

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Gordana D. Milić**

**ZNAČAJ MULTIDETEKTORSKE  
KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE  
KORONARNIH KRVNIH SUDOVA U  
EVALUACIJI ISHEMIJSKE BOLESTI  
SRCA U PACIJENATA OBOLELIH OD  
DIJABETES MELITUSA TIP 1**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2019**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

**Gordana D. Milić**

**IMPORTANCE OF MULTIDECTOR  
COMPUTED TOMOGRAPHY  
CORONARY ANGIOGRAPHY IN  
EVALUATING ISCHEMIC HEART  
DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 1  
DIABETES MELLITUS**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2019**

**MENTOR: Prof. dr Svetozar Damjanović, Medicinski fakultet u Beogradu**

**KOMENTOR: Prof. dr Željko Marković, Medicinski fakultet u Beogradu**

**Članovi komisije:**

1. **Prof. dr Ružica Maksimović, Medicinski fakultet u Beogradu**
2. **Prof. dr Miloš Žarković, Medicinski fakultet u Beogradu**
3. **Doc. dr Radiša Vojinović, Medicinski fakultet u Kragujevcu**

## **Značaj multidetektorske kompjuterizovane tomografije koronarnih krvnih sudova u evaluaciji ishemijske bolesti srca u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1**

### **Rezime**

**Uvod.** Dijabetes melitus je jedan od četiri glavna faktora rizika za nastanak ateroskleroze i ishemijske bolesti srca. Cilj naše studije je bio da ispitamo da li je multidetektorska kompjuterizovana tomografija koronarnih krvnih sudova (MDCTA) dobra metoda za rano otkrivanje ateroskleroze koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 (DMT1). **Metod.** Istraživanje je rađeno kao studija preseka na uzorku od 80 pacijenata obolelih od DMT1. Pacijenti su svrstani u grupu bez i grupu sa umerenom stenozom koronarne arterije. Svim pacijentima smo ispitivali faktore rizika za aterosklerozu (HbA1c, plazma koncentraciju homocisteina i serumsku koncentraciju 25(OH) vitamina D). Ultrazvukom smo merili debljinu intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija dok smo MDCT koronarografijom detektovali stenoze koronarnih arterija. **Rezultati.** Neopstruktivne umerene stenoze koronarnih arterija smo dijagnostikovali kod 28(38,36%) pacijenata. Pacijenti sa umerenom stenozom koronarne arterije su imali značajno viši nivo HbA1c( $p<0,001$ ), povišenu koncentraciju homocisteina ( $p<0,0019$ ), povećanu debljinu IMK karotidnih arterija ( $p<0,001$ ) i sniženu serumsku koncentraciju 25(OH)vitamina D ( $p<0,001$ ) u poređenju sa pacijentima bez detektovane stenozu koronarne arterije. ROC analizom smo pokazali da su homocistein ( $AUC_{Hcy}=0,955$ ;  $p<0,001$ ), 25 (OH) vitamin D ( $AUC_{vitD}=0,792$ ;  $p<0,01$ ) i debljina IMK karotidnih arterija ( $AUC_{IMT}=0,743$ ;  $p<0,01$ ) senzitivni i specifični markeri za detekciju umerene stenozu koronarne arterije. Multivarijantnom regresionom analizom smo pokazali da je homocistein jedini pouzdan prediktor umerene stenozu koronarne arterije u pacijenata obolelih od DMT1. **Zaključak:** MDCT koronarografija je dobra metoda za detekciju ateroskleroze koronarnih arterija u pacijenata obolelih od DMT1.

**Ključne reči:** Dijabetes melitus tip 1, ateroskleroza, multidetektorska kompjuterizovana tomografija koronarnih krvnih sudova

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Endokrinologija UDK: 616,4

## **Importance of multidector computed tomography coronary angiography in evaluating ischemic heart disease in patients with type 1 diabetes mellitus**

### **Abstract**

**Introduction.** Diabetes mellitus is one of the four main risk factors for the occurrence of atherosclerosis and ischemic heart disease. The aim was to investigate whether multidector computed tomography coronary angiography (MDCTA) is a good method for the early detection of coronary artery atherosclerosis in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Method.** It was a cross-sectional study involving 80 patients with type 1 diabetes mellitus. The patients were divided into group with and without non-obstructive moderate coronary artery stenosis. All patients were subjected to the assessment of risk factors for atherosclerosis (HbA1c, plasma total concentration of homocysteine (tHcy), serum 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) concentration). Intima media thickness (IMT) of the carotid arteries was measured by ultrasound, while coronary artery stenosis was examined using MDCTA. **Results.** 28 patients (38,36%) were diagnosed with moderate non-obstructive stenosis. The patients with moderate stenosis had significantly higher HbA1c ( $p < 0,001$ ), elevated tHcy ( $p < 0,0019$ ), increased CIMTmax ( $p < 0,001$ ) but lower 25(OH)D ( $p < 0,001$ ) in comparison to patients without detectable coronary atherosclerosis. Homocysteine (AUCHcy=0,955;  $p < 0,001$ ), vitamin D (AUCvitD=0,792;  $p < 0,01$ ) and CIMT max (AUCCIMT=0,743;  $p < 0,01$ ) appear to be adequate markers for detecting stenosis of coronary arteries using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Multivariate logistic regression analysis showed that serum homocysteine was the only significant predictor of moderate coronary artery stenosis in patients with T1DM. **Conclusion.** MDCT coronary angiography is a good method of detection coronary artery atherosclerosis in T1DM.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, atherosclerosis, multidector computed tomography coronary angiography

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Endocrinology UDC: 616,4

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Ishemijska bolest srca .....	1
1.2. Definicija ateroskleroze .....	3
1.3. Faktori rizika za nastanak ateroskleroze .....	4
1.4. Patogeneza i morfologija ateroskleroze .....	7
1.5. Dijagnostika ateroskleroze .....	10
1.6. Parametri za praćenje subkliničke ateroskleroze .....	11
1.7. Klinička važnost ateroskleroze .....	22
1.8. Multi-detektorska kompjuterska tomografija koronarnih arterija .....	23
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	28
<b>3. METOD ISTRAŽIVANJA</b> .....	29
3.1. Vreme i mesto istraživanja .....	29
3.2. Ispitanici-jedinice posmatranja .....	29
3.3. Klinička metodologija .....	30
3.4. Statistička obrada.....	36
<b>4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b> .....	38
4.1. Deskripcija uzorka.....	38
4.2. Prediktori umerenih stenoza koronarnih arterija .....	42
4.3. Senzitivnost i specifičnost homocisteina, 25(OH) Vitamina D i debljine IMK karotidnih arterija u dijagnostici stenozе koronarne arterije .....	62
4.4. Korelacija HbA1c, homocisteina, 25(OH)Vitamina D i debljine IMK karotidnih arterija.....	64

4.5. Univarijantna i multivarijantna linearna regresiona analiza HbA1c, homocistein, 25(OH)Vitamin D i debljina IMK karotidnih arterija.....	65
4.6. Korelacija pola i HbA1c, homocisteina, 25(OH)Vitamina D i debljine IMK karotidnih arterija.....	67
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>71</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>78</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>80</b>

# 1. UVOD

## 1.1. ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

Koronarna arterijska bolest, izazvana aterosklerozom, predstavlja vodeći uzrok oboljevanja, odnosno, mortaliteta u razvijenim zemljama (1). Uprkos izuzetnom napretku medicine, mortalitet od kardiovaskularnih oboljenja u SAD iznosi 329 na 100.000 stanovika, od čega polovinu čini mortalitet uzrokovan koronarnom bolešću srca (1). Prevalencija angine pectoris u specifičnom je odnosu sa polom i životnim dobom. Kod osoba ženskog pola u životnom dobu od 40-45 godine prevalenca iznosi od 0,1 do 1%, a između 65 i 74 godine 10-15% (2). Kod muškaraca u životnom dobu između 45 i 54 godine prevalenca je 2-5%, a između 65 i 74 godine 10-20% (2). Prema novijim istraživanjima godišnji mortalitet osoba koje boluju od angine pectoris iznosi 0,9-1,4%, dok se akutni infarkt miokarda javlja u 0,5% (3).

Stabilna angina pectoris je klinički sindrom, koji karakteriše osećaj nelagodnosti, pritiska i /ili bola u grudima, smanjena toleranciju na napor uz bol koji prestaje unutar 10 minuta po prestanku fizičkog opterećenja ili nakon primene nitroglicerina (1,4,5). Miokardna ishemija koja dovodi do bola, uzrokovana je smanjenim koronarnim protokom, odnosno nedovoljnim snabdevanjem miokarda kiseonkom u odnosu na potrebe. Ishemijsku kaskadu karakteriše niz pojava, koje dovode do perfuzionih i metaboličkih promena, a zatim do sistolne i dijastolne promene kontraktilnosti miokarda, praćene bolom, što se vidi i u EKG zapisu. Adenozin je glavni medijator anginoznog bola (5). Oslobađa se tokom ishemije miokarda i deluje na A1 receptore lokalizovane na nervnim završecima (5). Ishemiju prati reverzibilni ispad, slabljenje kontraktilne funkcije miokarda »ošamućenost«-»stunning« (eng.) (5). Ponavljane epizode ishemije (»ošamućenosti«) dovode do hroničnog, ali ipak i dalje reverzibilnog oblika sistolne disfunkcije hibernacije (»hiberning, eng.prim.aut.) (5).



»Silent« (engl.prim.aut.) ishemija, odnosno miokardna ishemija bez pojave anginoznog bola javlja se kod pacijenata sa promenama aferentacije senzacija bola na spinalnom i supraspinalnom nivou. Kod tih osoba osećaj palpitacije ili nedostatka vazduha predstavljaju ekvivalent anginoznog bola (6).

Koronarni krvni sudovi kod zdrave osobe imaju sposobnost povećanja protoka 5-6 puta tokom opterećenja (7). Kod obolelih sa anginom pectoris, usled redukcije lumena jednog ili više koronarnih krvnih sudova, nemoguć je porast protoka krvi kod fizičkog opterećenja, što dovodi do ishemije i pojave bola. U slučajevima kada je prisutna stenoza do 40% lumena, pri opterećenju još može da se ostvari maksimalni koronarni protok, međutim kod redukcije lumena 50% i više, kod fizičkog opterećenja dolazi do pojave ishemije zbog nemogućnosti adekvatnog porasta koronarnog protoka (7).

Sistolna funkcija leve komore je najvažniji faktor koji određuje dužinu preživljavanja pacijenata sa stabilnom anginom pectoris. Faktori koji, takođe, utiču na dužinu preživljavanja su i distribucija i stepen stenoza koronarnih arterija. Stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije, trosudovna koronarna bolest i zahvatanje prednje descedentne arterije (LAD) su takođe pokazatelji kraćeg preživljavanja i veće mogućnosti nastajanja akutnih koronarnih događaja (akutnog infarkta miokarda, nestabilne angine pectoris (8,9,10).

Koronarna bolest je glavni uzrok smrti pacijenata obolelih od dijabetes mellitusa tip 1(11,12). Ovi pacijenti u mlađem životnom dobu imaju 5-10% povišen rizik da obole od koronarne bolesti (13,14) a najvažniji faktor rizika koji tome doprinosi je povišen HbA1c (15). Oksidativni stres je glavni mehanizam kojim hiperglikemija izaziva vaskularna oštećenja u pacijenata obolelih od tipa 1 dijabetes mellitusa (16).

Kod većine obolelih sa stabilnom anginom pectoris patološki substrat za pojavu miokardne ishemije predstavlja aterosklerotski izmenjen jedan ili više koronarnih krvnih sudova.

## **1.2. DEFINICIJA ATEROSKLEROZE**

Arterioskleroza je generičko ime za tri oblika vaskularne bolesti, od kojih svaki uzrokuje zadebljanje i gubitak elastičnosti arterija. Prevladavajuća je slika ateroskleroza, označena stvaranjem vezivno-masnih plakova intime, koji često imaju središnje grudvičasto jezgro bogato lipidima, od čega potiče naziv »atherosclerosis«, prema grčkoj osnovi »athera«, što znači »kaša ili žitko«. Drugi je morfološki oblik arterioskleroze jednostavnija Monckebergova kalcificirana skleroza medije, koju karakteriše zadebljanje u mediji mišićnih arterija. Nalazi se u srednje velikim mišićnim arterijama, obično u osoba starijih od 50 godina. Manifestuje se zadebljanjima medije u obliku nepravilnih ploča ili nežnih poprečnih prstenova, tako da arterije pri palpaciji daju utisak čvornovitosti a dobro se prikazuju radiografski. Treći oblik je bolest malih arterija i arteriola – arterioskleroza. Radi se o sklerozi malih krvnih sudova. Najčešće se sreće kod pacijenata obolelih od dijabetesa i hipertenzije. Dolazi do zadebljanja zida krvnog suda uz suženje lumena koje može uzrokovati ishemično oštećenje tkiva ili organa. Obično se javlja na bubrezima. Najčešći oblik arterioskleroze je ateroskleroza. (17)

Ateroskleroza (AS) se karakteriše se u osnovi stvaranjem vezivno-masnih lezija u intimi, nazvanih ateromima, koji se izbočuju u lumen, oslabljuju mediju i podležu nizu komplikacija koje stvaraju sklonost ka razvoju tromboze na tom mestu. Mada može biti zahvaćena svaka arterija, najčešće se javlja na aorti, koronarnim i cerebralnim arterijama. Koronarna ateroskleroza uzrokuje ishemijsku bolest srca (IBS), a kada su promene na koronarnim arterijama praćene trombozom uzrokuje najozbiljniji oblik IBS.a,

infarkt miokarda (IM), koji je sam odgovoran za 20 do 25% svih smrtnih slučajeva u USA.

AS je bolest dečjeg doba i ako se želi ublažiti, moraju se rano preduzeti mere kako ne bi uzela maha i uzrokovala neke od svojih kobnih posledica.

### **1.3 FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK ATEROSKLEROZE**

Konstitucionalni faktori uključuju starosnu dob, pol, porodično opterećenje (18). Starosna dob je najvažniji faktor rizika. Iako AS počinje u detinjstvu, između 40. i 60. godine života postoji više nego petostruki porast učestalosti infarkta miokarda. Izuzetak je USA gde svaki odrastao čovek starosne dobi iznad 20 godina ima makar blagu AS.

Do menopauze žene imaju manji rizik za IBS. (153). U starosnoj dobi između 35. i 55. godine, smrtnost od IBS kod žena belkinja je 5 puta manja nego u muškaraca. Rizik među polovima postaje sličan u sedmoj i osmoj deceniji života. Izuzetak su žene obolele od dijabetesa, žene koje boluju od nekog naslednog oblika hiperlipidemije ili imaju hipertenziju.

Važan faktor je porodična sklonost za aterosklozu i IBS koju uslovljava pojava hipertenzije, dijabetesa ili naslednog oblika hiperlipidemije u porodici.

Postoje četiri osnovna stečena faktora rizika koji se bar delimično mogu kontrolisati (stečena hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje cigareta, dijabetes). Hiperlipidemija je glavni rizični faktor za AS (19,20,21). Većina dokaza podrazumevaju hiperholesterolemiju, mada i hipertrigliceridemija može biti značajna ali ne toliko kao hiperholesterolemija.

Mnoge opsežne analize npr. Framinghamova studija (19) pokazale su gotovo linearnu korelaciju između ukupnog holesterola plazme i LDL holesterola i ozbiljnosti AS, sudeći prema stopi smrtnosti od IBS-a. Što je viši nivo ukupnog holesterola, veća je ugroženost od simptomatske i smrtonosne aterosklerotske bolesti.

Nasledne ili stečene bolesti (npr. diabetes melitus, hipotireoidizam) koje uzrokuju hiperholesterolemiju dovode do rane ili neobuzdane ateroskleroze. Nasledna hiperholesterolemija u homozigota udružena je sa infarktom miokarda pre 20. godine života. Postoje dokazi u životinja i u ljudi da se snižavanjem nivoa serumskog holesterola mnogi aterosklerotski plakovi smanjuju ili bar ne napreduju tokom više meseci.

Hipertenzija je osnovni faktor rizika za ateroskrozu a nakon 45. godine života možda je i važniji od hiperholesterolemije (20). U Framinghamovoj studiji su muškarci starosne dobi između 45. i 62. godine, čiji je krvni pritisak prelazio 160/95 mmHg imali su više nego petostruko veći rizik od IBS-a nego oni sa krvnim pritiskom od 140/90 ili nižim. Čini se da je visina dijastolnog krvnog pritiska važnija nego visina sistolnog.

Pušenje je takođe jedan od osnovnih rizičnih faktora i smatra se odgovornim za u poslednje vreme povećanu učestalost i ozbiljnost AS u žena. (21) Ako se godinama puši jedna ili više kutija cigareta na dan, stopa smrtnosti od IBS-a raste čak na 200%. Prestanak pušenja dramatično snižava tu povećanu opasnost.

Dijabetes melitus uzrokuje hiperholesterolemiju i znatno povećava predispoziciju za ateroskrozu, i ako su svi ostali uticaji jednaki, učestalost infarkta miokarda je dvaput viša u dijabetičara nego u nedijabetičara. (24-30) Povećana je takođe opasnost od moždanog udara a sto puta je povećana opasnost od gangrene nogu uzrokovane aterosklerozom.

Zaista, bez dijabetesa je aterosklerotska gangrena donjih ekstremiteta retkost.

Ostali se faktori rizika nazivaju »blagim« rizičnim faktorma, budući da je njihov uticaj na aterogenezu manje jasno izražen, te u nekim slučajevima sporan. Postoje uverljivi dokazi da fizička aktivnost podiže nivo HDL holesterola, što ima zaštitnu ulogu protiv IBS, a nasuprot tome smanjena fizička aktivnost ubrzava AS. Štaviše, čini se da fizička aktivnost smanjuje opasnost od nagle smrti, koja je najčešća posledica IBS. U skladu s tim, u Framinghamovoj studiji povećanje telesne mase za više od 30% povećava smrtnost od IBS.-a. Rizik je vezan za abdominalnu gojaznost u čijem nastanku imaju ulogu nasledni metabolički činioci a nju obično prati hipertrigliceridemija, snižena tolerancija glukoze, hipertenzija (31).

U manje značajne (»blaže«) rizične faktore ubrajaju se depresija, hiperurikemija, upotreba oralnih kontraceptiva. Postoje neki radovi koji su pokazali da preterano konzumiranje kafe povećava nivo lipida, ovo se ne odnosi na filtriranu kafu.

Istovremeno delovanje više faktora rizika čini više nego zbirni učinak. Framinghamova je studija dokazala da je prisutnost triju rizičnih faktora (hiperlipidemija, hipertenzija i pušenje) stopa srčanih udara bila sedam puta veća nego bez tih prisutnih faktora, dva faktora četverostruko povećavaju ugroženost. Ali je značajno i obrnuto: AS se može razviti i bez prisutnosti bilo kojeg od rizičnih faktora, tako da čak i oni koji žive »promišljen život« i nemaju genetsku predispoziciju takođe nisu pošteđeni od ove bolesti-ubice.

#### **1.4. PATOGENEZA I MORFOLOGIJA ATEROSKLEROZE**

Razumljivo, izuzetna važnost AS podstakla je ogromne napore za otkrivanje njenog uzroka. Najpre dolazi do endotelne disfunkcije (32) pojave hroničnih žarišnih oštećenja endotela, sa posledičnom povećanom propustljivošću koja dovodi do povećane insudacije lipoproteinima, uglavnom lipoproteinima male gustine ili promenjenim lipoproteinima male gustine koji sadrže mnogo holesterola. Potom se javlja inflamacija (nakupljanje monocita/makrofaga, T limfocita i ćelija glatkih mišića porekla iz intime i medije). Na kraju dolazi do umnožavanja glatkih mišićnih ćelija u intimi, sa stvaranjem vezivnog tkiva od strane glatkih mišićnih ćelija.

Aterosklerotske promene se razvijaju dugotrajno te ih je potrebno opisati od nastanka pa do konačnog izgleda. Mnogi stručnjaci smatraju da bar neki ateromi nastaju kao masne pruge u prvim godinama života. Te subendotelne lezije počinju kao milimetarske, meke, žute promene boje intime koje se progresivno povećavaju postajući deblje i lagano uzdignute, te se protežu uzduž duže ose krvnog suda stvarajući tipične masne pruge široke 1 do 3 mm, a dugačke do 1,5 cm.

U ranoj fazi razvoja masne pruge su obično smeštene u području oko aortnih zalistaka, u zadnjem zidu silaznog dela grudne aorte, te uz ishodišta interkostalnih arterija u grudnoj aorti. U dobi od oko 10 godina masne se pruge pojavljuju i u koronarnim arterijama, najviše u gornjem delu leve koronarne arterije.

Histološki, one čine nakupnine penušavih ćelija s fino vakuoliziranom citoplazmom, koje nastaju od makrofaga i glatkih mišićnih ćelija (GMS). Na ivici može biti prisutno i nekoliko T limfocita. U većim nakupninama može biti i nešto ekstracelularnog lipidnog sadržaja koji nastaje odumiranjem penušavih ćelija, ali na ivicama se nalazi ćelijska proliferacija, nešto vezivnog tkiva i vrlo nežna kapa smeštena između same promene i neoštećene endotelne površine iznad nje. Mada masne pruge mogu da prethode potpuno razvijenim ateromima, neke nestaju budući da su mnoge

masne pruge smeštene u delovima aorte koji su tipično retko zahvaćeni u potpuno razvijenoj bolesti (npr. luk aorte).

Štaviše, učestalost je masnih pruga jednaka u sve dece, bez obzira na rasu, zemlju u kojoj žive i predispoziciju za kasniji razvoj ateroskleroze. Zato, uprkos tome što mnoge ateromske naslage nastaju od masnih pruga, sve masne pruge ne prelaze obavezno u ateromske plakove.

Ateromski je plak glavno obeležje AS. Može sadržati obilje lipida, češće je vezivnomasna lezija, a katkad je gotovo isključivo celularna i vezivna. Najveći ateromi su veličine od nekoliko centimetara i zavisno od sadržaja lipida, mogu biti svetložute do sive intimalne promene, izbočene nekoliko milimetara iznad površine okolne intime, različitih oblika, mogu se međusobno spajati stvarajući reljefni izgled. Na preseku obično postoji središnje žarište grudvičastog sadržaja okruženo čvršćim zidom nejasno ograničenih ivica, a prekriveno žilavom sivkastobelom vezivnom kapom. Kao što je već spomenuto, u nekim naslagama ima malo lipida, pa se vidi samo žilava sivkastobela uzdignuta lezija (33).

