesi è stata verificata in studi recenti, l'esito non si è dimostrato del tutto convincente e per tale motivo la raccomandazione di una valutazione non invasiva in questo setting non ha superato una classe IIb con livello di evidenza B nelle ultime linee-guida della società europea di cardiologia dedicate alla rivascolarizzazione miocardica.¹ Anche il recente disegno dello STICH3C trial non ha incluso la valutazione della vitalità nei suoi criteri di arruolamento.²²

Con la classica metodica ecocardiografica, uno spessore del segmento in valutazione <6 mm è stato per anni il *cut-off* per definire l'assenza di vitalità. Tuttavia, con la diffusione di altre metodiche, questo dato così caro ai clinici è stato messo in discussione. Anche altri parametri più sofisticati ricavati dall'ecocardiografia a riposo sono stati ridimensionati: l'analisi segmentale dello strain e dello strain rate si è scontrata con una variabilità intra e inter-osservatore ampia e con la mancanza di *cut-off* applicabili nel singolo paziente; la presenza poi di un *post-systolic shortening* (contrazione del miocardio regionale dopo la chiusura della valvola aortica, segno di ischemia) è risultata anch'essa poco accurata.

L'ecocardiografia da stress con dobutamina a bassa dose (effetto inotropo) seguita o meno dalle alte dosi (effetto cronotropo) è da anni un caposaldo nella valutazione della vitalità miocardica. Un segmento acinetico o discinetico a riposo è vitale se incrementa in modo persistente la sua contrattilità durante basse e alte dosi di dobutamina oppure se incrementa la contrattilità durante la bassa dose e la peggiora alle alte dosi, nota come risposta bifasica per ischemia alle alte dosi. Quest'ultimo comportamento ha dimostrato la migliore specificità (89%) e sensibilità (74%) nel recupero dopo rivascolarizzazione, rispetto ad un incremento contrattile persistente (specificità 70%).²³

Gli ultimi documenti di consenso, basati su studi precedenti, hanno riportato come soglie più accurate nel predire la vitalità miocardica siano la risposta ad una dose di 7,5 µg/min/kg²⁴ o a un incremento di frequenza cardiaca del 10% rispetto alla frequenza basale. Tale risposta deve essere presente in almeno 4 segmenti per raggiungere un miglioramento della frazione di eiezione e dei sintomi di scompenso dopo rivascolarizzazione. Rispetto a un'analisi globale o segmentale dello strain a riposo, una recente metanalisi ha sottolineato il valore aggiunto dell'analisi globale longitudinale al picco dell'effetto della dobutamina.²⁵ Il concomitante utilizzo di un mezzo di contrasto è nell'odierna pratica clinica preferito per ottenere una migliore opacizzazione del bordo endocardico piuttosto che per valutare la perfusione; quest'ultimo utilizzo necessita di protocolli di infusione ad hoc ed ampia esperienza dell'operatore per il verificarsi di fenomeni di *shadowing* e di attenuazione. Come ultimo cenno tecnologico, poiché le valutazioni seriate della frazione di eiezione nel follow-up risultano cruciali, la metodica di acquisizione tridimensionale è da preferirsi.

L'imaging nucleare è stato storicamente associato alla valutazione della vitalità: la SPECT con traccianti tecneziati, i più usati in Italia per motivi dosimetrici, si basa sul principio del trasporto passivo del tracciante nei miociti e il suo sequestro nei mitocondri in presenza di membrane intatte. Un difetto di perfusione reversibile in segmenti disfunzionanti se esplorati con stress fisico o farmacologico è il caposaldo della vitalità. Risulta comunque utile anche la sola acquisizione a riposo per la presenza o meno di attività basale.

La RM, metodica più frequentemente utilizzata in Europa per la valutazione di vitalità,²⁶ ha come principio cardine la valutazione della fibrosi in segmenti disfunzionanti; il T1 mapping e l'aggiunta della dobutamina come stress rendono l'esame altamente diagnostico. La misura dello spessore, in questo caso con *cut-off* <5 mm, fornisce un'informazione sensibile ma non molto specifica per predire i segmenti non-vitali, in quanto anche segmenti con spessore ridotto possono contenere miociti vitali.²⁷ Generalmente l'estensione transmurale della cicatrice è inversamente proporzionale al recupero funzionale regionale dopo rivascolarizzazione: segmenti con late gadolinium enhancement (LGE) esteso meno del 25% della parete in senso transmurale hanno buona probabilità di recupero, al contrario segmenti con estensione maggiore del 75% hanno bassa probabilità.²⁸ Nei casi con estensione intermedia, la valutazione del grado di rimodellamento del ventricolo, l'aggiunta della analisi dello strain,²⁹ seppur con valori di normalità non universalmente accettati, e la concomitante iniezione di dobutamina possono essere di aiuto. In tema di rimodellamento del ventricolo sinistro, è paradossale come invece nello STICH trial i pazienti "responder" siano quello con ventricoli più dilatati e con frazione di eiezione più bassa, unitamente a quelli con coronaropatia trivasale.³⁰ Nel prossimo futuro la standardizzazione di mappe di volume extracellulare e l'acquisizione simultanea del mapping T1 e T2, affiancheranno l'LGE nella valutazione di questi pazienti.