Ateromi se obično nalaze u određenim područjima: donji deo trbušne aorte, koronarne arterije, poplitealne arterije, silazni deo grudne aorte, unutrašnje karotidne arterije i Willijev prsten. Mogu biti zahvaćene i druge srednje velike mišićne arterije, ali arterije gornjih ekstremiteta, mezenterijalne i bubrežne arterije su uglavnom pošteđene, osim njihovih ishodišta. Luk aorte je takođe pošteđen, osim ako pacijent nema sifilistični aortitis. Kako bolest napreduje, postoji sklonost stvaranju sve većeg broja ateroma, pa oni u uznapredovalim slučajevima mogu praktično prekrivati abdominalnu aortu. Slično tome, postaju brojniji i u koronarnim arterijama, ali obično su najopsežniji u prvih 6 cm, premda njihovo izbočenje u lumen ne ugrožava bitno prohodnost krvnog suda, mada u manjim arterijama, posebno koronarnim i arterijama mozga, mogu znatno smanjiti protok posebno pri komplikovanim lezijama.

Mikroskopski, plakovi imaju u osnovi tri komponente:

- Čelije, uključujući GMS krvnog suda, krvne monocite/makrofage i razbacane limfocite
- Vlakna i stromu vezivnog tkiva i
- Lipide

Neki od ateroma sadrže relativno male količine lipida i građeni su isključivo od glatkih mišićnih ćelija, koje zajedno s kolagenom i elastičnim vlaknima, te proteoglikanima grade takozvani vezivni plak. U drugim ćelijski i stromalni elementi čine »vezivnu kapu« u lumenu, pokrivajući mekano, zrnasto središte koje sadrži različitu mešavinu proteoglikana, ćelijskog detritusa, fibrina i drugih proteina plazme, te najvažnije, holesterol (koji može stvarati kristale u obliku igle) i holesterolske estere (klasični vezivno-masni aterom). Na ivicama se tih mekih središta nalazi manje ili više penušavih ćelija kratkih lipidima. Kako se naslage povećavaju, uzrokuju atrofiju i fibrozu medije ispod njih, što oslabljuje elastičnost i čvrstinu zida, izazivaju infiltrate limfocita u pripadajućoj adventiciji te podstiču vaskularizaciju oko svojih ivica, uglavnom urastanjem krvnih sudova iz vasa vasorum. Na plaku se mogu stvoriti muralni trombi koji budu organizovani i ugrađeni u plakove; kanalizacija tromba dodatni je mehanizam vaskularizacije plakova (33).

Tipični aterom može podleći jednoj od četiri moguće promene, uzrokujući takozvane komplikovane plakove:

1. kod uznapredovale bolesti plakovi često podležu mestimičnom ili masivnom zadebljanju, pa se arterije mogu praktično pretvoriti u čvrste cevi;
2. rascep ili ulceracija luminalne površine s prskanjem plaka može izbacići sadržaj u krvotok (holesterolski embolus);
3. na rascepljenim ili ulcerisanim lezijama može se razviti superponirana tromboza;



4. krvarenje u plaku može nastati zbog gubitka integriteta endotela (rana ulceracija), što dovodi do progresivnog ulaska krvi iz krvotoka, ili pak krvarenje može nastati iz opisanih kapilara oko plaka. Hemoragija može povećati plak i uzrokovati njegovo prskanje (33).

Te se četiri komplikacije mogu razviti u plakovima u svim kombinacijama. Jasno je da ulceracija, tromboza i krvarenje unutar plaka mogu imati ozbiljne posledice u malim krvnim sudovima, kao što su oni u srcu i mozgu, budući da mogu uzrokovati potpuno začepljenje krvnog suda. U većim krvnim sudovima (npr. aorti) takve komplikacije imaju mali uticaj na promer lumena, ali oštećenje medije ispod njih može dovesti do aterosklerotske aneurizme koja je obično smeštena u donjem delu aorte, ispod bubrežnih arterija.

### **1.5. DIJAGNOSTIKA ATEROSKLEROZE**

Kontrastna luminografija je zlatni standard za anatomiju ateroskleroze. Za dijagnozu IBS.a invazivna neselektivna koronarna angiografija (IKA) je najbolja metoda a od neinvazivnih metoda mogu se koristiti MDCT koronarografija i MR angiografija. Morfološke promene se slabije verifikuju magnetnom rezonancom ali se više koriste kod dece i mladih žena zbog neželjenih efekata rentgenskog zračenja. Patofiziološke promene koje karakterišu stvaranje plaka mogu se pratiti molekularnim imidžingom (PET,SPECT). Ovim metodama se detektuju mikrokalcifikacije, hipoksija i neoangiogeneza (34).

### **1.6. PARAMETRI ZA PRAĆENJE PREKLINIČKE ATEROSKLEROZE**

Lp (a) je lipoprotein koji ima sličnu hemijsku strukturu kao LDL holesterol. Otkrio ga je Kare Berg 1963. godine. Gen za Lp(a) je kloniran 1987. godine. Deo molekule ovog lipoproteina je sličan plazminogenu, proteinu krvi koji ubrzava zgrušavanje krvi, sputava fibrinolizu tj. razgradnju tromba i

ima uticaja na stvaranje tromba (stimuliše sintezu PAI-1). Povišen Lp(a) ukazuje na genetsku sklonost za kardiovaskularne, cerebrovaskularne bolesti. Promena načina života ne utiče na Lp(a) ali negativan uticaj na njega ispoljavaju određene bolesti: hipotireoza, dijabetes melitus, hronična bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom. U dijagnostici rane ateroskleroze ima najveći značaj za koronarne krvne sudove, povećava rizik za trombozu (35).

CRP je  $\beta$ 2-globulin krvi, molekulske mase 140000 daltona (Da) koji se stvara u jetri. CRP je jedan od najjačih reaktanata akutne faze infekcije. hs-CRP (»high sensitivity« CRP) je visoko senzitivni parametar koji ima ulogu u otkrivanju inflamacije niskog intenziteta koja je u vezi sa povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja (36,37).

U nekoliko poslednjih decenija u autopsijskim studijama je nađena značajna korelacija između ateroskleroze koronarnih arterija i stepena aterosklerotskih lezija u ekstrakranijalnim karotidnim arterijama. Iz ove činjenice proizilazi dijagnostički značaj procene karotidnih arterija kod bolesnika sa suspektnom koronarnom bolešću. (38,39) Zaista, nedavno je demonstrirano da je karotidna ultrasonografija koristan dijagnostički metod koji je komparabilan sa testom opterećenja. U dugotrajnoj prospektivnoj studiji (prosečno vreme praćenja 8,8 godina) Hodis i saradnici (40) su zaključili da apsolutna vrednost debljine intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija i progresija iste predviđa rizik od kliničkih koronarnih događaja pouzdanije od koronarografije i lipidnih merenja.

Homocistein (2-amino-4 sulfanil butanska kiselina) je neesencijalna aminokiselina, intermedijerni produkt metabolizma metionina koji je esencijalna aminokiselina. Homocistein je u povišenim koncentracijama faktor rizika za oštećenje krvnih sudova. Homocistein u organizmu podleže remetilaciji (neophodni folat i vitamin B12 kao koenzimi) i transsulfuraciji (neophodan vitamin B6 kao koenzim). Aktivni folat je 5-metiltetrahidrofolat i služi kao donator metil grupa.

Remetilacija omogućava da se homocistein konvertuje u metionin što se dešava sa oko 50% homocisteina. Transsulfuracija daje cistein i od njega potom nastaje glutathion koji je jak prirodni antioksidant. U metabolizmu homocisteina su takođe značajni B2 (riboflavin) i magnezijum koji uz već pomenute B vitamine sprečavaju pojavu hiperhomocisteinemije sa svim njenim negativnim posledicama.

Velika dilema se nameće oko normalnih graničnih vrednosti homocisteina koje se kreću od 6,3 $\mu$ mol/l (Broxmeyer 2004) do 15  $\mu$ mol/l u radovima Bluma i saradnika (43) jer se često koriste granični skorovi koji često nisu dovoljno osetljivi, pa se suplementacija vrši previše kasno ili čak izostaje. Nivo metilmaloničke kiseline i homocisteina u serumu je povišen u deficitu B12 u oko 90% slučajeva. Poželjno je da se nivoi homocisteina i metilmaloničke kiseline odrede u svim slučajevima kada je nivo vitamina B12 u serumu u opsegu od 200-400 pmol/l. Kod deficita folata povišen je homocistein a ne i metilmalonična kiselina. Holotranskobalamin je metabolički aktivna forma vitamina B12 koju ćelije mogu da iskoriste (44). Nizak holotranskobalamin je pouzdaniji pokazatelj nedostatka vitamina B12 od serumskog nivoa vitamina B12. Takođe je holotranskobalamin najraniji pokazatelj deficita vitamina B12.

Faktori rizika za pojavu hiperhomocisteinemije su (45):

1. Starije životno doba
2. Muški pol
3. Žene u menopauzi
4. Nedostatak u hrani vitamina B grupe (folata(B9), kobalamina (B12), piridoksina (B6), riboflavina (B2) ili poremećaji crevne resorpcije i drugo)
5. Konzumacija kafe
6. Pušenje
7. Konzumacija alkohola
8. Gojaznost
9. Ishrana sa visokim sadržajem metionina (crvena mesa, mlečni proizvodi)
10. Polimorfizmi enzima kao što su: metionin sintetaza, metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) polimorfizmi C677T; A1298C), Cistationin beta sintetaza

(CBS) polimorfizmi T833C/844ins68; G919A), cistationin gama lijaza. Postoji značajna interakcija polimorfizama MTHFR C677T, MTHFR A1298C i CBS haplotipa 844ins68/T833C.

11. Lekovi (antiepileptici, metotreksat, metformin, holestiramin, fenfibrat, levodopa, niacin (B3), oralni kontraceptivi)
12. Azot oksid
13. Bubrežna insuficijencija
14. Karcinomi
15. Psorijaza
16. Reumatoidni artritis
17. Dijabetes melitus
18. Gastrointestinalni poremećaji
19. Perniciozna anemija
20. Hipotiroidizam
21. Nedostatak betaina i magnezijuma.

1969. godine je otkrivena veza homocisteina sa aterosklerozom. Homocistein može zbog karakteristika samog molekula da dovede do oštećenja zida arterijskih krvnih sudova, do nastanka zapaljenja i posledičnog razvoja kardiovaskularnog oboljenja. Homocistein izaziva i ubrzava širenje ateroskleroze. On je nezavisan faktor rizika za infarkt miokarda i CVI.

U lečenju hiperhomocisteinemije se koriste vitamini B grupe: folna kiselina (vitamin B9), piridoksin (vitamin B6), kobalamin (vitamin B12) i riboflavin (vitamin B2) jer snižavaju nivo homocisteina. U rezistentnim slučajevima se osim folata, vitamina B6 i vitamina B12 (ili još bolje njihovih metlisanih formi), daju vitamin B2, betain (tri-metil-glicin-TMG), holin, N-acetil-cistein (NAC), S-adenozilmetionin (S-AMe) i taurin. Lečenje je individualizovano zbog različitih polimorfizama koji utiču na metabolizam. Prva mera je davanje vitamina B12, B9 i B6, a po potrebi se uvode i drugi molekuli.

U slučaju određenih polimorfizama gena koji sintetišu neophodne enzime

izostaje konverzija folne kiseline u L-metilfolat, te se gube pozitivni efekti davanja B9 (46). L-metilfolat je neophodan za sintezu tri ključna neurotransmitera: serotonina, noradrenalina i dopamina. Davanje vitamina B12 obara nivo homocisteina ali u slučaju oštećenja bubrega cijankobalamin može da deluje štetno na bubrege i indirektno štetno na srčanu funkciju te treba koristiti druge oblike vitamina B12 kao što je metilkobalamin mada još uvek nema dovoljno studija koje bi ovo potvrdile (47).

Ateroskleroza je jedan od značajnih imenitelja mnogih patoloških procesa pa i nedostatka vitamina. Davanje vitamina može da deluje antiaterogeno na više načina (48).

1. Poboljšanje endotelijalne funkcije (Vitamini A,C,D i E)
2. Poboljšanje metaboličkog statusa (Vitamini A,B12,C,D i K)
3. Inhibicija sistema renin-angiotenzin aldosteron (Vitamin D)
4. Antiinflamatorno dejstvo (Vitamini A,D,E i K5)
5. Antioksidantno dejstvo (Vitamini A,C i E)
6. Snižavanje nivoa homocisteina (Vitamini B12, B9,B6)
7. Reverzija kalcifikacija arterija (Vitamin K)

Uzimajući u obzira stanje vitamina A,B12,B6,B9,C,D, E i K može se odrediti adekvatna suplementacija ovih vitamina, smanjiti ateroskleroza i sniziti kardiovaskularni rizik.

Vitamin D-1,25(OH)2D3 je liposolubilni sekosteroidni hormon sa receptorima vitamina D (VDR) u čitavom organizmu. Vitamin D reguliše apsorpciju kalcijuma i fosfora, inhibiše sekreciju parathormona (PTH) i proliferaciju paratiroidnih žlezda regulišući tako funkciju kostiju. Vremenom su otkrivene i razne druge funkcije vitamina D. Ispostavilo se da je on važan za rad mozga, da deluje kao neurotrofički faktor, utiče na holinergičku transmisiju, pomaže uklanjanju amiloida beta, reguliše zapaljenje, endokrini i imunski sistem, deluje kao antioksidant i antiishemik (deluje zaštitno na krvne sudove).

Adolf Windaus je dobio Nobelovu nagradu za hemiju 1928. godine za svoj rad transformacija holesterola u vitamin D. Windaus je dao patent hemijskim koncernima Merck i Bayer te je razvijen komercijalni preparat Vigantol 1927. godine (61).

Vitamin D sintetišu svi sisari ali je produkcija kod ljudi skoro zanemarljiva i nastaje lokalno sa autokrinim i parakrinim efektima. Vitamin D sintetišu gljivice a biljke uglavnom sadrže provitamine ergosterol i male količine 7-dehidroholesterola. U biljkama se od ergosterola pod dejstvom UVB zračenja (290-315 nm) stvara vitamin D2 ili ergokaciferol (62). Najbolji izvor ergokalciferola je ulje pšeničnih klica izloženo UVB zračenju.

Hrana je većinom oskudna u vitaminu D i samo do 1/5 dnevnih čovekovih potreba može da se na taj način podmiri. Uglavnom vitamina D ima u nekim vrstama ribe koje imaju dosta masti kao što su jegulja, haringa, losos, sardine i skuša, zatim riblje ulje i žumance.

Hrana i suplementi sadrže holekalciferol (vitamin D3) ili ergokalciferol. Vitamin D3 se nalazi u životinjskoj hrani a u ljudskom organizmu se isti stvara iz 7-dehidroholesterola pod dejstvom UVB zračenja (290-315nm).

Tamnija prebojenost kože snižava produkciju vitamina D jer melanociti odnosno melanin, upija UVB zračenje smanjujući rizik oboljevanja od karcinoma kože ali i smanjujući stvaranje vitamina D. Zagađenost vazduha ometa zračenje kao i oblačnost, vlažnost vazduha, korišćenje zaštitnih krema i odeća. Preterano sunčanje ne povećava sintezu vitamina D u koži jer dolazi do fotodegradacije vitamina D u biološki neaktivne forme.

Vitamin D3 iz hrane i iz suplemenata se u duodenumu resorbuju i limfom u sastavu hilomikrona se transportuju do jetre. Endogeni Vitamin D3 odlazi u jetru i bubrege (gde se vrši dvostruka hidroksilacija) vezan u krvi za D-vezujući protein (Vitamin D binding protein-DBP).

U jetri enzim vitamin D 25-hidroksilaza iz porodice P450 (CYP), naročito CP27A1 pretvara vitamin D3 u kalcidiol-25(OH)D3, a ergokalciferol u 25(OH)D2. Ove dve forme se smatraju zalihama vitamina D u organizmu. Upravo se 25(OH) D3 i 25(OH)D2 se mere u serumu kao marker statusa vitamina D.

U bubregu se u tubulskim ćelijama iz 25(OH)D3 i 25(OH)2D2 konačno sintetiše aktina forma vitamina D tzv. Kalcitriol tj.  $1\alpha(\text{OH})2\text{D}_3$  ili  $1\alpha(\text{OH})2\text{D}_2$  posredstvom enzima  $1\alpha$ hidroksilaze (CYP 27B1).

Vitamin D većinom kontroliše resorpciju kalcijuma i fosfora u crevima i nivo ovih minerala u krvi. Dejstvo  $1\alpha$ hidroksilaze je pod kontrolom paratiroidnog hormona (PTH) koji pojačava sintezu kalcitriola što čini i hipokalcemija a suprimuje vitamin D. Kalcitriol i kalcijum nishodno regulišu PTH. Paratiroidne žlezde luče PTH podstaknute niskim nivoima kalcijuma i višim nivoima fosfora.

Glavna uloga vitamina D u čovekovom organizmu je održavanje normokalcemije i to kontrolom resorpcije kalcijuma u crevnom traktu. Kada nema dovoljno kalcijuma vitamin D povećava razgradnju kostiju. Osim toga hipokalcemija izaziva i porast PTH koji stimuliše stvaranje aktivnih formi vitamina D u bubrezima.

Metabolizam vitamina D je složen ali je samo sinteza kalcitriola u bubrezima striktno kontrolisana. Koncentracija vitamina D3 koreliše sa količinom vitamina D u masnom tkivu. Vitamin D se nakuplja i u mišićima. Poluvreme života vitamina D je oko 62 dana.

Završni korak u metabolizmu vitamina D je njegova inaktivacija koju posreduje enzim 24-hidroksilaza tokom koje se  $1,25(\text{OH})2\text{D}$  i  $25(\text{OH})\text{D}$  transformišu u  $1,24,25(\text{OH})3\text{D}$  i na kraju kataboličkog puta nastaju kalcitroična kiselina i inaktivni  $24,25(\text{OH})2\text{D}$ .

Vitamin D tj. aktivna forma kalcitriol se vezuje za vitamin D receptor (VDR)

koji interreaguje sa receptorom retinoične kiseline X (RXR) u jedru ćelija gradeći heterodimer koji se potom vezuje za vitamin D response elements (VDREs) koji je specifična sekvenca DNK u promotorskoj regiji odgovarajućeg gena (63). Ovako vezani vitamin D reguliše transkripciju te modifikuje ekspresiju mnogih gena. Smatra se da vitamin D reguliše više od 200 gena koji učestvuju u sintezi renina u bubrezima, insulina u pankreasu, oslobađanju citokina iz limfocita, proliferaciji i rastu glatkomišićnih ćelija i kardiomiocita. VDR gen je lociran na dugom kraku hromozoma 12 (12q13.1) i ima više polimorfizama.

Osim sporih, genomskih aktivnosti preko VDR, aktivni vitamin D u obe forme (1,25(OH)2D3 i 1,25(OH)2D2) deluje i brzo, negenomski preko voltno zavisnih kalcijumovih kanala (64).

Nedostatak vitamina D predstavlja pravu pandemiju (65). Procenjuje se da bar 50% globalne populacije ima nedostatak vitamina D (66). Prevalenca deficita vitamina D u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi preko 77% (67), u Velikoj Britaniji je kod graničnog skora od 80nmol/l preko 90% (Previtace,2008), a u Indiji prevalenca deficita vitamina D iznosi 70-100% (68).

Nedostatak vitamina D je definisan kao nivo u krvi manji od 50nmol/l, a insuficijencija kao nivo od 50 do 75 nmol/l (69).

Danas su preporučene normalne vrednosti vitamina D između 75 i 150nmol/l (63). Smatra se da je za poboljšanje apsorpcije kalcijuma optimalno da koncentracija vitamina D u serumu bude preko 80nmol/l (70).

Dijagnoza deficita se zasniva na nivoima 25(OH)D koji je depo forma vitamina D sa znatno dužim poluživotom (65). Zlatni standard za dijagnostiku je tečna hromatografija-tandem mas spektroskopija. Ne treba se pouzdati u nivo 1,25(OH)2D koji je često normalan ili čak povišen zbog sekundarnog hiperparatireoidizma (71). Takođe hipokalcemija indukuje produkciju parathormona (PTH) i pseudonormalne nivoe 1,25(OH)2D u serumu.



Uobičajeni faktori rizika za nedostatak vitamina D (65,72).

1. Starije životno doba (>65 godina), deca mlađa od 5 godina
2. Rastuća distanca od ekvatora
3. Tamnija boja kože
4. Zimska sezona
5. Mala izloženost suncu, korišćenje zaštitnih krema sa faktorom 15 i više, pokrivanje kože odećom
6. Institucionalizovane osobe i osobe koje ne izlaze iz kuće
7. Aerozagađenje
8. Gojaznost (BMI > 30)
9. Pušenje
10. Fizička neaktivnost
11. Veganska/vegetarijanska ishrana
12. Poremećaji resorpcije (celijakija, Crohn-ova bolest, gastrektomija, holestaza)
13. Bolesti jetre i bubrega
14. Lekovi: antikonvulzivi, holestirain, kolestipol, rifampicin, glukokortikoidi, antiretinoidna sredstva, neki citostatici, neki antiepileptici
15. Trudnoća, laktacija
16. Genetski faktori

U slučaju da prestane unos vitamina D hranom ili prestane izloženost UVB zračenju, zalihe se istroše za oko 6-8 nedelja, što znači da značajnijih zaliha ljudski organizam nema (63).

Kod gojaznih osoba se vitamin D zadržava u masnim ćelijama te je nivo u serumu snižen.

Pokazano je da efekti vitamina D zavise od doze i vrste (73). Vitamin D3 se pokazao za oko trećinu efikasniji od vitamina D2 jer vitamin D2 ima manju bioraspoloživost, slabiju stabilnost, kraće dejstvo i sa godinama postaje manje efikasan.

Iako je manje efikasan, vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) je podesan za vegane jer je biljnog porekla, dok je aktivna forma kalcitriol pogodna za osobe sa teškom insuficijencijom bubrega koji ne mogu da transformišu holekalciferol ili ergokalciferol u kalcitriol.

Smatra se da je terapijski najefikasnija forma vitamina D kalcitriol tj. 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Treba znati da je odnos različitih jedinica vitamina D sledeći: 400IU odgovara 10mcg ili 26nmol (65). Ne postoji usaglašenost u pogledu poželjnih dnevnih doza.