Se consideriamo la TC, associare la caratterizzazione tissutale a questa metodica sembrava fino a poco tempo fa una cosa poco realistica. In realtà la dimostrazione di cicatrice e fibrosi alla TC risale al 1976, ben prima rispetto alla dimostrazione con RM.³¹ È con la valutazione del volume della matrice extracellulare grazie ad acquisizioni aggiuntive pre-contrasto e ad un'acquisizione tardiva post-contrasto che la TC ha dimostrato una buona se non ottima correlazione con i dati provenienti dalla RM.^{32,33} Una più elevata esposizione a radiazioni ionizzanti potrebbe essere giustificata in questo setting clinico, ma mancano ancora dati a riguardo.

La PET cardiaca è per eccellenza il *one-stop shop* in questa tipologia di pazienti.³⁴ Il limite dell'utilizzo, almeno in Italia, è la disponibilità di sedute se viene confrontata la necessità/utilità dell'esame richiesto dai colleghi oncologi o infettivologi. La valutazione del metabolismo con il 18 fluoro-desossiglucosio è effettuata dopo un'adeguata preparazione del paziente che simuli lo stato di digiuno e favorisca l'utilizzo del glucosio a livello miocardico, mentre la quantificazione in valori assoluti del flusso miocardico è effettuata con l'iniezione di ammoniaca marcata con N 13 a riposo e dopo stress farmacologico. Spesso, per questioni organizzative, non viene eseguita la fase di perfusione stress-rest, lasciata ad altre metodiche, ma viene condotta la sola fase di metabolismo. È proprio dagli studi PET più fisiopatologici³⁵⁻³⁷ e che non entrano nella disamina talvolta sterile della validità dei trial, che arrivano le informazioni più intriganti come la dimostrazione che è la riserva di flusso ad essere correlata all'*outcome* dopo rivascolarizzazione e non la quantità di miocardio ibernato. La riserva di flusso traduce in un numero il continuum di malattia, espressione di miocardio ischemico, stunned, ibernato, rimodellato e cicatriziale; il peso del solo miocardio ibernato in pazienti con coronaropatia complessa e che sono andati incontro a multipli eventi ischemici in epoche diverse risulta quindi essere più debole. È poi sorprendente che ancora si stia dibattendo su quale *cut-off* di riserva di flusso si debba considerare dal punto di

vista prognostico, considerando valori più alti come più favorevoli; studi recenti hanno proposto *cut-off* variabili tra 1,2 e 1,8, allontanandosi in tal modo dallo storico valore di 2.

Il paziente con severa disfunzione ventricolare sinistra ha talvolta associato un'insufficienza mitralica significativa. La valutazione in particolar modo ecocardiografica deve contenere informazioni che permettano o meno di praticare un gesto anche sulla valvola mitralica. Sicuramente le opzioni transcateretere a distanza in caso di rivascolarizzazione chirurgica offrono un'opzione aggiuntiva. I casi più controversi sono i gradi moderati di insufficienza: la definizione eziologica (organica, funzionale o spesso mista) e la stima del rischio chirurgico aggiuntivo del paziente sono elementi cruciali. Rivascolarizzare chirurgicamente un paziente con disfunzione ventricolare sinistra ed eventualmente allungare le tempistiche di clampaggio per associare un gesto sulla mitrale necessita di una particolare attenzione nella protezione miocardica in quanto un infarto peri-operatorio in zone vitali può pregiudicare il loro recupero a distanza.³⁸