U terapijske svrhe se preporučuju veće doze vitamina D, od 1000IU do 10000IU dnevno (63). Ne treba davati jednokratno velike doze vitamina D od 300000 do 500000IU (74). Smatra se da je gornja granica bezbednosti doza od 10000 IU/dnevno (70). Kod gojaznih, starijih ili tamnoputih osoba, nekad je tokom zime potrebno i do 5000 IU vitamina D dnevno, što većina lekara doživljava kao preveliku dozu (75).

Zalihe vitamina D se u organizmu popune za oko tri meseca i potom se daju doze održavanja 800-1000IU dnevno(65). Međutim doze održavanja treba određivati prema svakoj osobi u odnosu na postignute nivoe u serumu, zbog velikih razlika interindividualno u metabolizmu, izloženosti suncu i drugih parametara koji se razlikuju od osobe do osobe. Naravno, potrebne su kontrole vitamina D kako bi se procenila adekvatnost doza, pri čemu treba imati u vidu da su u većini slučajeva vrednosti najviše leti a najniže zimi.

Toksični efekti visokih doza vitamina D nastaju posle nekoliko meseci davanja visokih doza (76). Toksične doze suplementacije su kada se pređe 10000IU dnevno, odnosno nivoi vitamina D preko 375nmol/l(150ng/ml) (77). Naročito je izražena toksičnost na nivoima vitamina D u serumu od 500 nmol/l ili više, što podrazumeva unos od preko 20000IU /dnevno (78).

Nekad i davanje manjih doza vitamina D sa kalcijumom može da poveća učestalost pojave kamena u bubregu a davanje prekomernih doza i taloženje kalcijuma

u drugim mekim tkivima. Kratkotrajna davanja velikih količina suplemenata vitamina D (npr. 50000IU/nedeljno tokom 8 nedelja) nisu toksična, jer se tada popunjavaju depoi, već je toksično dugotrajno davanje visokih doza (79).

Inflamacija ima značajan uticaj na pojavu ateroskleroze (80). Nizak nivo serumskog vitamina D deluje proinflamatorno kao i sekundarni hiperparatireoidizam koji je izazvan ovim deficitom (81). Niži nivoi vitamina D su faktor rizika za nastanak ateroskleroze i kardio i cerebrovaskulnih događaja preko većeg broja mehanizama (82). Takođe nizak nivo vitamina D povećava opšti mortalitet (83). Nedostatak vitamina D dovodi do aktivacije RAS što izaziva arterijsku hipertenziju, povećava insulinsku rezistenciju.

Vitamin D deluje na zid arterija kako direktno tako i indirektno (69). Indirektno dejstvo se ispoljava tako što je nizak vitamin D faktor rizika za dijabetes mellitus, hipertenziju, hiperlipidemiju. Vitamin D smanjuje aktivnost proinflamatornih citokina u arterijama, reguliše stvaranje mnogih proteina u zidovima krvnih sudova, a takođe i smanjuje unos holesterola u makrofage, sprečavajući pojavu penastih ćelija i proces ateroskleroze (69). Terapijski efekti u ovom domenu još uvek nisu dovoljno proučeni.

Deficit vitamina D ima uticaj na inflamatorne procese koje izaziva hronična pojačana stimulacija renin-angiotenzin sistema (RAS) (84). Ovaj sistem sačinjavaju renin, angiotenzin-konvertujući enzim (ACE), angiotenzinogen, angiotenzin (ANGI i ANGII). Preterana stimulacija RAS je povezana sa arterijskom hipertenzijom, infarktom srca, infarktom mozga i hipertrofijom leve srčane komore i glatkih mišićnih krvnih sudova što je slično dejstvu niskih nivoa vitamina D u serumu. U mnogim tkivima su kolokalizovani RAS i VDR receptori i oba učestvuju u zapaljenskim i imunološkim procesima. Moguće je da su u nekim procesima i spregnuti povratnom vezom tako da postoji mogućnost da je ubikvitarno nizak vitamin D bar delom posledica hiperaktivnosti RAS. Ova veza bi imala i terapijske implikacije jer bi efekat davanja vitamina D bio veći ako bi blokirali RAS. Vitamin D reguliše gene odgovorne za sintezu renina (84). Vitamin D inhibiše sintezu renina i na taj način suprimuje RAS

smanjujući rizik od arterijske hipertenzije ali i dijabetes melitusa. Davanje vitamina D snižava arterijsku hipertenziju (85).

Mitochondrije su jedno od mesta kolokalizacije VDR i RAS receptora, te kada je nivo vitamina D nedovoljan, pojačava se ekspresija ANGII tip1 (AT1) receptora, dok davanje vitamina D ima suprotan efekat što deluje citoprotektivno (86).

Interrekcija RAS i vitamina D bi učestvovala u inflamatornom odgovoru, gde bi vitamin D suzbijao zapaljenje i delovao antiproliferativno, antioksidantno i imunomodulatorno (84).

Verovatno da je pojačana aktivnost RAS usled nedostatka vitamina D, glavni mehanizam kojim ova deficijencija pojačava rizik od arterijske hipertenzije (87). Usled dejstva pomenutih faktora nastaje hipertrofija glatkih mišićnih ćelija i hipertrofija leve srčane komore. Povišenje nivoa vitamina D snižava sistolni i dijastolni krvni pritisak (88) mada nisu sve studije u tome saglasne. Vitamin D ima i direktno dejstvo na endotelne ćelije krvnih sudova i preko njih reguliše vazodilataciju (89). Kao posledica nedostatka vitamina D mogu da nastanu infarkt srca, infarkt mozga, periferna arterijska bolest kao i povećana smrtnost iz svih razloga. U jednoj studiji u SAD je nađeno da čak 96% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda ima niske nivoe vitamina D (90).

Niski nivoi vitamina D u serumu korelišu sa nastankom kako DM1 tako i DM2 ali i sa pojavom komplikacija dijabetesa kao što su kardiovaskularne bolesti, oštećenje bubrega i periferna neuropatija (91). Davanje vitamina D poboljšava glikoregulaciju sa platoom na vrednostima između 100 i 120 nmol/l.

Autoimune bolesti nastaju usled naslednih i sredinskih faktora od kojih se sve više otkriva značaj vitamina D koji je jedan od najznačajnijih regulatora gena i posrednika u imunskom sistemu (92). Nedostatak vitamina D je rizik za autoimunske bolesti kao što je DM1. Vitamin D kako direktno tako i indirektno reguliše diferencijaciju i aktivaciju CD4+ limfocita (92). Na ovaj način se sprečavaju autoimunski procesi. Pokazano je da in vivo 1,25(OH)2D3 deluje imunosupresivno na

niz citokina koji deluju proinflamatorno što izaziva progresiju autoimunskih bolesti. Velika Finska studija je pokazala da davanje vitamina D u dozi od 2000IU dnevno, tokom prve godine života smanjuje rizik od nastanka dijabetes mellitusa tip 1 u toku praćenja od 30 godina za 78% (93). U mladih ljudi sa dijabetes mellitusom tip 1 nedostatak vitamina D povećava rizik od nastanka retinopatije, nefropatije i dijabetesne polineuropatije (94,95,96,97).

## **1.7. KLINIČKA VAŽNOST ATEROSKLEROZE**

Kliničke implikacije i moguće posledice AS su već opširno istaknute. Zato je razumljivo da se ulažu veliki naponi kako bi se pronašle mogućnosti za njihovo ublažavanje. One uključuju programe primarne prevencije u osoba koje nikada nisu preživele akutno aterosklerotsko stanje, usmerene su na prevenciju ili odgađanje stvaranja ateromskih naslaga, odnosno na njihovo moguće povlačenje u tih osoba, te programe sekundarne prevencije radi sprečavanja ponovljenog akutnog aterosklerotskog stanja, kao što je infarkt miokarda. Javnost je prepuna saveta za primarnu prevenciju: prestanak pušenja cigareta, lečenje hipertenzije, snižavanje telesne mase, povećanje fizičke aktivnosti, smanjenje konzumiranja alkohola, snižavanje holesterola i LDL holesterola i povećanje HDL holesterola.

Većina dokaza upućuje na to da lečenje hiperholesterolemije, bilo dijetom bilo lekovima, snižava stopu smrtnosti od IBS-a. Štaviše, postoji nada da bi propisan način ishrane s manje lipida mogao izazvati povlačenje već razvijenih aterosklerotskih plakova, što je potvrđeno u životinja. Osim toga, neka angiografska istraživanja u ljudi upućuju da ishrana s malo lipida zaustavlja napredovanje sužavanja koronarnih arterija, pa čak i smanjuje broj plakova(115,116). Shodno tome programi sekundarne prevencije zasnovani na pokušaju snižavanja lipida u serumu i prevencije trombotskih komplikacija upotrebom antitrombocitnih lekova uspešno su smanjili učestalost ponovnih infarkta miokarda.

Ateroskleroza je najčešća bolest koronarnih arterija i najčeši uzrok IBS.a. Dijabetes mellitus dovodi do ubrzanog starenja krvnih sudova i predstavlja značajan nezavisan faktor rizika za koronarnu bolest.

Rano otkrivanje ateroskleroze na koronarnim arterijama je bitno u primarnoj prevenciji koronarne bolesti u mlađih pacijenata sa dijabetesom. Danas, ne postoji jasan stav koja je dijagnostička metoda optimalna za rano otkrivanje ishemijske bolesti srca u mlađih pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1. Zbog kardijalne autonomne neuropatije koja se vrlo često javlja u ovih pacijenata može doći do pojave asimptomatske ishemije i kada postoje značajne stenoze na koronarnim arterijama a test opterećenja je često u ovih pacijenata nekonkluzivan.

## **1.8. MULTI-DETEKTORSKA KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA KORONARNIH KRVNIH SUDOVA**

Pojava MDCT tehnologije, sa 16-slajsnim i kasnije 64, 128 i 256 slajsnim aparatima, multidektorskim skenerima, sa mogućom debljinom reza 0,3 do 0,6 mm, dovela je do značajnih promena u načinu dijagnostike koronarne bolesti srca.

1991. godine razvijen je prvi multislajсни skener Elscint CT Twin (117). To je bio dvoslajсни skener, koji je tokom svake rotacije pravio dva preseka. Ova tehnologija se brzo razvijala, pa je ubrzo pušten u rad 4 slajсни, zatim 16-to slajсни, 64-slajсни, 128 i 256 slajсни (117). Pojava »dual source« tehnologije, sa dva izvora x-zraka i upotreba multislajсных detektora postavljenih jednih nasuprot drugima pod uglom od 90 stepeni, koji se kontinuirano rotiraju oko pacijenta tokom snimanja, omogućila je skraćivanje vremena snimanja (a time i vremena u kome je potrebno da pacijent zadrži dah) i obezbedila mnogo kvalitetniju sliku ispitivanih krvnih sudova (118,119).

Tokom CT snimanja simultano se prati EKG zapis i analiza slika se obavlja u fazi srednje ili kasne dijastole. Na ovaj način se dobijaju podaci (slike) tokom celog srčanog ciklusa, ali se u obradi slika koriste samo podaci kratkog dela srčanog ciklusa-kasne dijastole (119). Snimanje u određenom delu dijastole (kasna dijastola) odnosno »cardiac triggering« odnosno »ECG gating« (engl.prim.aut.) predstavlja veoma važan momenat za dobijanje kvalitetne slike koronarne arterije (120). Veoma važan, skoro limitirajući, uslov za izvođenje CT koronarografije je i održavanje srčane frekvencije do 65/min, uz odsustvo ekstrasistola, čime se ostvaruje duža dijastola i »motion-free images« (eng.prim.aut.), čime se dobija slika koronarnih krvnih sudova visokog kvaliteta (121,122,123).

Srce je u stalnom pokretu. Regularan način snimanja nije moguć jer bi pulsiranje srca proizvelo artefakte na slici. Zato se skeniranje srca i krvnih sudova srca vrši uz EKG sinhronizaciju. Postoje dva načina snimanja, prospektivno trigerovanje i retrospektivni gejting. Prospektivno trigerovanje koristi sekvencijalni mod skeniranja koji se vrši spiralnom CT tehnikom. Retrospektivni gejting koristi spiralni način skeniranja. Razlika između dve metode jeste u načinu sakupljanja podataka i načinu rekonstrukcije slike.

Prospektivno trigerovanje se koristi u sekvencijalnom modu, što znači da se posle svakog skena, tj. rotacije, sto pomera i za to vreme se ne prikupljaju podaci. Svaki pojedinačni sken je vremenski predodređen i u sinhronizaciji je sa R-pikom EKG-a. Kad je srce u miru (posle R-pika) moguće je izvršiti sken tako da se na krajnjoj slici ne pojave artefakti usled pokreta srca. Vreme trajanja ovog perioda se naziva vremenski prozor. Sken se vrši pri svakom drugom otkucaju srca. Izvor x-zračenja se uključuje samo za vreme trajanje vremenskog prozora i tad se isporučuje 100% doze zračenja.

Kod retrospektivnog gejtinga skeniranje se vrši u spiralnom modu. Podaci se čuvaju zajedno i sinhrono sa EKG-om. Izvor zrači kontinualno (bez isključenja i uključanja kao kod prospektivnog trigerovanja) i podaci se tokom čitavog skeniranja sačuvavaju u memoriji računara. Razlika od prethodne metode jeste u tome što se kod retrospektivnog gejtinga vremenski prozor bira naknadno. Iz seta podataka za generisanje slike se biraju samo oni koji odgovaraju delu posle R-pika na EKG-u.

Retrospektivni gejting se koristi na dva načina: rekonstrukcija iz jedne i rekonstrukcija iz više sekcija.

Multi-detektorska kompjuterska tomografija koronarnih arterija (CT koronarografija) je neinvazivna dijagnostička procedura koja omogućava preciznu procenu stepena stenozna koronarnih krvnih sudova, vrste plaka u koronarnim arterijama, kao i funkcionalnog statusa (124). U mnogobrojnim radovima se navodi da je senzitivnost ove metode 63-100%, a specifičnost 86-100% u odnosu na klasičnu invazivnu koronarnu angiografiju (124). U novijim radovima senzitivnost se kreće oko 92%, specifičnost 95%, »positive predictive value« (PPV) 79%, »negative predictive value« (NPV) 98%, uz 100% sposobnost detekcije stenozne glavnog stabla leve koronarne arterije ili okluzije koronarne arterije (125).

Od uvođenja »dual source« tehnologije CT koronarografije, ovaj način vizuelizacije krvnih sudova srca, veličine i vrste plaka u krvnim sudovima ima još značajniju ulogu i u dijagnostici pacijenata sa anginom pectoris (senzitivnost 95%, specifičnost 95%, PPV 75%, NPV 99%) (126).

U velikoj OMCAS (Ontario Multidetector Computed Tomographic Coronary Angiography Study) studiji iz 2010. godine, u kojoj su poređeni rezultati CT koronarografije i IKA dobijena je ukupna senzitivnost 84%, specifičnost 93%, PPV 91% i NPV od 88% za stenozne preko 50 %. Slični rezultati dobijeni su i za stenozne preko 70% (127).

I druge studije »Accuracy (Assesment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography«, »Core64« kao i prospektivna multicentrična studija studija (Meijboom i saradnici,2008.) pokazale su visoku senzitivnost i specifičnost CT koronarografije u odnosu na invazivnu koronarnu angiografiju.

»Accuracy« studija obuhvatala je 230 pacijenata kod kojih nije bila dokazana koronarna bolest (128,129,130). Kriterijum za uključenje je bio



karakterističan bol u grudima sa ili bez pozitivnog testa opterećenja (128). Kod 13,9% pacijenata uočena je stenoza veća od 70% uz specifičnost i senzitivnost u odnosu na invazivnu koronarografiju 95% odnosno 73% (128). Za razliku od te studije u CORE 64 studiju bili su uključeni pacijenti sa ili bez ranije dijagnostikovane koronarne bolesti uz isključivanje pacijenata sa povišenom frekvencijom i »Ca score indexom« preko 600 (129). Opstruktivna koronarna bolest registrovana je kod 50% pacijenata uz senzitivnost i specifičnost 85% i 90% (129). U studiji Meijbooma iz 2008. godine, u kojoj su bili obuhvaćeni pacijenti sa akutnom ili stabilnom anginom pectoris kod kojih ranije nije dijagnostikovana koronarna okluzivna bolest dobijena je senzitivnost 99% a specifičnost 65% (u toj studiji koronarna okluzivna bolest je dokazana kod 68% ispitanika) (130). U sve tri studije uočen je visok procenat lažno pozitivnih nalaza CT koronarografije, koji zatim dovode do nepotrebnog izvođenja IKA (128,129,130).

U početku CT koronarografija bila je namenjena pacijentima sa malim stepenom rizika za koronarnu bolest, ali razvojem i usavršavanjem tehnologije, metoda dobija sve veći značaj u dijagnostici koronarne arterijske bolesti srca. Razvojem tehnologije, u prvom redu popravljanjem rezolucije aparata, CT koronarografija se uvodi u algoritam rutinskih procedura u dijagnostici koronarne bolesti srca (127,131).

Limitirajući faktor za uspešnu vizuelizaciju koronarnih krvnih sudova predstavljaju kalcifikovani plakovi, kalcifikati u zidovima koronarnih krvnih sudova, odnosno »Ca score index« (eng.prim.aut.) koji u značajnoj meri ograničava procenu stepena stenoza krvnog suda.

Kalcifikovani plak, odnosno prisustvo kalcijuma u zidu krvnog suda definiše rasvetljenje od 130 Hounsfielda ili više (1000 Hounsfielda je denzitet kortikalne kosti), na površini tri ili više piksela (više od  $1\text{mm}^2$ ) (127,132). Kalcijumski skor definiše proizvod površine kalcifikovanog plaka i maksimalnog denziteta plaka. Klasifikacija Ca scora je: minimalni (1-10),

umereni (11-100), srednje teški (101-400), teški oblik (više od 400) (123). Prisustvo koronarnog kalcijuma je u skoro 100% slučajeva specifično za aterosklerotsku bolest, ali nije specifično za opstruktivnu koronarnu bolest. Međutim, noviji radovi ukazuju da postoji velika korelacija između povišenog »Ca scora« i pojave hemodinamski značajnih stenoza koronarnih krvnih sudova (133). U brojnim studijama na 16-slajsnim i 64-slajsnim CT aparatima kao granična vrednost za uspešnu interpretaciju nalaza navodi se vrednost »Ca scora« preko 600 (123). Primena 64-slajsnih aparata, uz eliminaciju pacijenata sa Ca scorom preko 600, omogućava procenu stepena stenozе koronarnih arterija, koji po poslednjim radovima i studijama korelira sa nalazom klasične koronarne angiografije čak do 95% (124).

Međutim i odsustvo kalcifikovanih plakova, odnosno veoma nizak Ca score indeks ne znači odsustvo koronarne bolesti srca. U studiji CORE 64 kod pacijenata sa visokom sumnjom za postojanje koronarne bolesti srca kod kojih je na CT koronarografiji registrovan Ca scor indeks nula, u 56% slučajeva registrovana je stenoza preko 50 %. U ovoj studiji je pokazano da MDCT koronarografija u odnosu na IKA za registrovanje stenoza manjih od 50% ima senzitivnost 45% a specifičnost 95%. (134).

U početku primene MSCT tehnologije nivo zračenja, koji je pacijent primao bio je značajno veći u odnosu na klasičnu angiografiju, gde je doza zračenja iznosila i do 21 mili Siverta (mSv) (129). U Core 64 studiji iz 2006.godine (poređenje CT koronarografije sa invazivnom angiografijom) dobijena je srednja efektivna doza zračenja za muškarce 16 mSv, a za žene 15mSv (129). U PROTECTION I (Prospective Multicenter Study of Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography I) studiji dobijeno je prosečno zračenje od 12mSv (135).

U toku dijagnostičke, invazivne koronarne angiografije srednja doza iznosi od 2,5 do 10mSv (64). Uvođenjem tehnologije EKG »trigerovanja« u toku MSCT koronarografije, snimanje se vrši samo u određenom delu srčanog

ciklusa (deo dijastole) i redukcijom voltaže cevi smanjenje zračenja se može postići i do 90%, na vrednost manje od 1mSv (124,136,137).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati da li je multidetektorska kompjuterizovana tomografija koronarnih krvnih sudova dobra dijagnostička metoda u ranoj detekciji ateroskleroze koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 u mlađem životnom dobu.
2. Utvrditi da li je ultrazvučno merenje debljine intimomedijalnog kompleksa karotidnih arterija dobar skrining test za detekciju rane ateroskleroze koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1.
3. Istražiti da li povišen nivo HbA1c-a, povišena koncentracija homocisteina u serumu i snižena koncentracija 25(OH) Vitamina D koreliraju sa umerenim stenozama koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1.
4. Analizirati da li postoji korelacija između HbA1c, homocisteina, debljine IMK karotidnih arterija i 25(OH) vitamina D u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1.
5. Ispitati uticaj pola na pojavu ateroskleroze koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1.

### **3. METOD ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. Tip studije, vreme i mesto istraživanja**

Studija po tipu studije preseka je rađena u periodu od 2014. godine do 2016. godine. Istraživanje je sprovedeno u Centru za radiologiju i MR Kliničkog centra Srbije i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Studija je obuhvatila 80 pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 (40 muškaraca i 40 žena).

#### **3.2. Ispitanici**

Kriterijumi za uključanje u studiju su bili:

1. Pacijenti sa tipom 1 dijabetesa
2. Starosna dob od 18 do 40 godina
3. Trajanje dijabetesa preko 5 godina

Kriterijumi za ne uključivanje u studiju bili su:

1. Ispitanici sa poremećajem srčanog ritma, u prvom redu ispitanici sa atrijskom fibrilacijom
2. Ispitanici kod kojih je zbog stanja kardiovaskularnog sistema kontraindikovano test opterećenja na pokretnoj traci ili ne mogu da izvedu test opterećenja (akutni infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, srčana

insuficijencija, akutni miokarditis, akutni perikarditis, neregulisana arterijska hipertenzija)

3. Alergija na jod
4. Trudnoća
5. Ispitanici koji boluju od malignih bolesti
6. Ispitanici koji boluju od akutnih infektivnih bolesti
7. Ispitanici sa bubrežnom slabošću (registrovane povišene vrednosti ureje preko 10 mmol/l i kreatinina preko 120 umol/l).

### **3.3. Klinička metodologija**

Svakom ispitaniku je bila urađena: anamneza, fizikalni pregled, 12-kanalni EKG, urađene su laboratorijske analize i određeni su antropometrijski parametri.

*Prvu grupu podataka činili su anamnestički podaci:*

- Starosna dob
- Dužina trajanja dijabetesa
- Pušenje cigareta
- Porodična anamneza za dijabetes i ishemijsku bolest srca
- Dijabetesna polineuropatija i retinopatija (uz uvid u medicinsku dokumentaciju)

*Drugu grupu podataka su činili antropometrijski nalazi:*

- Telesna težina izražena u kilogramima
- Telesna visina izražena u centimetrima

- Indeks telesne mase (ITM) (Body mass index-BMI) određivan kao količnik telesne težine izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima
- Obim struka u centimetrima
- Obim kukova u centimetrima
- Odnos obim struka /obim kukova (Waist Hip Ratio WHR)

Tabela br. 1 Klasifikacija BMI ( $\text{kg/m}^2$ ):

Stepen uhranjenosti	BMI ( $\text{kg/m}^2$ )
Normalna uhranjenost	18-24,9
Predgojaznost	25-29,8
Gojaznost II a	30-34,9
Gojaznost II b	35-39,9
Gojaznost III	>40

Gojaznost-II stepen povećanja težine III stepen-masivna gojaznost

Tabela br. 2. Obim struka i odnos obim struka / obim kukova i povišen kardiovaskularni rizik

Pol	Parametar	Povišen KVS rizik	Veoma povišen KVS rizik
Žene	Obim struka	>80 cm	>88 cm
Žene	Obim struka/Obim kukova	>0,85	
Muškarci	Obim struka	>94 cm	>102 cm
Muškarci	Obim struka/Obim kukova	>1	

Treću grupu podataka činili su laboratorijski nalazi:

#### HbA1c

- Urea i kreatinin u serumu i 24-časovnom urinu
- Klirens kreatinina, urinarna ekskrecija albumina
- Holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, Lp(a)
- CRP, homocistein, 25(OH) Vitamin D

HbA1c smo merili metodom turbidimetrijske imunoinhibicije (Roche Diagnostic Systems). Urea i kreatinin u serumu i urinu, holesterol, HDL holesterol, trigliceride, Lp(a) smo određivali spektrofotometrijom dok smo LDL holesterol računali indirektno iz formule :  $LDL = \text{Holesterol} - (TG/2,2 + HDL)$ . CRP smo određivali na DADE-Behring nefelometru.

Urinarnu ekskreciju albumina smo određivali imunonefelometrijom. Za određivanje homocisteina smo koristili fluorescentni polarizacioni imunoesej metod (Abbott) a za 25(OH) Vitamin D hemiluminiscencija mikropartikule test (CMIA) (Siemens Health Care Diagnostic, USA).

Vrednosti HbA1c kao dugoročnog parametra glikoregulacije u poslednja 3 meseca > 7% smo smatrali a nezadovoljavajućom glikoregulacijom.

Tabela br.3 Normalne vrednosti kreatinina u serumu i urinu i klirensa kreatinina

	Kreatinin serum ( $\mu\text{mol/l}$ )	Kreatinin-24h urin ( $\text{mmol/l}$ )	Klirens kreatinina (ml/min)
Žene	45-84	5,3-14,1	88-128
Muškarci	45-84	5,3-14,1	98-137



Lipidski status smo tumačili na sledeći način:

Tabela br. 4. Lipidski status u odraslih sa poželjnim i rizičnim vrednostima

Parametar(mmol/l)	Poželjno	Granično povišen rizik	Visoko rizično
Ukupni holesterol	do 5,20	5,20-6,19	$\geq 6,20$
Trigliceridi	do 1,70	1,70-2,29	$\geq 2,30$
HDL-holesterol	$\geq 1,60$	1,00-1,60	$\geq 1,00$
LDL-holesterol	do 3,40	3,40-4,10	$\geq 4,10$
„Non“-HDL holesterol	do 3,40	3,40-4,10 $\geq$	$\geq 4,90$

Rezultate Lp(a) smo klasifikovali na sledeći način:

Tabela br. 5 Rizik za KVS bolesti i Lp(a) (umol/l)

Rizik za KVS bolesti	Lp(a) (umol/l)
Nisko rizične	$< 35$
Granično rizične	35-75
Visoko rizične	75-125

Vrednosti CRP  $>5$  mg/l smo smatrali za granično rizične a preko 8 mg/l za visokorizične za pojavu kardiovaskularnih bolesti.

Vrednosti homocisteina između 7 i 12  $\mu\text{mol/l}$  smo posmatrali kao granično rizične a vrednosti preko 12  $\mu\text{mol/l}$  smo smatrali visokorizičnim za pojavu kardiovaskularnih bolesti.

Rezultate 25(OH)Vitamina D smo klasifikovali na sledeći način:

Tabela br. 6 25 (OH) Vitamin D sa poželjnim i rizičnim vrednostima

25(OH)VitaminD (nmol/l)	Status vitamina D
≤25	Težak deficit
25-50	Deficit
50-75	Insuficijencija
≥75	Dovoljne količine
100-125	Idealan nivo
125-375	Neujednačeni podaci
>375	Toksičnost

Tabela br.7 Rizik za KVS bolesti i 25(OH) Vitamin D

Rizik za KVS bolesti	25 (OH) Vitamin D (nmol/l)
Izrazito snižene- veoma visok rizik	< 25
Snižene-visok rizik	25-50
Nedovoljne-umeren rizik	50-75
Poželjne vrednosti-mali rizik	>75

Četvrtu grupu podataka su činili podaci o debljini intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija dobijeni ehosonografskim pregledom karotidnih arterija (distalni deo zajedničke karotidne arterije (ACC) 10mm proksimalno od bifurkacije , bifurkacija ACC i proksimalni deo unutrašnje karotidne arterije (ACI) 10mm distalno od bifurkacije) na aparatu Siemens Accuson Antares:

Merenje je rađeno real-time sonografijom visoke rezolucije sa linearnom sondom od 11 MHz u B modu a tokom pregleda ispitanici su ležali opuštено u položaju supinacije sa glavom blago okrenutom sonografu. . Povišenim smo smatrali vrednosti debljine IMK karotidnih arterija  $\geq 0,9$ mm.

Petu grupu podataka činili su podaci dobijeni MDCT koronarografijom:

- „Ca score index“

- Stepen stenozе koronarnih arterija

Uslov za početak snimanja bio je medikamentna korekcija frekvencije srca do 65 otkucaja u minuti i arterijskog krvnog pritiska do 140/80 mmHg u slučaju da su isti bili povišeni.

Istraživačka metoda koju smo koristili za procenu koronarne cirkulacije: multi-detektorska kompjuterska tomografija koronarnih krvnih sudova (MDCT koronarografija) na 64 MD VCT aparatu (Light Speed GE) na širini slajsa 0,625 mm (0,2 mm u retrokonstrukciji) u CardIQXpress Pro programu (MIP, Angiographic View, Tree VR Vessel Analysis, VR analysis, Cardiac transparency, Cardiac Reformat, EF i drugi alati).

Pre davanja kontrasta svim pacijentima je urađena procena „Ca score index-a“. Kalcifikovani plak, odnosno prisustvo kalcijuma u zidu krvnog suda definiše rasvetljenje od 130 Hounsfielda ili više, na površini tri ili više piksela (više od 1mm<sup>2</sup>). Kalcijumski skor definiše proizvod površine kalcifikovanog plaka i maksimalnog denziteta plaka.

Nalazi »Ca score index« se gradiraju na sledeći način:

- Minimalna kalcifikacija plaka: »Ca score index«: 1-10
- Umerena kalcifikacija plaka:« Ca score index«: 11-100
- Srednje teška kalcifikacija plaka:«Ca score index«: 101-400
- Teška kalcifikacija plaka:« Ca score index« > 400

Nakon toga EKG „trigerovano“ pacijentima se intravenski davao kontrast (Omnipaque-nejonski kontrast) u dozi od 100 ml, brzinom 5 ml/sek., a nakon toga 40 ml fiziološkog rastvora. Skenovi su pokrivali prostor od 2 cm ispod bifurkacije traheje do dijafragmalne strane srca.

MDCT koronarografijom smo koronarne stenozе klasifikovali na sledeći naćin:

- Minimalna stenoza ( luminalni dijametar smanjen za < od 25%)
- Umerena stenoza (luminalni dijametar smanjen za 25 do 50%)
- Teška stenoza ( luminalni dijametar smanjen za 50-70%)
- Veoma teška stenoza (luminalni dijametar smanjen za  $\geq 70\%$ )
- Hemodinamski znaaćajna stenoza (luminalni dijametar smanjen za >50%)

### **3.4. Statistićka obrada**

Svi prikupljeni podaci analizirani su savremenim metodama deskriptivne i analitićke statistike uz raćunarsku podršku i softverski paket SPSS 22.0.

*I Od deskriptivnih statistićkih metoda korišćeni su:*

- apsolutni i relativni brojevi
- mere centralne tendencije (aritmetićka sredina, medijana, mod)
- mere disperzije (standardna devijacija, varijansa, interval poverenja)

*II Od analitićkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti.*

Od testova razlike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi.

Parametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su t test i analiza varijanse ponovljenih merenja.

Neparametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su Mann-Whitney U test i Hi-kvadrat test.

Za analizu povezanosti korišćena je korelaciona i regresiona analiza. Korelaciona analiza korišćena u ovoj studiji je, ili Pirsonova (linearna), ili Spirmanova (rangovna). Od regresionih analiza korišćena je linearna regresiona analiza.

Površina ispod krive (Receiver Operating Characteristics, ROC) korišćena je za procenu dijagnostičke moći homocisteina, 25 (OH) vitamina D i debljine intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija u dijagnostici stenoza koronarnih arterija.

Sve p vrednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1.Deskripcija uzorka

Istraživanje je sprovedeno u Centru za radiologiju i MR Kliničkog centra Srbije i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije od 2014. do 2016. godine.

Studija je rađena kao klinička studija preseka i obuhvatila je 80 pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1. Multidetektorskom koronarografijom smo detektovali umerene i male stenozе koronarnih arterija i iz dalje statističke obrade smo isključili 7 pacijenata sa malim stenozama koronarnih arterija. Istraživanje smo nastavili na uzorku od 73 pacijenata koje smo podelili u grupu pacijenata bez stenozе koronarne arterije 45 (61,6%) i grupu sa stenozom koronarne arterije 28 (38,4%). U studiju je uključeno 40 žena (54,8%) i 33 muškaraca (45,2%), prosečne starosne dobi  $30\pm 6,3$  godina i trajanja dijabetesa  $8,4\pm 2,7$  godina.

U studiju su bili uključeni pacijenti bez razvijene dijabetesne nefropatije, bez poremećaja srčanog ritma i teških kardiovaskularnih oboljenja (akutni infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, srčana insuficijencija, akutni miokarditis, akutni perikarditis, neregulisana arterijska hipertenzija).

**Tabela 1. Kliničke, antropometrijske i biohemijske karakteristike ispitanika**

		N	%
Pol	muški	33	45.2%
	ženski	40	54.8%
Starost (godine)		30.4±6.3	
	<40	65	89.0%
	>40	8	11.0%
Trajanje dijabetesa (godine)		8.4±2.7	
	<10	58	79.5%
	>10	15	20.5%
HbA1c (%)		8.23±1.48	
	<7%	28	38.4%
	>7%	45	61.6%
DM polineuropatija	ne	18	24.7%
	da	55	75.3%
DM retinopatija	ne	54	74.0%
	da	19	26.0%
T2DM u porodici	ne	54	74.0%
	da	19	26.0%
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		23.0±2.6	
BMI>25 kg/m <sup>2</sup>	ne	59	80.8%
	da	14	19.2%
HTA	ne	66	90.4%
	da	7	9.6%
IBS kod roditelja	ne	63	86.3%
	da	10	13.7%
Pušenje	ne	24	32.9%
	da	49	67.1%

Iz tabele se vidi da su pacijenti uključeni u studiju imali nezadovoljavajuću glikoregulaciju, razvijene mikroangiopatske komplikacije

dijabetesa: dijabetesnu polineuropatiju i dijabetesnu retinopatiju Naslednu predispoziciju za dijabetes je imalo 26% pacijenata a za koronarnu bolest 13,7%. Od ukupnog broja pacijenata 49 (67,1%) su bili pušači.

Prosečne vrednosti indeksa telesne mase (body mass index -BMI) su bile u granicama referentnih vrednosti ( $23,0 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ). Povećanu telesnu masu imala su 12 pacijenata bez stenoza (26,7%) i dva pacijenta sa stenozom koronarnih arterija (7,1%). Hipertenziju je imalo 7 pacijenata (9,6%). WHR (Waist Hips Ratio) tj. odnos obima struka i kukova nije bio povišen ni u grupi pacijenata bez stenoza (0,86) niti u grupi sa stenozom koronarne arterije (0,84).

Prosečne vrednosti parametara ateroskleroze su prikazane u tabeli 2.

**Tabela 2. Parametri ateroskleroze po ispitivanim grupama**

		N	%
Holesterol (mmol/l)		5.56±0.79	
	<5.2	24	32.9%
	>5.2	49	67.1%
HDL holesterol (mmol/l)		1.18±0.25	
	>1.6	3	4.1%
	<1.6	70	95.9%
LDL holesterol (mmol/l)		3.39±0.74	
	<3.4	43	58.9%
	>3.4	30	41.1%
Trigliceridi (mmol/l)		1.65±0.73	
	<1.7	42	57.5%
	≥1.7	31	42.5%
Lp(a)(umol/l)		77.94±4.41	
	<75	21	28.8%
	≥75	52	71.2%
Homocistein (μmol/l)		10.05±3.73	
	<12	43	58.9%
	>12	30	41.1%
25(OH)Vitamin D(nmol/l)		41.6±27.5	
	75+	20	27.4%
	<75	53	72.6%



Prosečne vrednosti ukupnog holesterola su bile blago povišene a vrednosti HDL holesterola blago snižene u odnosu na poželjne vrednosti dok su prosečne vrednosti Lp(a) bile povišene.. Prosečne vrednosti homocisteina su bile u opsegu granično rizičnih a 25(OH) Vitamina D u opsegu deficita istog tj. visoko rizične za kardiovaskularne bolesti.

Prosečna vrednost CRP-a je bila normalna  $2,02 \pm 1,52$  mg/l.

Prosečne vrednosti debljine intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija su prikazane u tabeli 3.

**Tabela 3. Prosečne vrednosti debljine IMK karotidnih arterija**

	AS $\pm$ SD / n (%)
IMK ACC dex	.75 $\pm$ 0.20
IMK bifur. ACC dex	.82 $\pm$ 0.31
IMK ACI dex	.86 $\pm$ 0.37
IMK ACC sin	.78 $\pm$ 0.22
IMK bifur. ACC sin	.86 $\pm$ 0.32
IMK ACI sin	.88 $\pm$ 0.68

AS – aritmetička sredina

Prosečne vrednosti debljine IMK karotidnih arterija su bile manje od 0,9mm.

**Tabela 4. Distribucija umerenih stenoza na koronarnim arterijama**

		N	%
LAD stenoza	ne	64	87.7%
	da	9	12.3%
LCx stenoza	ne	48	65.8%
	da	25	34.2%
RCA stenoza	ne	54	74.0%
	da	19	26.0%

Analizom tabele 4 vidi se da su najčešće umerene stenoze detektovane na desnoj koronarnoj arteriji (right coronary artery) RCA.

#### **4.2.Prediktori umerenih stenoza koronarnih arterija**

##### **Starosna dob**

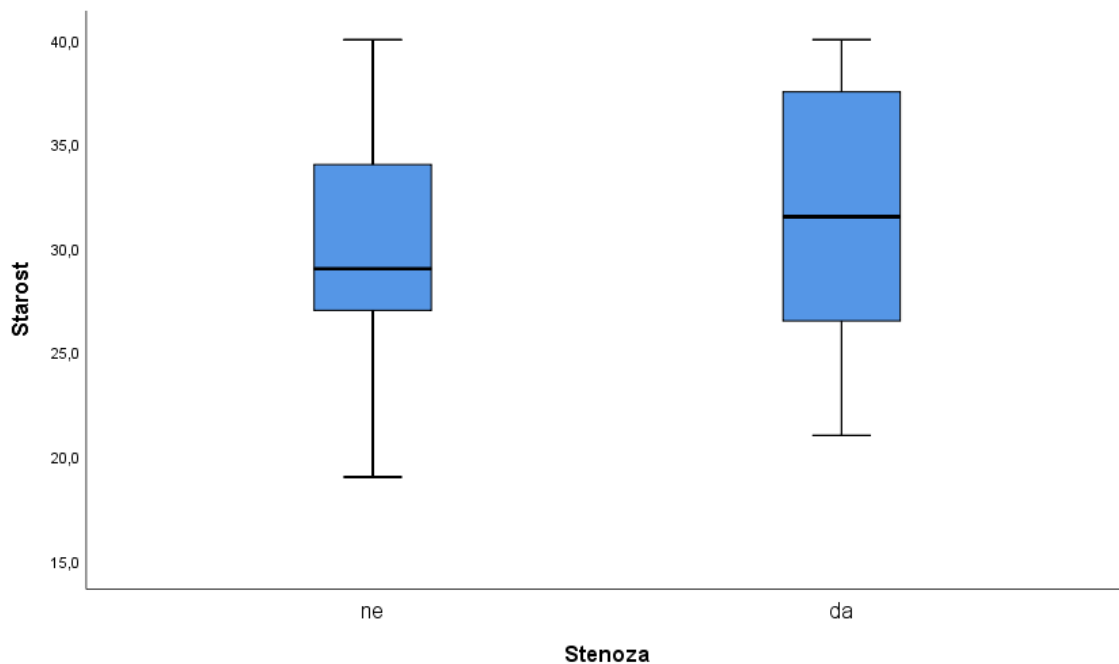
**Tabela 5. Starosna dob i umerene stenoze koronarnih arterija**

Umerena stenoza	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	29.8	6.4	29.0	19.0	40.0
da	28	31.4	6.2	31.5	21.0	40.0
Total	73	30.4	6.3	30.0	19.0	40.0

Uočava se da se radi o gotovo identičnim prosečnim vrednostima, varijabilitetu, medijanama i rasponu vrednosti između grupa. Iz tabele se vidi da je najmlađi pacijent imao 19 godina dok je najstariji imao 40 godina što odgovara kriterijumima za uključanje u studiju.

Testirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ( $t=0,997$ ;  $p=0,322$ )

Prosečna starosna dob pacijenata prikazana je na grafikonu 1.



**Grafikon 1 . Starosna dob pacijenata po grupama**

### Pol

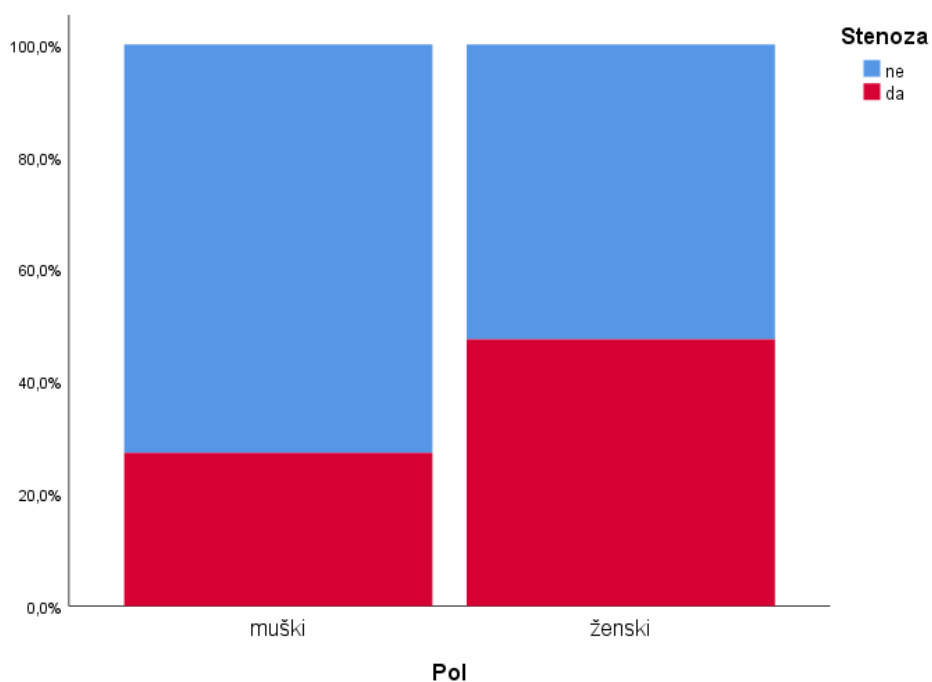
Distribucija pacijenata prema ispitivanim grupama u odnosu na pol prikazana je u tabeli 6.

**Tabela 6. Distribucija pacijenata prema ispitivanim grupama u odnosu na pol**

			Umerena stenoza		Ukupno
			ne	da	
Pol	muški	N	24	9	33
		%	72.7%	27.3%	100.0%
	ženski	N	21	19	40
		%	52.5%	47.5%	100.0%
Ukupno		N	45	28	73
		%	61.6%	38.4%	100.0%

Iz tabele se vidi da je polna distribucija po grupama slična, sa većim procentom žena koje imaju umerene stenozе na koronarnim arterijama. Ipak, analizirajući ove podatke Hi-kvadrat testom utvrđeno je da nema statističke značajne razlike ali je razlika relativno blizu značajne između grupa po polu ( $X^2=3,129$ ;  $p=0,077$ ).

Distribucija pacijenata prikazana je i grafički (Grafikon 2)



**Grafikon 2. Distribucija pacijenata po polu u odnosu na grupe**

U tabeli 7. Prikazana je distribucija umerenih stenoza koronarnih arterija u odnosu na pol

**Tabela 7. Distribucija umerenih stenoza koronarnih arterija u odnosu na pol**

		Pol				p vrednost
		muški		ženski		
		N	%	N	%	
LAD stenoza	ne	29	87.9%	35	87.5%	1,000 <sup>a</sup>
	da	4	12.1%	5	12.5%	
LCx stenoza	ne	24	72.7%	24	60.0%	0,254 <sup>b</sup>
	da	9	27.3%	16	40.0%	
RCA stenoza	ne	28	84.8%	26	65.0%	0,054 <sup>b</sup>
	da	5	15.2%	14	35.0%	

<sup>a</sup>Fišerov test tačne verovatnoće <sup>b</sup>Pirsonov hi-kvadrat test

Iz tabele se vidi da je polna distribucija po koronarnim arterijama slična, sa većim procentom žena koje imaju umerenu stenozu koronarne arterije. Analizirajući ove podatke Hi-kvadrat testom utvrđeno je razlika po polu na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti kada je u pitanju stenozu RCA. Naime, evidentno je da žene imaju dva puta češće stenozu RCA.