VALUTAZIONE NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Nota è la scarsa accuratezza della diagnostica non invasiva nei pazienti con insufficienza renale cronica.^{39, 40} Il rapido raggiungimento dell'esaurimento muscolare, la presenza associata di stenosi aortica, la sovrapposizione di alterazioni microcircolatorie dovute all'ipertrofia, alla fibrosi interstiziale e al ridotto numero di capillari di per sé ne sono alcuni determinanti. Nella valutazione di questi pazienti ci si imbatte poi in indicazioni contrastanti: da una parte l'inutilità della rivascolarizzazione profilattica in pazienti con stadio ≥ 4 pur in presenza di ischemia,⁴¹ dall'altra la raccomandazione dei trapiantologi (seppur in classe IIb, livello di evidenza C), di eseguire uno screening in tutti i pazienti candidati a trapianto renale in presenza di fattori di rischio per coronaropatia. In quest'ultimo gruppo di pazienti, da una revisione sistematica, è emerso come l'ecostress con dobutamina sia superiore ad un imaging di perfusione,⁴² messaggio non recepito negli Stati Uniti⁴³ in quanto si stima che l'87% dei pazienti sia sottoposto a imaging di perfusione e solo il 7% ad ecostress.

La necessità di evitare la somministrazione di un mezzo di contrasto iodato condiziona anche la percentuale di trattamento di questi pazienti, talora in modo non giustificato.^{44, 45} Per definizione la TC oltre ad usare un mezzo nefrotossico ha delle performance inferiori se consideriamo il *burden* calcifico, anche se come abbiamo visto in precedenza tale aspetto viene ultimamente minimizzato. L'aspetto del contrasto nefrotossico, seppur con altro meccanismo, nella RM è stato ormai superato dall'avvento di nuovi agenti come il gadobutrolo che non determinano fibrosi sistemica nefrogenica; studi ad alta numerosità, hanno invece preferito l'esame senza contrasto con iniezione di dobutamina.⁴⁶ Interessante, per quanto riguarda la scelta dello stressor, è il riscontro di elevati livelli basali di adenosina plasmatica che possono in parte condizionare l'effetto vasodilatatore del dipiridamolo.⁴⁷

CONCLUSIONI

La diagnostica non invasiva ha un percorso storico lungo decenni, in cui ha visto modificare le metodiche e ha visto modificare la tipologia di pazienti e le loro terapie. La rivascolarizzazione in pazienti complessi arriva a valle di tutte queste considerazioni. Quello che i clinici chiedono da sempre è avere a monte una mappa del percorso, per quanto possibile standardizzata, in cui punti centrali siano la stima del rischio di eventi e la sostenibilità per la società e per il paziente stesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
2. Winchester DE, Maron DJ, Blankstein R, *et al.* ACC/AHA/ASE/ASNC/ASPC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2023 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of chronic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:2445-67.
3. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, *et al.* Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1-41 e8.
4. Upton R, Mumith A, Beqiri A, *et al.* Automated echocardiographic detection of severe coronary artery disease using artificial intelligence. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:715-27.
5. Woodward G, Bajre M, Bhattacharyya S, *et al.* PROTEUS Study: a prospective randomized controlled trial evaluating the use of artificial intelligence in stress echocardiography. *Am Heart J* 2023;263:123-32.
6. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, *et al.* Prognostic value of vasodilator stress cardiac magnetic resonance imaging: a multicenter study with 48000 patient-years of follow-up. *JAMA Cardiol* 2019;4:256-64.
7. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, *et al.* 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9-e119.
8. Pontone G, Rossi A, Guglielmo M, *et al.* Clinical applications of cardiac computed tomography: a consensus paper of the European Association of Cardiovascular Imaging-part II. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e136-e161.
9. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, *et al.* Determinants of rejection rate for coronary CT angiography fractional flow reserve analysis. *Radiology* 2019;292:597-605.
10. Andreini D, Collet C, Leipsic J, *et al.* Pre-procedural planning of coronary revascularization by cardiac computed tomography: An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;16:558-72.
11. Ge Y, Pandya A, Steel K, *et al.* Cost-effectiveness analysis of stress cardiovascular magnetic resonance imaging for stable chest pain syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1505-17.
12. Walker S, Girardin F, McKenna C, *et al.* Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. *Heart* 2013;99:873-81.
13. Marx N, Federici M, Schütt K, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-40.
14. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am College Cardiol* 2002;40:946-53.
15. Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, *et al.* Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol* 2020;78:243-6.
16. Henkin N, Karilker I, Kobal SL, *et al.* Downstream imaging studies do not significantly improve outcome in most patients with chest pain who did not reach their target heart rate on a Stress ECHO Study. *J Clin Med* 2023;12:4832.
17. Sabharwal N, Lahiri A. Multi-vessel disease and CZT SPECT. Comparison with coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2017;24:696-7.
18. Shimizu M, Kimura S, Fujii H, *et al.* Machine learning for multi-vessel coronary artery disease prediction on electrocardiogram gated single-photon emission computed tomography. *Ann Nucl Cardiol* 2023;9:11-8.
19. Alahdab F, El Shawi R, Ahmed AI, *et al.* Patient-level explainable machine learning to predict major adverse cardiovascular events from SPECT MPI and CCTA imaging. *PLoS One* 2023;18:e0291451.
20. Patel KK, Singh A, Peri-Okonny PA, *et al.* Prevalence and prognostic importance of abnormal positron emission tomography among asymptomatic patients with diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:301-10. -
21. Almeida AG, Carpenter JB, Cameli M, *et al.* Multimodality imaging of myocardial viability: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:e97-e125.
22. Frenes SE, Marquis-Gravel G, Gaudino MFL, *et al.*; STICH3C Study Investigators. STICH3C: Rationale and Study Protocol. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16:e012527.
23. Qureshi U, Nagueh SF, Afridi I, *et al.* Dobutamine echocardiography and quantitative rest-redistribution 201-thallium tomography in myocardial hibernation. Relation of contractile reserve to 201-thallium uptake and comparative prediction of recovery of function. *Circulation* 1997;95:626-35.
24. Afridi I, Qureshi U, Kopelen HA, *et al.* Serial changes in response of hibernating myocardium to inotropic stimulation after revascularization: a