### **Trajanje dijabetesa**

Deskriptivna statistika varijable trajanje dijabetesa po grupama prikazana je u tabeli 8.

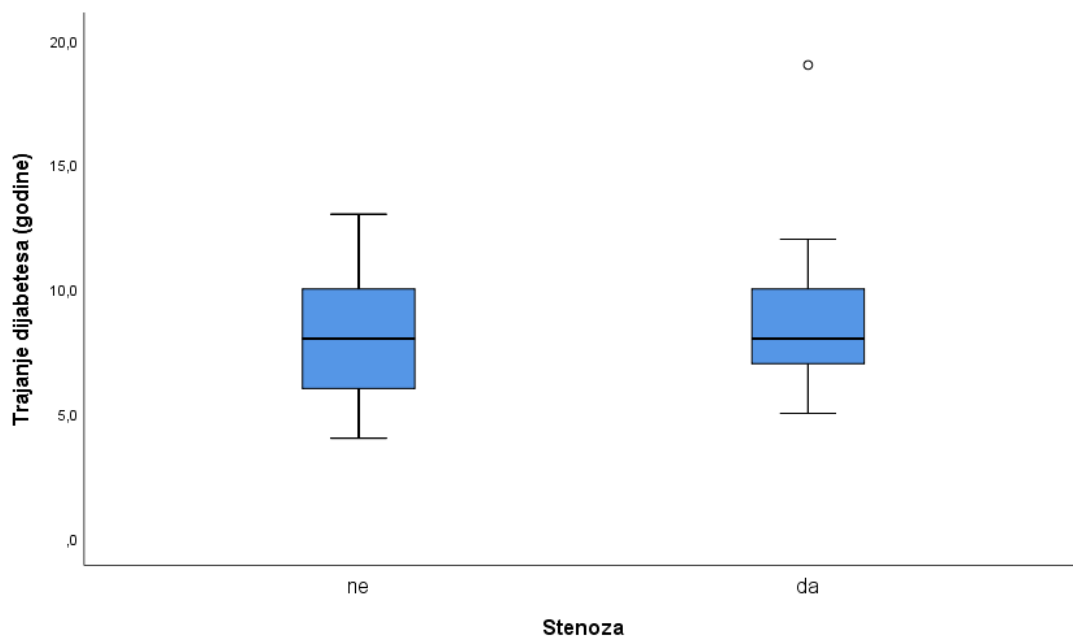
**Tabela 8. Trajanje dijabetesa po ispitivanim grupama**

Umerena stenoza	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	8.3	2.6	8.0	5.0	13.0
da	28	8.4	2.9	8.0	5.0	19.0
Total	73	8.4	2.7	8.0	5.0	19.0

Uočava se da se radi o gotovo identičnim prosečnim vrednostima, varijabilitetu, medijanama i rasponu vrednosti između grupa. Iz tabele se vidi da je minimalno trajanje dijabetesa bilo 5 godina a najduže 19 godina što odgovara kriterijumima za uključanje u studiju.

Testirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ( $t=0,197$ ;  $p=0,845$ )

Distribucija trajanja dijabetesa prikazana je i grafički (Grafikon 3).



**Grafikon 3. Trajanje dijabetesa po grupama**

**Porodična anamneza za dijabetes melitus i koronarnu bolest, dijabetesna polineuropatija i retinopatija, pušenje, hipertenzija, povećana telesna masa**

Svim pacijentima uzeta je detaljna anamneza o porodičnom opterećenju za dijabetes melitus i koronarnu bolest, pušenju. Pregledana je medicinska dokumentacija o obavljenom neurološkom pregledu i urađenoj elektroneurografiji (ENG) kao i pregledu oftalmologa sa obaveznim pregledom retine. Pacijentima je urađeno i merenje krvnog pritiska, telesne visine i težine, obima struka i obima kukova. Distribucija pacijenata u odnosu na navedene parametre prikazana je u tabeli 9.

**Tabela 9. Distribucija pacijenata prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi za dijabetes melitus i koronarnu bolest, dijabetesnoj polineuropatiji i retinopatiji, pušenju, hipertenziji i povećanoj telesnoj masi**

		Umerena stenoza				p vrednost
		ne		da		
		N	%	N	%	
DM polineuropatija	ne	12	26.7%	6	21.4%	0,614 <sup>a</sup>
	da	33	73.3%	22	78.6%	
DM retinopatija	ne	34	75.6%	20	71.4%	0,696 <sup>a</sup>
	da	11	24.4%	8	28.6%	
T2DM u porodici	ne	44	97.8%	10	35.7%	<0,001 <sup>a</sup>
	da	1	2.2%	18	64.3%	
IBS kod roditelja	ne	44	97.8%	19	67.9%	0,001 <sup>b</sup>
	da	1	2.2%	9	32.1%	
Pušenje	ne	17	37.8%	7	25.0%	0,258 <sup>a</sup>
	da	28	62.2%	21	75.0%	
HTA	ne	39	86.7%	27	96.4%	0,239 <sup>b</sup>
	da	6	13.3%	1	3.6%	
Povećana TT	ne	33	73.3%	26	92.9%	0,039 <sup>a</sup>
	da	12	26.7%	2	7.1%	

<sup>a</sup>Pirsonov Hi kvadrat test    <sup>b</sup>Fišerov test tačne verovatnoće

Iz tabele se vidi da je jedino statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za dijabetes melitus i koronarnu bolest. Naime, pacijenti koji imaju umerenu stenozu koronarne arterije imaju značajno češće dijabetes melitus i koronarnu bolest u porodici za razliku od pacijenata koji nemaju stenozu koronarne arterije.

### **Indeks telesne mase, obim struka, obim kukova i odnos obim struka/obim kukova**

Pacijentima su po dolasku u ambulantu određivani osnovni antropometrijski parametri (telesna težina i visina) i na osnovu njih je izračunavan indeks telesne mase (BMI), kao i odnos obim struka i obim kukova.

Deskriptivna statistika navedenih antropometrijskih parametara je prikazana u tabeli 10.

**Tabela 10. Antropometrijski parametri po grupama**

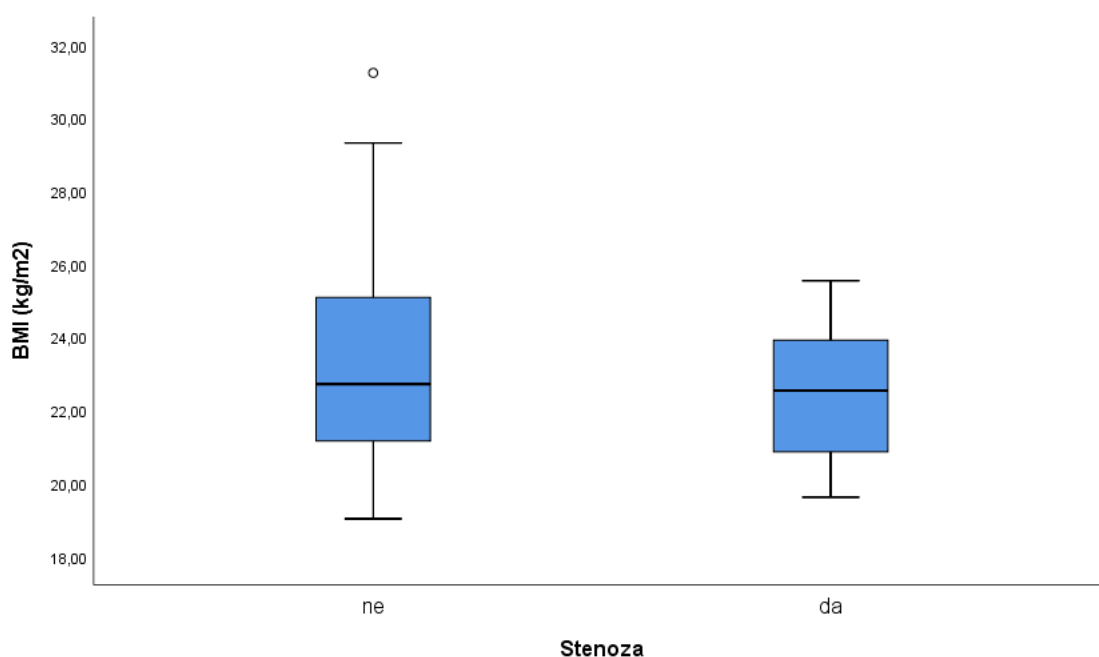
	Umerena stenozna	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	p vrednost
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ne	45	23.40	3.03	22.72	19.03	31.24	0,087
	da	28	22.44	1.67	22.54	19.62	25.55	
OS (cm)	ne	45	82.89	10.45	89.00	63.00	99.00	0,061
	da	28	78.57	8.72	75.50	69.00	92.00	
OK (cm)	ne	45	95.73	6.05	98.00	85.00	107.00	0,138
	da	28	93.54	6.12	92.00	79.00	106.00	
OS/OK	ne	45	.86	.07	.90	.71	.98	0,071
	da	28	.84	.05	.83	.76	.92	

\*t test



Prosečne vrednosti antropometrijskih parametara po grupama su bile slične. Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa.

Distribucija pacijenata po grupama prema antropometrijskim parametrima prikazana je i grafički (Grafikon 4).



**Grafikon 4. Distribucija pacijenata po grupama u odnosu na antropometrijske parametre**

### **Arterijski krvni pritisak**

Nakon uzetih anamnestičkih podataka i merenja antropometrijskih parametara pacijentima je meren arterijski krvni pritisak. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra po grupama prikazana je u tabeli 11.

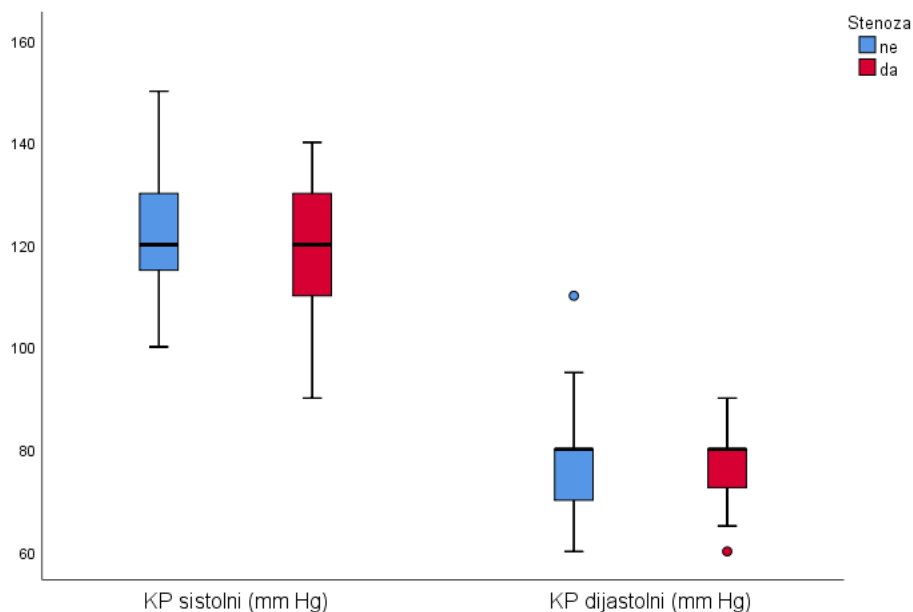
**Tabela 11. Arterijski krvni pritisak (sistolni i dijastolni) po grupama**

	Umerena stenoza	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum	p vrednost
KP sistolni (mm Hg)	ne	45	121.3	11.3	120.0	100.0	150.0	0,718
	da	28	120.4	11.0	120.0	90.0	140.0	
KP dijastolni (mm Hg)	ne	45	77.8	8.7	80.0	60.0	110.0	0,748
	da	28	77.1	6.3	80.0	60.0	90.0	

\*t test

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska bile slične među grupama. Testiranjem t testom nismo našli značajnu razliku između grupa u visini krvnog pritiska

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na sistolni i dijastolni pritisak prikazana je i grafički (Grafikon 5).



**Grafikon 5. Arterijski krvni pritisak po grupama**

## Lipidski status

Deskriptivna statistika parametara lipidskog statusa po ispitivanim grupama prikazana je u tabeli 12.

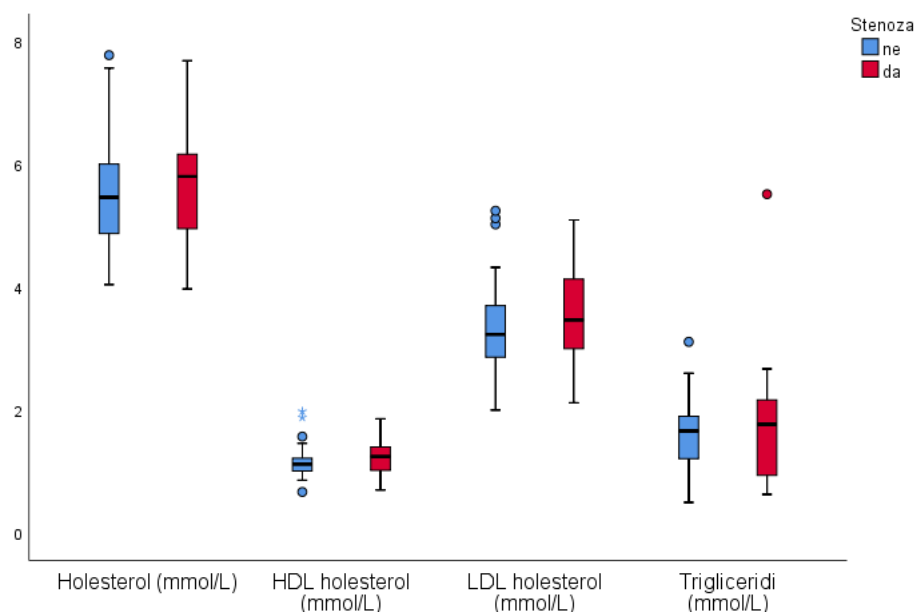
**Tabela 12. Lipidski status prema grupama**

	Umerena stenoza	N	Aritmet. sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	p vred.
Holesterol (mmol/l)	ne	45	5.50	.81	5.46	4.04	7.77	0,360
	da	28	5.68	.78	5.80	3.97	7.68	
HDL holesterol (mmol/l)	ne	45	1.17	.25	1.12	.67	1.98	0,568
	da	28	1.20	.27	1.25	.70	1.86	
LDL holesterol (mmol/l)	ne	45	3.32	.74	3.23	2.00	5.24	0,267
	da	28	3.52	.73	3.47	2.12	5.09	
Trigliceridi (mmol/l)	ne	45	1.60	.55	1.66	.50	3.11	0,488
	da	28	1.72	.96	1.77	.63	5.51	
Lp(a) (umol/l)	ne	45	77.51	4.4 0	78.40	70.20	84.20	0,296
	da	28	78.63	4.4 3	80.25	69.00	84.20	

\*t test

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti parametara lipidskog statusa bile slične u obe ispitivane grupe. Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa u odnosu na vrednosti parametara lipidskog statusa.

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 6).



**Grafikon 6. Lipidski status prema grupama**

### C-reaktivni protein

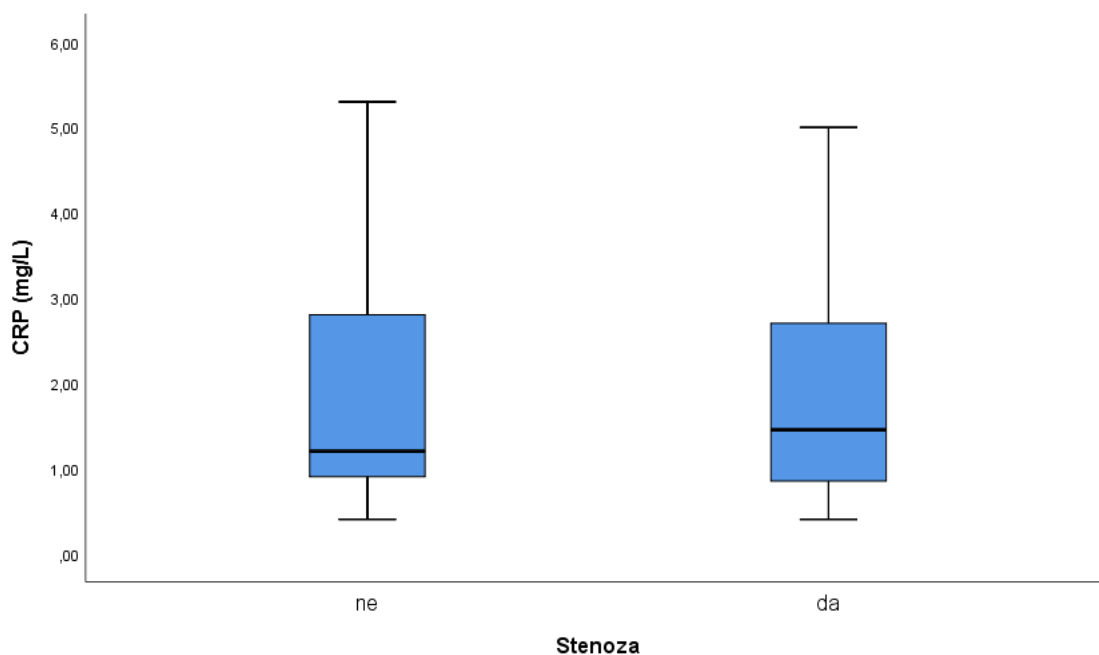
Deskriptivna statistika CRP-a po grupama je prikazana u tabeli 13.

**Tabela 13. C-reaktivni protein prema grupama**

Umerena stenoza	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	2.19	1.71	1.20	.40	5.30
da	28	1.74	1.15	1.45	.40	5.00
Total	73	2.02	1.52	1.30	.40	5.30

Iz tabele se vidi da su aritmetička sredina i medijana bile slične u obe grupe pacijenata. Analizirajući ove rezultate Mann-Whitney U testom potvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između grupa po CRP-u ( $U=570,500$ ;  $Z=-0,676$ ;  $p=0,499$ ).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 7 )



**Grafikon 7. C-reaktivni protein prema grupama**

### Homocistein

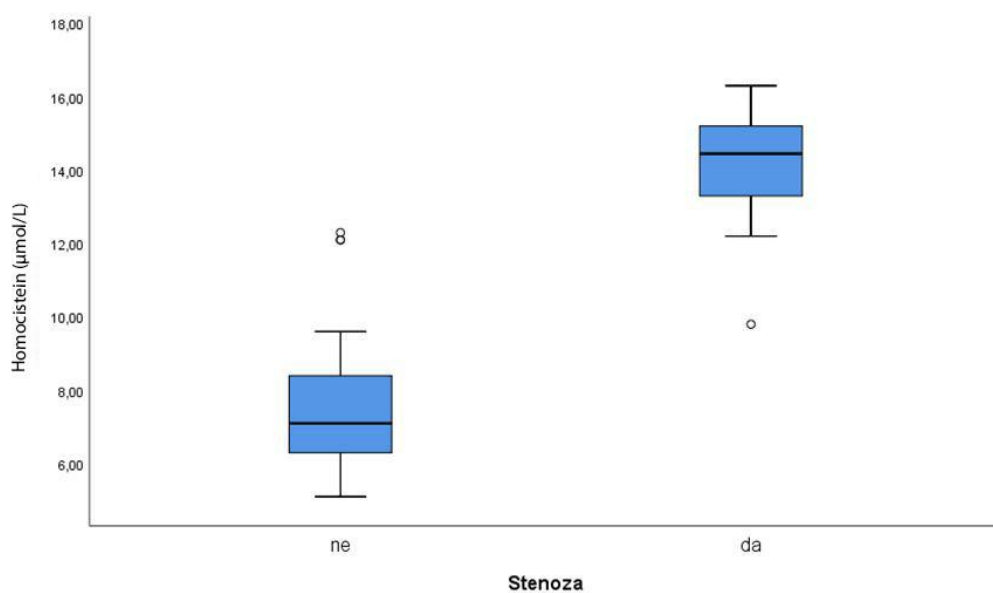
Deskriptivna statistika homocisteina po grupama je prikazana u tabeli 14.

**Tabela 14. Homocistein prema grupama**

Umerena stenoza	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	7.42	1.75	7.10	5.10	12.30
da	28	14.29	1.37	14.45	9.80	16.30
Total	73	10.05	3.73	8.60	5.10	16.30

Iz tabele se vidi da su aritmetička sredina i medijana bile dva puta veće u grupi pacijenata sa umerenom stenozom koronarne arterije. Analizirajući ove rezultate t testom potvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po nivou homocisteina ( $t=17,633$ ;  $p<0,001$ ).

Rezultati su grafički prikazani (Grafikon 8).



**Grafikon 8. Homocistein prema grupama**

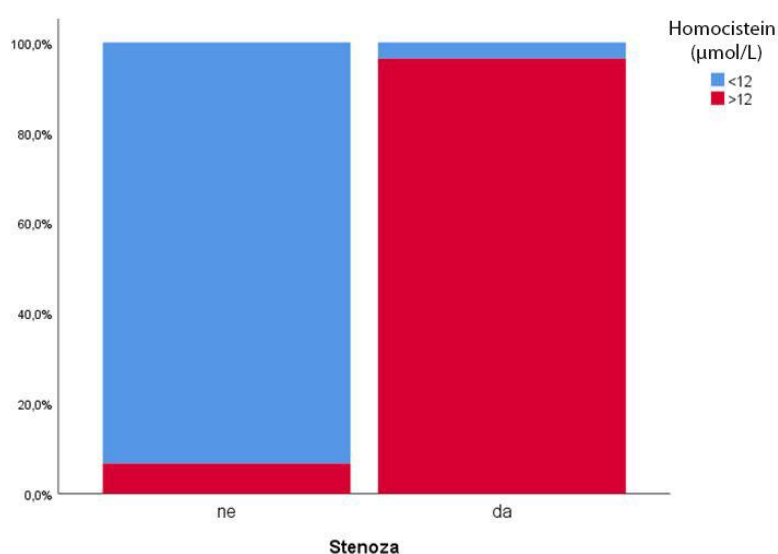
Distribucija pacijenata po grupama u odnosu na vrednosti homocisteina je prikazana u tabeli 15.

**Tabela 15. Pacijenti sa i bez stenoze stenoze koronarne arterije u odnosu na homocistein**

			Homocistein (µmol/L)		Total
			<12	>12	
Umerena stenoza	ne	N	42	3	45
		%	93.3%	6.7%	100.0%
	da	N	1	27	28
		%	3.6%	96.4%	100.0%
Total		N	43	30	73
		%	58.9%	41.1%	100.0%

Iz tabele se vidi da je procenat pacijenata koji nemaju stenozu a imaju povišen homocistein daleko manji nego što je kod pacijenata koji imaju stenozu i povišen homocistein. Statističkom analizom, Hi kvadrat testom, utvrđeno je da je ova razlika značajna ( $X^2=57,450$ ;  $p<0,001$ ).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 9).



**Grafikon 9. Ispitivane grupe u odnosu na povišene vrednosti homocisteina**

### 25(OH)VitaminD

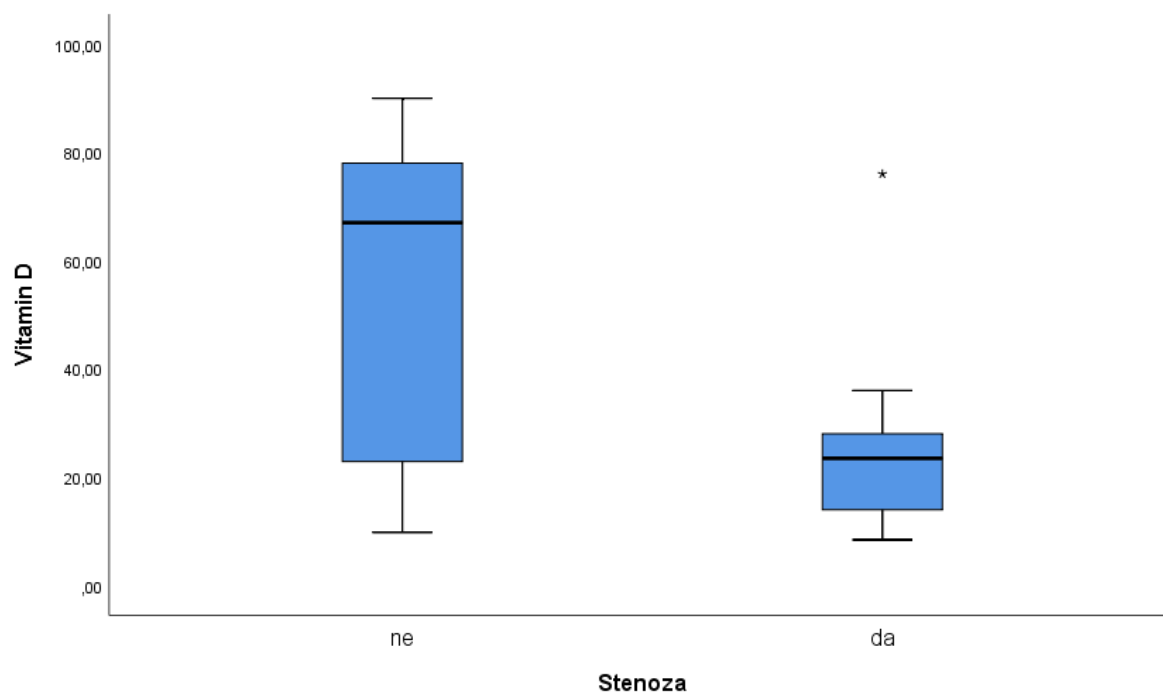
Deskriptivna statistika 25(OH) vitamina D po grupama je prikazana u tabeli 16.

**Tabela 16. 25(OH)vitaminD prema grupama**

Umerena stenozna	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	52.66	28.37	67.00	9.80	90.00
da	28	23.79	12.92	23.45	8.40	76.00
Total	73	41.59	27.46	28.40	8.40	90.00

Iz tabele se vidi da su aritmetička sredina i medijana bile dva puta niže u grupi pacijenata sa umerenom stenozom koronarne arterije. Analizirajući ove rezultate Mann-Whitney U testom potvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po nivou 25(OH) vitamina (U=295,50; Z=-3,797; p<0,001).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 10).



**Grafikon 10. 25(OH) Vitamin D prema grupama**

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na vrednosti 25(OH) vitamina D prikazana je u tabeli 17.

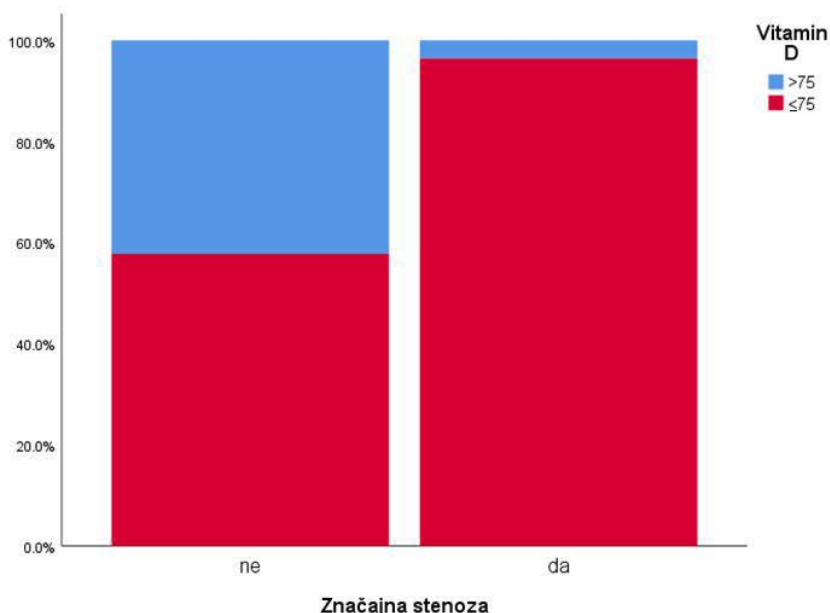


**Tabela 17. Ispitivane grupe u odnosu na vrednosti 25(OH) vitamina D**

			25(OH)Vitamin D		Total
			≥75	<75	
Umerena stenoza	ne	N	19	26	45
		%	42.2%	57.8%	100.0%
	da	N	1	27	28
		%	3.6%	96.4%	100.0%
Total		N	20	53	73
		%	27.4%	72.6%	100.0%

Na osnovu distribucije pacijenata utvrđeno je da je procenat pacijenata bez stenozе koronarne arterije sa nižim vitaminom D gotovo dva puta manji u odnosu na pacijente koji imaju umerenu stenozu i niži vitamin D. Statističkom analizom je utvrđeno da je ova razlika statistički značajna ( $X^2=12,963$ ;  $p<0,001$ ).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 11).



**Grafikon 11. Ispitivane grupe u odnosu na 25(OH) vitamin D**

## HbA1c

Glikozilirani hemoglobin, kao parametar tromesečne glikoregulacije praćen je kod svih pacijenata i deskriptivna statistika navedenog parametra po grupama je prikazana u tabeli 18.

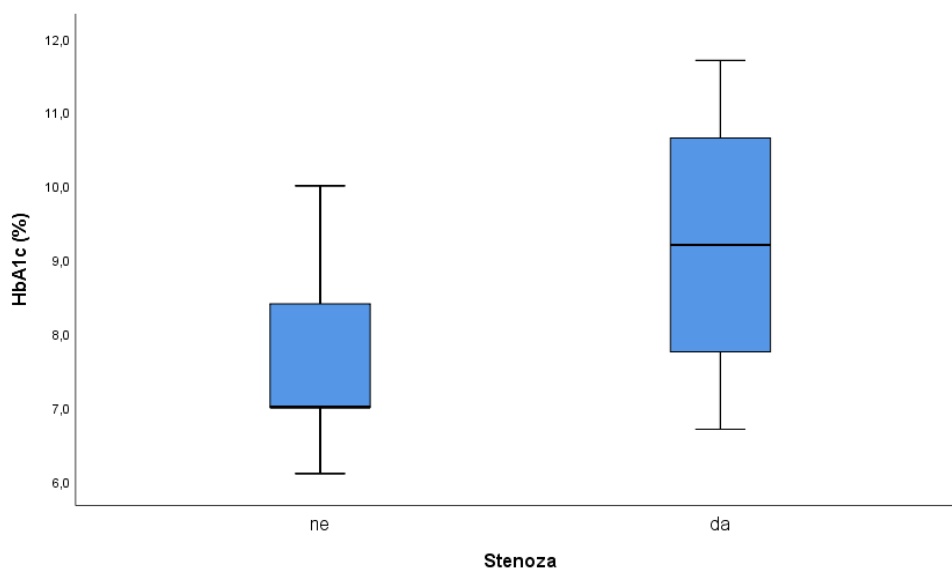
**Tabela 18. HbA1c po grupama**

Umerena stenozna	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	7.64	1.02	7.00	6.1	10.0
da	28	9.19	1.62	9.20	6.7	11.7
Total	73	8.23	1.48	8.00	6.1	11.7

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost HbA1c viša u grupi pacijenata sa umerenom stenozom koronarne arterije.

Testirajući ovu razliku t testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na nivo HbA1c ( $t=4,515$ ;  $p<0,001$ ).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 12).



**Grafikon 12. HbA1c po grupama**

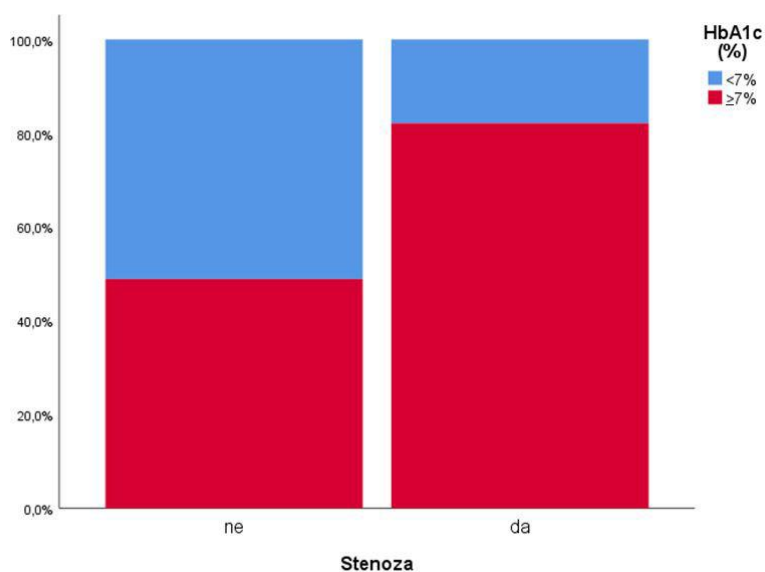
Distribucija pacijenata po grupama u odnosu na nivo HbA1c prikazana je u tabeli 19.

**Tabela 19. Distribucija pacijenata po grupama u odnosu na nivo HbA1c**

			HbA1c (%)		Total
			<7%	≥7%	
Umerena stenoza	ne	N	23	22	45
		%	51.1%	48.9%	100.0%
	da	N	5	23	28
		%	17.9%	82.1%	100.0%
Total		N	28	45	73
		%	38.4%	61.6%	100.0%

Na osnovu distribucije pacijenata utvrđeno je da je procenat pacijenata koji imaju povišen nivo HbA1c gotovo dva puta veći kod pacijenata koji imaju stenozu u odnosu na pacijentima koji nemaju stenozu koronarne arterije. Statističkom analizom, Hi kvadrat testom, utvrđeno je da je ova razlika statistički značajna ( $X^2=8,073$ ;  $p=0,004$ ).

Rezultati su grafički prikazani (Grafikon 13).



**Grafikon 13. Ispitivane grupe u odnosu na HbA1c**

## Debljina intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija

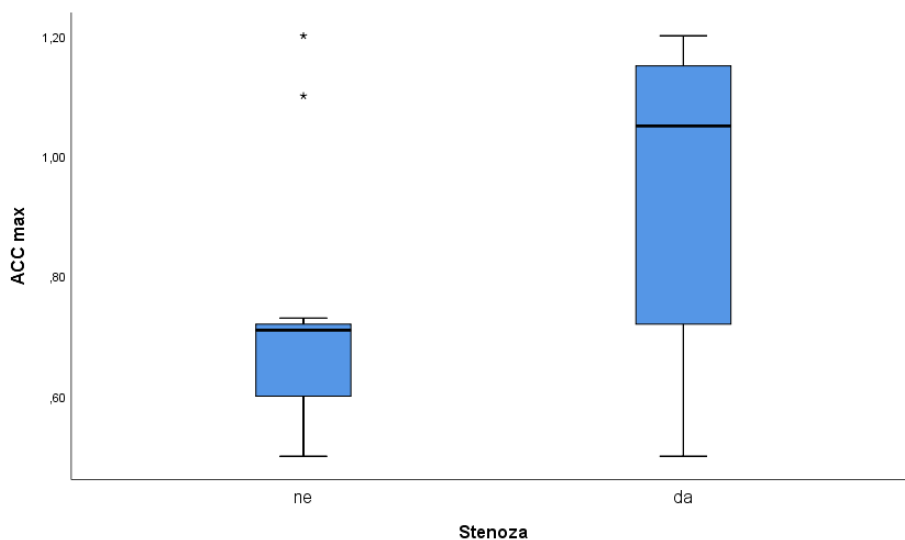
Distribucija debljine IMK karotidnih arterija prema grupama prikazana je u tabeli 20.

**Tabela 20. Debljina IMK karotidnih arterija prema grupama**

Umerena stenozna	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45	.70	.12	.71	.50	1.20
da	28	.97	.24	1.05	.50	1.20
Total	73	.80	.22	.72	.50	1.20

Iz tabele se vidi da su aritmetička sredina i medijana bile više u grupi pacijenata sa umerenom stenozom koronarne arterije. Analizirajući ove rezultate Mann-Whitney U testom potvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po povišenim vrednostima debljine IMK ACCmax( $U=282,0$ ;  $Z=-3,987$ ;  $p<0,001$ ).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 14).



**Grafikon14. Debljina IMK ACC max. prema grupama**

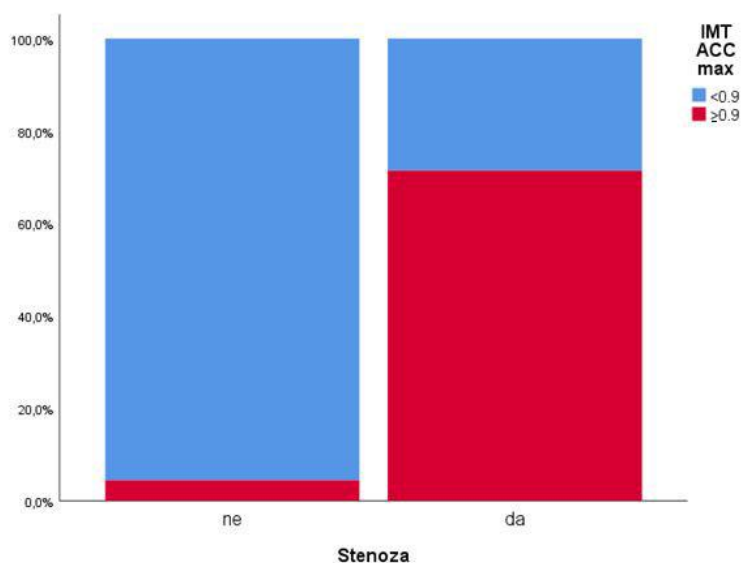
Distribucija pacijenata u ispitivanim grupama prema debljini IMK ACC prikazana je u tabeli 21.

**Tabela 21. Ispitivane grupe u odnosu na vrednosti debljine IMK karotidnih arterija**

			IMK ACC max		Total
			<0.9	≥0.9	
Umerena stenoza	ne	N	43	2	45
		%	95.6%	4.4%	100.0%
	da	N	8	20	28
		%	28.6%	71.4%	100.0%
Total		N	51	22	73
		%	69.9%	30.1%	100.0%

Pacijenti koj imaju povećanu debljinu IMK ACC max su u daleko većem procentu prisutni u grupi pacijenata sa umerenom stenozom, poredeći sa pacijentima bez stenozе koronarne arterije. Statističkom analizom, Hi kvadrat testom je utvrđeno da je ova razlika značajna ( $X^2=36,783$ ;  $p<0,001$ ).

Rezultati sui grafički prikazani (Grafikon 15).



**Grafikon 15. Ispitivane grupe u odnosu na debljinu IMK ACC max.**

### **4.3. Senzitivnost i specifičnost homocisteina, 25(OH)VitaminaD, debljine IMK ACCmax u dijagnostici umerenih stenoza koronarnih arterija**

Površina ispod krive (Receiver Operating Characteristic, ROC) korišćena je za procenu senzitivnosti i specifičnosti homocisteina, 25(OH)Vitamina D i debljina IMK ACC max. u dijagnostici umerenih stenoza koronarnih arterija.

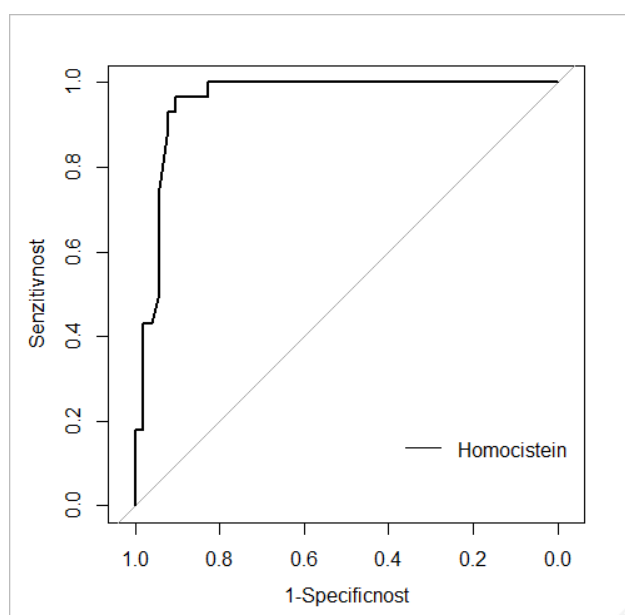
Rezultati ROC analize su prikazani u tabeli 22.

**Tabela 22. ROC analiza**

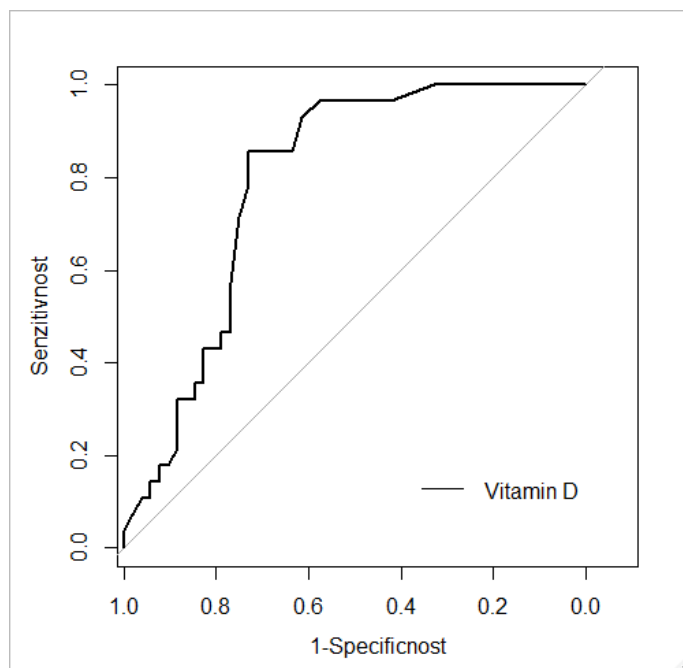
	Površina (95%IP);	p vrednost
Homocistein	0,955 (0,990-1,000);	p<0,001
25(OH)VitaminD	0,792 (0,657-0,873);	p<0,001
IMKACCmax	0,743 (0,643-0,910);	p<0,001

Evidentno je da homocistein, 25(OH) Vitamin D i debljina IMK ACCmax imaju veliku površinu ispod krive, pri čemu homocistein ima najveću površinu ispod krive.

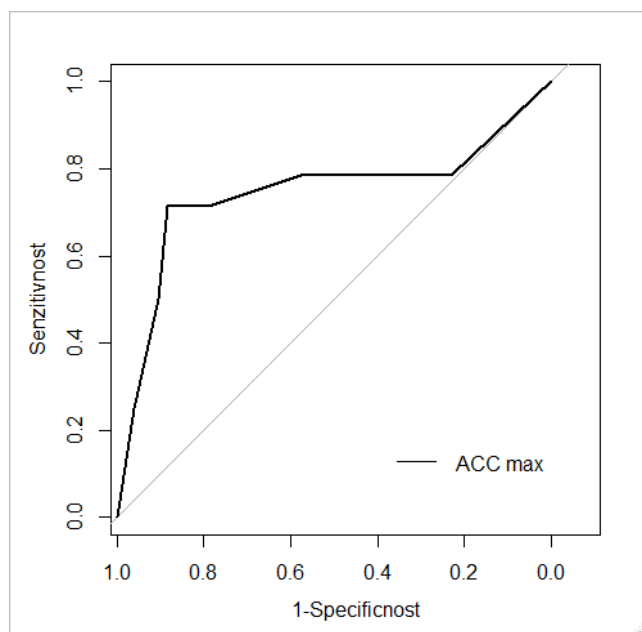
Rezultati su i grafički prikazani (Grafikoni 16,17,18).



**Grafikon 16. ROC analiza homocistein i stenoza koronarne arterije**



**Grafikon 17. ROC analiza 25(OH) vitamin D i stenoza koronarne arterije**



**Grafikon 18. ROC analiza debljina IMK ACCmax i stenoza koronarne arterije**

#### **4.4. Korelacija stenoz karotidnih i koronarnih arterija**

Korelaciju povećane debljine IMK ACC max. i umerenih stenoz koronarnih arterija prikazali smo u tabeli 23.

**Tabela 23. IMK ACC max  $\geq 0.9$  i umerene stenoz koronarnih arterija**

			Umerena stenoz		Ukupno
			ne	da	
IMK ACC max	<0.9	N	43	8	51
		% IMK ACC max	84.3%	15.7%	100.0%
		% Umerena stenoz	95.6%	28.6%	69.9%
	$\geq 0.9$	N	2	20	22
		% IMK ACC max	9.1%	90.9%	100.0%
		% Umerena stenoz	4.4%	71.4%	30.1%
Ukupno		N	45	28	73
		% IMK ACC max	61.6%	38.4%	100.0%
		% Umerena stenoz	100.0%	100.0%	100.0%

Postoji visoko značajna korelacija između stenoz ACC i stenoz koronarne arterije ( $\Phi=0.710$ ;  $p<0.001$ ). Vidimo da je slaganje veoma visoko, pozitivnog smera i statistički značajno.