- dobutamine echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1233-40.
25. Ballo H, Doghman F, Hartikainen J, *et al.* Speckle-tracking echocardiography for predicting improvement of myocardial contractile function after revascularization: a meta-analysis of prospective trials. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39:541-53.
 26. Bularga A, Saraste A, Fontes-Carvalho R, *et al.* EACVI survey on investigations and imaging modalities in chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:1-7.
 27. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, *et al.* Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:141-86.
 28. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, *et al.* Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation* 2004;110:1535-41.
 29. Gerber BL, Darchis J, Le Polain de Waroux JB, *et al.* Relationship between transmural extent of necrosis and quantitative recovery of regional strains after revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:720-30.
 30. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial viability assessment before surgical revascularization in ischemic cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1068-77.
 31. Adams DF, Hessel SJ, Judy PF, *et al.* Computed tomography of the normal and infarcted myocardium. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126:786-91.
 32. Weir-McCall JR, Alabed S. Myocardial tissue characterization with CT-derived extracellular volume: closing the gap with CMR? *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1318-20.
 33. Han D, Lin A, Kuronuma K, *et al.* Cardiac computed tomography for quantification of myocardial extracellular volume fraction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1306-17.
 34. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, *et al.* Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:375-410.
 35. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, *et al.* Myocardial blood flow reserve assessed by positron emission tomography myocardial perfusion imaging identifies patients with a survival benefit from early revascularization. *Eur Heart J* 2020;41:759-68.
 36. Beanlands RSB, Wiefels C. PET flow quantification: an arbitrator in patients with ischemic cardiomyopathy?: The jury is still out. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:465-7.
 37. Benz DC, Kaufmann PA, von Felten E, *et al.* Prognostic Value of Quantitative Metrics From Positron Emission Tomography in Ischemic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:454-64.
 38. Alam SR, Stirrat C, Spath N, *et al.* Myocardial inflammation, injury and infarction during onpump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg* 2017;12:115.
 39. Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. *J Nucl Cardiol* 2016;23:570-74.
 40. Dilsizian V, Gewirtz H, Marwick TH, *et al.* Cardiac imaging for coronary heart disease risk stratification in chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:669-82.
 41. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, *et al.* Management of coronary artery disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1608-18.
 42. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, *et al.* Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD008691.
 43. Herzog CA, Natwick T, Li S, *et al.* Comparative utilization and temporal trends in cardiac stress testing in U.S. Medicare beneficiaries with and without chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1420-6.
 44. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, *et al.* Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2017;227:1-7.
 45. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, *et al.* Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:1312-22.
 46. Weberling LD, Seitz S, Salatzki J, *et al.* Safety, accuracy, and prediction of prognosis in patients with end-stage chronic kidney disease undergoing dobutamine stress cardiac magnetic resonance imaging. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1228691.
 47. Carrega L, Fenouillet E, Giaime P, *et al.* Influence of haemodialysis and left ventricular failure on peripheral A(2A) adenosine receptor expression. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:851-6.