U tabeli 24 smo prikazali dijagnostičku tačnost ultrazvučnog merenja debljine IMK ACC max u detekciji ateroskleroze koronarnih arterija.



**Tabela 24. Merenje ultrazvukom debljine IMK ACC kao skrining test za detekciju stenoze koronarne arterije**

	Parameter (95% CI)
Sensitivity	0,714 (0,511-0,860)
Specificity	0,956 (0,836-0,992)
Positive predictive value	0.909 (0.693-0.984)
Negative predictive value	0.843 (0.708-0.925)
Likelihood ratio of a positive test	16.07 (4.064-63.555)
Likelihood ratio of a negative test	0,299 (0,166-0,538)

Ultrazvučno merenje debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija je visokospecifičan test za detektovanje umerenih stenoza koronarnih arterija. Takođe, pozitivna prediktivna vrednost, kao i negativna prediktivna vrednost su vrlo visoke.

#### **4.5. Korelaciona analiza debljine IMK ACCmax, 25(OH)Vitamina D, homocisteina i HbA1c**

Korelaciju između homocisteina, 25(OH) Vitamina D, debljine IMK ACC i HbA1c smo prikazali u tabeli 25.

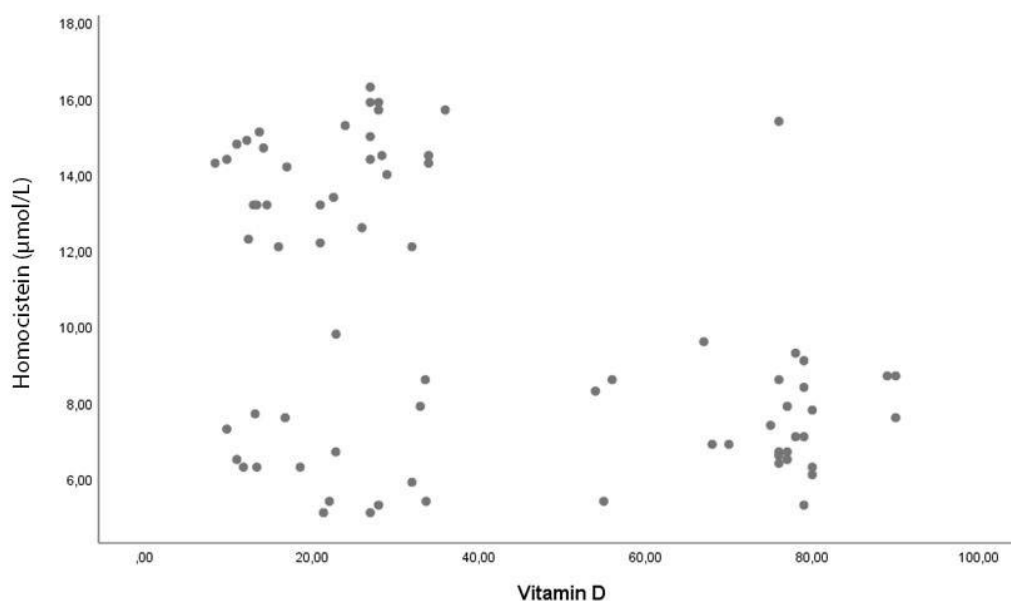
**Tabela 25. Korelacija između debljine ACCmax, 25(OH) Vitamina D, homocisteina i HbA1c**

Spearman's rho				
		HbA1c (%)	IMK ACC max	Vitamin D
IMK ACC max (mm)	Rho	,067		
	p vrednost	,574		
Vitamin D (nmol/l)	Rho	-,546	,066	
	p vrednost	,000	,579	
Homocistein ( $\mu$ mol/l)	Rho	,333	,438	-,283
	p vrednost	,004	,000	,015

Rho – koeficijent korelacije (Spirmanove)

Iz tabele se vidi da postoji značajna korelacija između homocisteina i HbA1c i homocisteina i debljine IMK ACC max. Korelacija je pozitivnog smera i solidne jačine. Postoji statistički značajna korelacija Vitamina D i HbA1c, jaka je i negativnog je smera. Postoji značajna korelacija Vitamina D sa homocisteinom, negativnog je smera (kako raste Vitamin D pada homocistein), slabe je jačine (postoji veliki broj izuzetaka), ali je statistički značajna. Nema statistički značajne korelacije ACC max sa Vitaminom D i HbA1c.

Korelacija vitamina D i homocisteina je grafički prikazana (Grafikon 19).



**Grafikon 19. Korelacija 25(OH)Vitamina D i homocisteina**

#### **4.6.Univarijantna linearna regresiona analiza HbA1c, homocisteina i 25(OH)Vitamina D**

U tabeli 26 je prikazana Univarijantna linearna regresiona analiza HbA1c, homocisteina i 25(OH)Vitamina D.

**Tabela 26. Univarijantna linearna regresiona analiza HbA1c, homocisteina i 25(OH)Vitamina D.**

	p vrednost	OR	95% IP
HbA1c (%)	<0.001	2.341	1.518-3.610
Homocistein (μmol/l)	0.001	4.005	1.765-9.089
Vitamin D (nmol/l)	<0.001	0.947	0.920-0.975

OR-odds ratio; IP-interval poverenja;

Na osnovu univarijantnih analiza ispitivanih nezavisnih varijabli, utvrđeno je da postoji značajna povezanost umerene stenoze koronarne arterije sa svim ispitivanim varijablama. Povećanje HbA1c i homocisteina ima pozitivan efekat na nastanak umerene stenoze koronarne arterije, dok povećanje 25(OH) vitamina D ima negativan (protektivan) efekat na nastanak istih.

#### **4.6. Multivarijantna regresiona analiza HbA1c, homocisteina i 25(OH)vitamina D**

U tabeli 27 je prikazana multivarijantna regresiona analiza HbA1c, homocisteina i 25(OH)Vitamina D.

**Tabela 27. Multivarijantna regresiona analiza HbA1c, homocisteina i 25(OH)vitamina D**

	P vrednost	OR	95% IP
HbA1c (%)	0.492	1.377	0.553-3.426
Homocistein (µmol/l)	0.009	3.564	1.372-9.260
Vitamin D (nmol/l)	0.873	0.991	0.887-1.107

OR-odds ratio; IP-interval poverenja;

Na osnovu multivarijantnog modela, utvrđeno je da je jedino homocistein statistički značajan prediktor, odnosno, jedini nezavisan prediktor umerene stenoze koronarnih arterija.

**4.7. Korelacija HbA1c, homocisteina, 25(OH) vitamina D i debljine IMK ACC max. prema polu**

U tabeli 28 je prikazana korelacija HbA1c, homocisteina, 25(OH) vitamina D i debljine IMK ACC max. prema polu

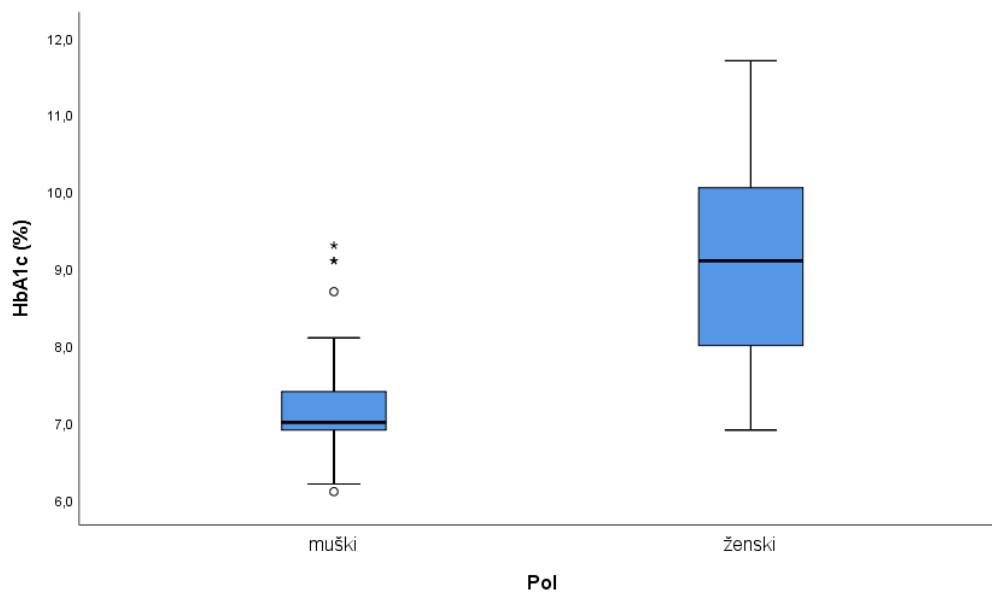
**Tabela 28. Korelacija HbA1c, homocisteina, 25(OH) vitamina D, debljina IMK ACC max. prema polu**

	Pol	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	p vrednost*
HbA1c (%)	muški	33	7,26	,85	7,00	6,10	9,30	<0.001
	ženski	40	9,03	1,42	9,10	6,90	11,70	
Homocistein (umol/L)	muški	33	9,53	3,51	8,40	5,30	16,30	0.719
	ženski	40	10,49	3,89	12,10	5,10	15,70	
Vitamin D (nmol/l)	muški	33	62,94	22,28	76,00	26,00	90,00	<0.001
	ženski	40	23,97	16,77	21,00	8,40	76,00	
IMKACC max (mm)	muški	33	,82	,18	,72	,71	1,20	0.003
	ženski	40	,79	,24	,70	,50	1,20	

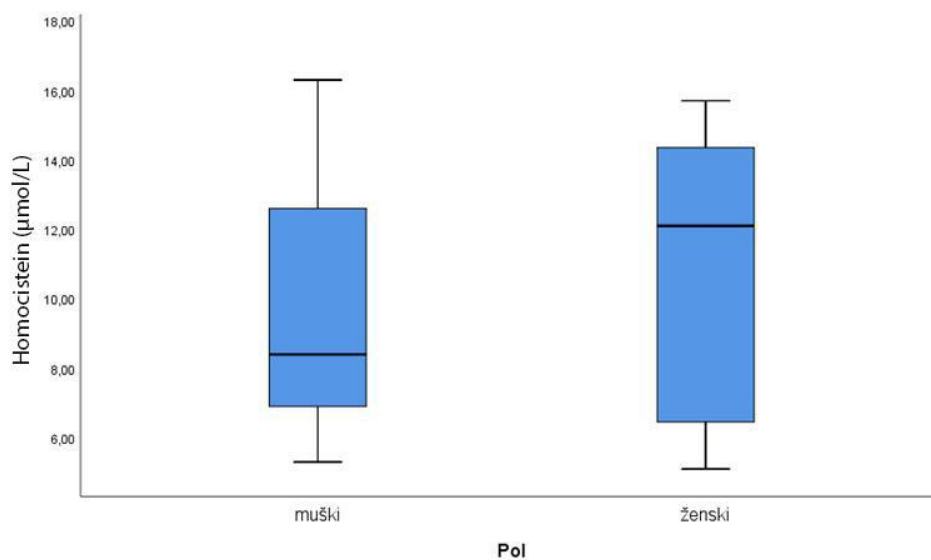
\*Mann-Whitney U test

Postoji statistički značajna razlika po svim parametrima osim po homocisteinu. Žene imaju viši prosečan homocistein, ali bez statističke značajnosti u odnosu na muškarce.

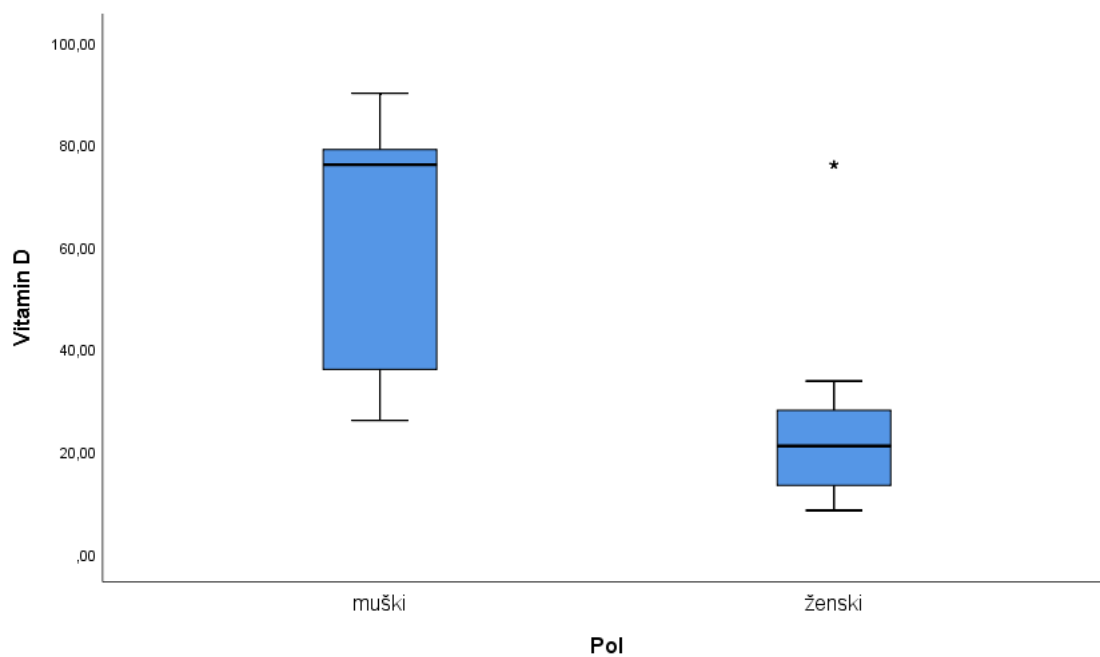
Rezultati su prikazani i grafički (Grafikoni 20,21,21,23).



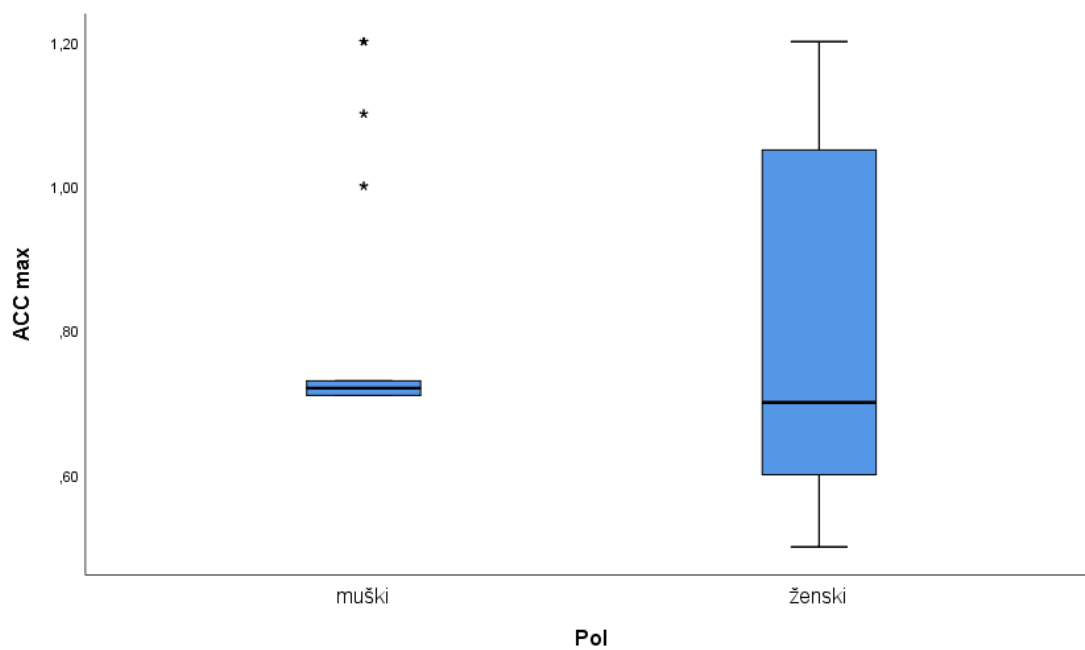
**Grafikon 20. Korelacija pol i HbA1c**



**Grafikon 21. Korelacija pol i homocistein**



**Grafikon 22. Korelacija pol i 25(OH)vitaminD**



**Grafikon 23. Korelacija pol i debljina IMK ACC max**

## 5. DISKUSIJA

Multi-detektorska kompjuterizovana tomografija koronarnih krvnih sudova (MDCT koronarografija) je neinvazivna dijagnostička procedura koja omogućava preciznu procenu stepena stenoz koronarnih arterija, vrste plaka u koronarnim arterijama, kao i funkcionalnog statusa koronarnih krvnih sudova (124). U mnogobrojnim radovima se navodi da je senzitivnost ove metode 63-100%, a specifičnost 86-100% u odnosu na klasičnu invazivnu koronarnu angiografiju (124).

MDCT koronarografija daje i sliku strukture koronarnog plaka, što predstavlja veoma važan podatak, koji određuje dalji modalitet lečenja (i za hemodinamski beznačajne stenoz). Ova metoda omogućava ranu detekciju ateroskleroze u dijabetičara. Rano se detektuju suženja lumena i pojava plakova. Ova metoda se može koristiti za detekciju i gradiranje ateroskleroze u cilju primarne prevencije ishemijske bolesti srca ali se može koristiti i u sekundarnoj prevenciji za praćenje ateroskleroze kod pacijenata na terapiji statinima (115,116) jer je nađeno da ova terapija može da dovede do nestanka ranije formiranih plakova.

U našoj studiji svi pacijenti su imali »Ca score index« (CAC) nula. Postoje studije koje su pokazale da Ca score indeks nula ne isključuje pojavu ishemijske bolesti srca i da 2% simptomatskih pacijenata sa značajnim stenozama mogu imati CAC nula i da je to češće kod dijabetičara, pacijenata sa hiperlipidemijom (138-146). Prisustvo povišenog CAC je visoko senzitivno 98% i nisko specifičan marker koronarne bolesti za stenoz >50% (147,148). CAC nula govori u prilog malog rizika za neželjeni kardiovaskularni događaj u narednih 5 do 10 godina (149,150). Mi smo našli umerene stenoz u 28 pacijenata (38,36%) na nekoj od tri posmatrane koronarne arterije (LAD, LCx, RCA). Najviše stenoz je nađeno na RCA.

Subklinička koronarna bolest se javlja ranije i češće kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 u odnosu na opštu populaciju. Endotelna disfunkcija se rano dijagnostikuje kod ovih pacijenata (151). Ista je povezana sa hiperglikemijom i trajanjem dijabetesa. EDC (The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study) studija je pokazala povezanost endotelne disfunkcije i koronarne bolesti u pacijenata obolelih od DMT1 (152).

U našoj studiji smo potvrdili da su povišeni nivoi HbA1c i hiperhomocisteinemija tradicionalni faktori rizika za razvoj ateroskleroze koronarnih arterija kod pacijenata obolelih od tipa 1 dijabetes mellitusa. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima prethodnih studija koje su identifikovale nezadovoljavajuću glikoregulaciju merenu preko nivoa HbA1c-a kao prediktor pojave koronarnih stenoza u pacijenata obolelih od tipa 1 dijabetes mellitusa (30).

Objavljene su studije koje su ukazale na povezanost hiperglikemije i prekliničke koronarne ateroskleroze sa endotelnom disfunkcijom, zadebljanjem intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija, autonomnom neuropatijom i disfunkcijom leve komore kod pacijenata obolelih od tipa 1 dijabetes melitusa (26-29). Oslo studija (The Oslo study) je pokazala nakon 18 godina praćenja da postoji povezanost povišenog nivoa HbA1c-a i stepena ateroskleroze koronarnih arterija merene pomoću intravaskularnog ultrazvuka (povećanje prosečnog HbA1c za 1% povezan je sa 6,4% porastom stenoze koronarnih arterija) (30).

Hiperhomocisteinemija se smatra nezavisnim faktorom rizika za nastanak ateroskleroze koronarnih arterija (50). Homocistein je visoko reaktivna aminokiselina. Sintetiše se iz aminokiseline metionina. Veliki broj enzima je uključen u metabolički put homocisteina. Povišenje homocisteina mogu uzrokovati polimorfizmi enzima kao što su metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR; C677T; A1298C), metionin sintaza-reduktaza, cistationin beta-sintetaza (cystathionine  $\beta$ -synthase-CBS; T833C/844ins68, G919A), cistation gama-lijaza (cystathionine gamma-lyase-CSE) (51).



Hiperhomocisteinemija može nastati zbog nepravilne ishrane koja uzrokuje nedostatak vitamina B12, B9 i B6 u serumu (52). Otkako je McCullu prvi put 1969. godine pronašao povezanost između hiperhomocisteinemije i ateroskleroze, postoji dovoljno dokaza koji potvrđuju da je hiperhomocisteinemija faktor povišenog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 (53). Smatra se da je uloga hiperhomocisteinemije u endotelnoj disfunkciji posredovana mehanizmima koji uključuju oksidativni stres, aktivaciju NF- $\kappa$ B, inhibiciju endotelne azot monoksid sintaze (eNOS) (NOS-3) (54).

Mi smo potvrdili da je koronarna ateroskleroza povezana sa hiperhomocisteinemijom u tipu 1 dijabetes melitusa iako je ta povezanost češće primećena u obolelih od tipa 2 dijabetesa (55). Mnoštvo prethodnih studija je izvestilo o pozitivnoj vezi između hiperhomocisteinemije i mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa ali postoje i studije koje su ukazale na povezanost iste sa koronarnom bolešću (56-60). Ipak, mehanizam odgovaran za vaskularne komplikacije koje nastaju kao posledica interakcije dijabetesa i hiperhomocisteinemije nije u potpunosti razjašnjen. Hiperhomocisteinemija je povezana sa aktivacijom NF- $\kappa$ B i povećanom genskom ekspresijom monocitnog hemoatraktant proteina 1 (monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1)) koji može da izazove oštećenje bubrega kod pacova stimulisanjem migracije monocita u intimu arterijskog zida (59). Druga studija je ukazala na razvoj retinopatije zbog hiperhomocisteinemije zbog inhibicije eNOS i odsustva NO -zavisne dilatacije retinalnih arterola (60).

Ova studija pruža dokaze da smanjeni serumski nivo 25(OH) vitamina D ima ulogu u razvoju umerenih stenoza koronarnih arterija kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tipa 1.

Mnoge studije su ispitivale povezanost nedostatka vitamina D i koronarne bolesti (98-100). Rezultati studija (Framingham Offspring study, the Health Professionals Follow-Up study, a cross sectional study by Dobing) (98-100) su pokazale da je nizak serumski nivo 25(OH) vitamina D faktor rizika za kardiovaskularnu smrtnost kod zdravih ispitanika. Prema Jain-u i Mienskom (26), vitamin D doprinosi inhibiciji oksidativnog stresa i inhibiciji adhezije monocita

posredovanjem u regulaciji glutamat cistein ligaze (GCL) i sintezi glutationa (GSH) u endotelnim ćelijama. Studije na ćelijskim kulturama pokazale su da hiperglikemija i/ili povećanje acetoacetata verovatno povećavaju produkciju slobodnih radikala kiseonika (ROS) i smanjuju ekspresiju cistationin  $\gamma$  lijaze (CSE) na nivou mRNA, što dovodi do oštećene H<sub>2</sub>S homeostaze a da vitamin D ima ulogu u ushodnoj regulaciji CSE(101). Staviše, Li i saradnici (102) navode da je vitamin D negativan regulator sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) (84).

Neke studije su pokazale da je prevalenca deficita vitamina D dvostruko veća u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih pacijenata (93,103). Mnoge studije su se bavile istraživanjem uloge vitamina D u patofiziologiji dijabetes melitusa tip 1, uključujući i one koje su istraživale njegove efekte na imuno posredovanu destrukciju beta ćelija pankreasa (104). Studija koja je istraživala uticaj specifičnih receptorskih polimorfizama vitamina D na allele HLADRB1 nije identifikovala vitamin D za glavni faktor rizika za dijabetes melitus tip 1(105). Finska kohortna studija je izvestila da su deca koja su uzimala preporučenu dozu vitamina D od 2000IU dnevno imala znatno manji rizik za pojavu dijabetes melitusa tip 1 od one koja nisu primala adekvatnu dozu (93). Rezultati objavljenih studija su pokazali da ozbiljan nedostatak vitamina D može da dovede do razvoja dijabetesne neuropatije, retinopatije i nefropatije kod pacijenata obolelih od dijabetes mellitusa tip 1. Jedna eksperimentalna studija je ukazala da vitamin D/VDR signalizacija u podocitima ima renoprotektivno i antiproteinurično dejstvo i da štiti od razvoja dijabetesne nefropatije. Centralni mehanizam ove zaštite je inhibicija apoptoze podocita indukovane hiperglikemijom (97). Smatra se da je angiogeneza glavni mehanizam kojim deficit vitamina D indukuje nastanak retinopatije u pacijenata obolelih od tipa 1 dijabetes melitusa (95). Pokazano je neuroprotektivno dejstvo vitamina D na periferne nerve uticajem istog na regulaciju neurotropina, kao što je NGF (nerve growth factor) i regulacijom kalcijumske homeostaze u neuronima (96).

Takođe smo utvrdili da postoji pozitivna korelacija između zadebljanja intimomedijalnog kompleksa (IMK) karotidnih arterija i umerenih stenoza na koronarnim arterijama u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1.

Zadebljanje IMK karotidnih arterija je dragoceni pokazatelj subkliničke kardiovaskularne bolesti, zahvaljujući pozitivnoj korelaciji istog i kardiovaskularnih faktora rizika (39). Kod dece, adolescenata i odraslih obolelih od dijabetes melitusa tip 1, vrednosti debljine IMK karotidnih arterija su bile više u poređenju sa kontrolnom grupom nedijabetičara (38,41,42). DCCT/EDIC studija (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) pokazala je da pacijenti oboleli od tipa 1 dijabetes mellitusa imaju ubrzanu progresiju povećanja debljine IMK karotidnih arterija u odnosu na nedijabetičare u periodu od 6 godina od početka praćenja (38).

U istraživanjima mladih pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 bez dijagnostikovanih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa nađena je za 25% veća debljina IMK karotidnih arterija u poređenju sa kontrolom grupom zdravih pojedinaca (42). Zabeležena je značajna korelacija između zadebljanja IMK karotidnih arterija i procenta površine zahvaćene stenozom koronarnih krvnih sudova merene intravaskularnim ultrazvukom kod pacijenata obolelih od dijabetes mellitusa tipa 1 ženskog pola (41). DCCT/EDIC studija (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study) je otkrila pozitivnu korelaciju između zadebljanja IMK karotidnih arterija i hiperhomocisteinemije u pacijenata obolelih od dijabetes mellitusa tip 1 (106) a Finska studija (The Young Finns Study) negativnu korelaciju između vitamina D i zadebljanja IMK karotidnih arterija kod pacijenata obolelih od DMT1 (107).

Ova studija je utvrdila negativnu povezanost između nivoa homocisteina u serumu i serumskih koncentracija 25(OH) vitamina D. Postoje podaci u literaturi da je hiperhomocisteinemija povezana sa deficitom vitamina D u zdravih osoba i u tipu 2 dijabetes melitusa (108,109). Suplementacija vitaminima B12, B6 i B9 može da pomogne u smanjenju homocisteina i da na taj način pomogne u prevenciji aterosklerotskih vaskularnih bolesti (108). Homocistein se

metaboliše transulfuracijom i remetilacijom (zavisnom od folata). Put transulfuracije predstavlja ključni put za konverziju u cistationin u prisustvu enzima cistationin beta-sintetaze (CBS) (51). Značajno povećanje aktivnosti ovog enzima otkriveno je u preosteoblastima kod miševa nakon inkubacije sa aktiviranim vitaminom D. Ovo sugerira da je CBS ciljani gen za VDR i da vitamin D može da modulira metabolizam homocisteina i tako utiče na njegovu koncentraciju u serumu (114).

Danas brojne studije ispituju pol kao faktor rizika za aterosklerozu. Nađeno je da je u populaciji nedijabetičara ateroskleroza češća u muškaraca. (153). Mi smo našli izraženiju aterosklerozu na RCA koronarnoj arteriji u žena nego muškaraca.

Žene obolele od dijabetes mellitusa tip 1 imaju dva puta veći rizik od nefatalnih i fatalnih događaja u odnosu na muškarce (154). U žena je češća mikrovaskularna bolest u odnosu na muškarce (155). Nađeno je da žene sa mutacijama na BRCA genima imaju češće koronarnu bolest (156). Patogeneza koronarne bolesti u žena nije najpoznatija. Hipoestrogenemija i PCOS su mogući uzroci (157). Žene obolele od dijabetes melitusa tip 1 imaju češće PCOS (158), kasnu menarhu (159), amenoreju (160), ranu menopauzu (158). Prevalenca depresije kod žena obolelih od dijabetes melitusa tip 1 starosne dobi od 33 do 44 godina je 14% u odnosu na muškarce kod kojih je ista 7% (161).

Najvažnija ograničenja za rutinsku upotrebu MDCT koronarografije u ranoj detekciji i gradiranju ateroskleroze kod pacijenata obolelih od tipa 1 dijabetes melitusa su neželjeni efekti rentgenskog zračenja. Uvođenjem tehnologije prospektivnog EKG »trigerovanja« u toku MDCT koronarografije, snimanje se vrši samo u određenom delu srčanog ciklusa (deo dijastole) i redukcijom voltaže cevi smanjenje zračenja se može postići i do 90%, na vrednost manje od 1mSv. Skenersko snimanje, kao i svaka druga vrsta rentgenskog zračenja ima štetne efekte na tkivo, ali po tipu kumulativnog efekta. To znači da jedno snimanje na skeneru neće izazvati nikakav negativan efekat, ali ako bi se čovek stalno i često snimao na skeneru to bi posle dužeg vremena dovelo do promena na ćelijskom nivou. Naučnici su proučavanjem došli do podataka da je

optimalno bezbedni razmak između dva skenerska snimanja oko tri meseca, ali treba naglasiti da kada je neophodno i od životne važnosti ona mogu biti češća. Zaključak je taj da je medicinska opravdanost skenerskog pregleda neuporedivo veća u poređenju sa minimalnim štetnim efektom koje to snimanje uzrokuje. Sve navedeno navodi na zaključak da bi korišćenje ove dijagnostičke procedure na savremenim aparatima u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 sa multiplim kardiovaskularnim faktorima rizika (srednji rizik korišćenjem SCORE Sistema (Systematic Coronary Risk Evaluation) ili nizak rizik po SCORE Sistemu i pozitivna porodična anamneza za koronarnu bolest kod muškog rođaka prvog stepena mlađeg od 55 godina i ženskog rođaka prvog stepena mlađeg od 65 godina) moglo da bude značajno u prevenciji ishemijske bolesti srca.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija koronarnih krvnih sudova je dobra dijagnostička metoda u ranoj detekciji ateroskleroze koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1 u mlađem životnom dobu.
2. Ultrazvučno merenje debljine intimomedijalnog kompleksa karotidnih arterija je visokospecifičan test za detektovanje umerenih stenoza koronarnih arterija u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1.
3. Povišen nivo HbA1c-a, povišena koncentracija homocisteina u serumu i snižena koncentracija 25(OH) Vitamina D u serumu su prediktori umerenih stenoza koronarnih arterija. Homocistein je jedini nezavisan prediktor umerenih stenoza koronarnih arterija..
4. Postoji značajna korelacija između homocisteina i HbA1c i homocisteina i debljine IMK karotidnih arterija. Korelacija je pozitivnog smera i solidne jačine.
5. Postoji statistički značajna korelacija 25(OH) vitamina D i HbA1c, jaka je i negativnog je smera.
6. Postoji značajna korelacija 25(OH) vitamina D i homocisteina, negativnog je smera i slabe je jačine ali je statistički značajna.
7. Umerene stenoze RCA koreliraju sa ženskim polom.

## 7. LITERATURA

1. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
2. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application on the ACC/AHA guidelines, Adult treatment Panell III guidelines and European Society of Cardiology Guidelines for cardiovascular disease prevention in European cohort. *JAMA* 2014; 311(14): 1416-1423.
3. WHO: Global status on noncommunicable disease. World Health Organization 2014.
4. Crea F, Gasparone A. A new look to and old symptom: angina pectoris. *Circulation* 1997; 96:3766-3773.
5. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Ischaemic preconditioning in humans: models, mediators and clinical relevance. *Circulation* 1999; 100:559-563.
6. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischaemia. *Circulation* 2003; 108: 1263-1277.
7. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure stenosis severity. *J Am Cardiol* 1990; 15: 459-474.
8. Mahlenkap S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002; 106: 2616-2622.
9. Pupita G, Maseri A, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Davies G, Crea F.. Myocardial ischaemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1990; 323: 514-520.
10. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.

11. Morrish N, Wang S, Stevens L, Fuller J, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational study of Vascular disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:S14-S21.
12. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146):477-486.
13. Livinstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *Phos Med* 2012;9:e1001321.
14. Guidelines of diabetes, pre diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD, summary: The Task Force on the Management of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:3035-3087.
15. Beby I, Braffet BH, Pop-Busui R, Lorenzi GM, Cowie CC, Gao X, et al. DCCT/EDIC Research Group. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCTW/EDIC study. *Diabetologia* 2017; 60:2084-2091.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625. .
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362 (6423):801-9.
18. Carlos Roberto de Junior, Eliete Leao Clemente Silva, Maria de Fatima da Matta, Marcia Castier. Influence of family history of type 2 diabetes, demographic and clinical data on carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes a cross sectional study. *Cardiovascular Diabetol* 2014; 13:87.



19. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet* 2014; 80-88.
20. Bilen O, Kemal A, Virani SS. Lipoprotein abnormalities in South Asians and its associations with cardiovascular disease: Current state and future directions. *World J Cardiol* 2016; 8(3):247-257.
21. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
22. Sasamura H, Itoh H. Hypertension and arteriosclerosis. *Nihon Rinsho, Japanese Journal of Clinical Medicine* 2011; 69(1): 125-130.
23. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci* 1995; 88: 485-9.
24. Conway B, Costacou T, Orchard T.. Is glycaemia or insulin dose the stronger risk factor for coronary artery disease (CAD) in type 1 diabetes? *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6(4): 223-230.
25. Kozakova M, Polombo C. Diabetes mellitus, arterial wall and cardiovascular risk assesment. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(29):201.
26. Larsen JR, Brekke M, Bergengen L, Sandvik L, Amesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48(4):776-9.
27. Shishehbor MH, Hoogwerf BJ, Schoenhagen P, Marso SP, Sun JP, Li J, Klein AL, Thomas JD, Garcia MJ.. Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91(12):1514-7.

28. Larsen JR, Sjøholm H, Berg TJ, Sandvik L, Brekke M, Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K. Eighteen years of fair glycaemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(4):963-6.
29. Larsen JR, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K.. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycaemic control. *Diabetes* 2002; 51(8):2637-41.
30. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR.. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59(8):750-5.
31. Hyung-Geun Ol, Shriram Hellamshetty and Eun-Jung Rhee. Increased risk of progression of coronary artery calcification in male subjects with high baseline waist-to-height ratio: The Kanbuk Samsung Health Study. *Diabetes Metab J* 2016; 40(1):54-61.
32. Shah AS, Gao Z, Dolan LM, Dabelea D, D'Agostino RB, Urbina EM. Assessing endothelial dysfunction in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus using a non-invasive heat stimulus. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(6): 434-440.
33. Bentron JF, Otsuka F, Virrani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114: 1852-1866.
34. Tarkin JM, Dnuck MR, Evans NR, Takx RA, Brown AJ, Tawakol A, Fayad ZA, Rudd JH. Imaging atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118(4):750-769.
35. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein (a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30:87-100.
36. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score implications for future risk assessment: results from a large cohort study in Southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.

37. Yildir Tutuna, Ilhan Satir. A comparasion of hs-CRP levels in new diabetes groups diagnosed based on FPG, hPG or HbA1c criteria. *J Diabetes Res* 2016;
38. Polak JF, Backlund YU, Cleary PA,Cleary PA,Harrington AP,O'Leary DH,Lachin JM, et al. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2011; 60(2):607-13.
39. Cooney M, Cooney MT, Maher V, Barket K, et al. Improvement in the estimation of cardiovascular risk by carotid intima-media thickness: A report the Dublin Cardiohelth Station Study. *Prev Med Rep* 2015;2:725-729.
40. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Selzer MS, Chao-ran L, Ci-hua L, Azen SP. The role of carotid arteriae intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269.
41. Larsen JR, Brekke M, Bergengen L,Sandvik L,Arnesen H,Hanssen KF, et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima-media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(4):776-9.
42. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC,Mitchell G,Oates C,Razvi S,et al. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia* 2009;52(8):1464-73.
43. Blum A, Lupovitch S, Khazim K, Peleg A,Gumanovsky M,Yeganeh S,Jawabreh S. Homocysteine levels in patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2001; 24(6):463-6.
44. Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *J Clin Pathol* 2017; 70(2):168-73.
45. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA,Bloom HJ.. Homocysteine determinants and the evidence towhat extent homocysteine

determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54(4):599-618.

46. Leahy LG. Vitamin B Supplementations: What's the Right Choice for Your Patients? *J Psychoc Nurs Ment Health Serv* 2017; 55(7):7-11.
47. Spence JD, Yi Q, Hankey GJ. B vitamins in stroke prevention: time to reconsider. *Lancet Neurol* 2017; 16(9):750-60.
48. Mozos I, Stoian D, Luca CT. Crosstalk between Vitamins A, B12, D, K, C, and E. Status and Arterial Stiffness. *Dis Markers* 2017; 2017:8784971.
49. Michael H, Davidson MD. Is homocysteine a CHD risk factor? The genetic view. *Plos Med* 2012; 9:e1001177.
50. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland A, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277(22):1775-81.
51. Jhee KH, Kruger WD. The role of cystathionine  $\beta$ -synthase in homocysteine metabolism. *Antioxid Redox Signal* 2005;7(5-6):813-22.
52. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, and al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355892039:517-22.
53. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274(13):1043-57.
54. Bagi Z, Ungvari Z, Szollar L, Koller A. Flow-induced constriction in arterioles of hyperhomocysteinemic rats is due to impaired nitric oxide and enhanced thromboxane A(2)mediation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(2):233-7.

55. Becker A, Kostense PJ, Bos G, Heine RJ, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;253(3):293-300.
56. Buysschaert M, Jamart J, Dramais AS, Wallemacq P, Hermans MP. Micro-and macrovascular complications and hyperhomocysteinemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001; 27(6):655-9.
57. Feng Y, Shan MQ, Bo L, Zhang XY, Hu J. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(8):12529-38.
58. Manna P, Gungor N, McVie R, Jain SK. Decreased cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) activity in livers of type 1 diabetic rats and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of type 1 diabetic patients. *J Biol Chem* 2014;289(17):11767-78.
59. Hwang SY, Woo CW, Au-Yeung KK, Siow YI, Zhu TY, O K. Homocysteine stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in the kidney via nuclear factor-kappa B activation. *Am J Physiol Renal* 2008;294(1):F236-44.
60. Omae T, Nagaoka T, Tanano I, Yoshida A. Homocysteine inhibition of endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of porcine retinal arterioles via enhanced superoxide production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2288-95.
61. Haas J. Vigantol-Adolf Windaus und die Geschichte des Vitamin D. *Wurzburg Medizinhist Mitt* 2007; 26:144-81.
62. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick ME. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1949-56.
63. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14:35-45.
64. Wolf AE, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Rheumatol* 2008; 4(11):580-8.

65. Rathi N, Rathi A. Vitamin D and child health in the 21st century. *Indian Pediatr* 2011;48(8):619-25.
66. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int* 2009; 20:1807-20.
67. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the U.S. population, 1988-2004. *Arch. Intern Med* 2009;169:626-32.
68. Narasimhan S, Balasubramanian P. Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke-A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11(2):CC06-CC10.
69. Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI, Malteoz E. Hypovitaminosis D and peripheral arterial disease: emerging link beyond cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med* 2012; 23(8):674-81.
70. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:S1706-9.
71. Holick ME. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 18(2):73-8.
72. Lavie CJ, Lee JH, Milani R. Vitamin D and Cardiovascular Disease. Will It Live Up to its Hype? *Am Col Cardiol* 2011; 58(159):1547-56.
73. Zarowitz BJ. The value of vitamin D3 over vitamin D2 in Older persons. *Geriatric Nursing* 2008;29(2):89-91.
74. Haines ST, Park SK. Vitamin D supplementation: what's known, what to do, and what's needed. *Pharmacotherapy* 2012; 32(4):354-82.
75. Canell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1):107-18.

76. Ross C, Taylor CI, Yaktine AL, Del Valle HB. DRI: Dietary reference intakes for calcium and vitamin d. Washington: institute of Medicine of the National Academies 2011.
77. Hathcock J, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:6-18.
78. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev* 2008;88(10Suppl2):S1178-81.
79. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:582S-6S.
80. Libby P, Ridker PM, Hansson GK for the Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129-38.
81. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39-48.
82. Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The impact of homocysteine, vitamin B12 and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. Research Article. *BioMed Research International* 2017;2017.5489057.
83. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629-37.
84. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin d deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol cell Physiol* 2013;304(11):C1027-C39.
85. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.

86. Garcia IM, Altamirano L, Mazzei L, Fornes M, Molina MN, Ferder I, Manucha W.. Role of mitochondria in paricalcitol –mediated cytoprotection during obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F1595-F605.
87. Abuannai M, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health Primary Care *Cardiovasc J* 2011;4:59-62.
88. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-10.
89. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabetes Med* 2008;25:320-5.
90. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107(119):1636-8.
91. Penckofer S, Kouba J, Wallis DE, Emanuele MA. Vitamin D and diabetes: let the sunshine in. *Diabetes Educ* 2008;34(6):939-40.
92. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68:261-9.
93. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM.. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
94. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Agirre P, Hing S, Lloyd M, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(6):1400-2.
95. Singh A, Falk MK, Subhi Y, Sorensen TL. The association between plasma 25-hydroxyvitamin D and subgroups age-related macular degeneration: a cross sectional study. *Plos One* 2013;8(7):e70948.



96. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol* 1994; 24:70-6.
97. Wang Y, Deb DK, Thang Z, Sun T, Liu W, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(12):1977-86.
98. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4):503-11.
99. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168(11):1174-80.
100. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm Bo, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12):1340-9.
101. Jain SK, Micinski D. Vitamin D up-regulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase and GSH formation and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res* 2013; 437(1):7-11.
102. Andres V. Vitamin D puts the brakes on angiotensin II induced oxidative stress and vascular smooth muscle cells senescence. *Atherosclerosis* 2014; 236(2):444-7.
103. Serra-Planas E, Aguilera E, Granada ML, Soldevila B, Salinas I, Reverter JL, Pizarro E, Pellitero A, Alonso N, Mauricio D, Puig-Doming M. High prevalence of vitamin D deficiency and lack of associations with subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus from: a Mediterranean area. *Acta Diabetologica* 2015; 52(4):773-9.

104. Kamel MM, Fouad SA, Salaheldin O, El-Razek AEI-R, El-Fatah AI. Impact of vitamin D receptor gene polymorphism in pathogenesis of type1 diabetes. *Int j Clin Exp Med* 2014;7(12):5505-10.
105. Israni N, Goswami R, Kumar A, Rani R. Interaction of vitamin D receptor with HLADRB1 0301 in type 1 diabetes patients from North India. *Plos One* 2009;4812:e8023.
106. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, Thorpe JA, Klein RP, Lopes-Virella MF, Garvey WT, Lyons TJ. DCCT/EDIC Research Group. Plasma homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: A Prospective Study. *Atherosclerosis* 2014;236(1):188-95.
107. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, Vikari JA, Mikkila V, Kahonen M, et al. Childhood 25(OH)VitaminD levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1469-76.
108. Amer M, Qayyum R. The relationship between 25-HydroxyvitaminD and homocysteine in asymptomatic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):633-8.
109. Mao X, Xing X, Xu R, Gong Q, He Y, Li S, et al. Folic acid and vitamins D and B12 correlate with homocysteine in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus, hypertension or cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(6):e2652.
110. Sachs MC, Brunzell JD, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research group. Circulating vitaminD metabolites and subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(8):2423-9.
111. Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, van Schoor NM, Swart K, Lips P, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine  $\beta$  synthase. *J Bone Mineral Res* 2011;26(12):2991-3000.

112. Kind CRH, Pepys MB. The role of serum C-reactive protein (CRP) measurement in clinical practice. *Int Med* 1984;5:112-51.
113. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBAClin* 2015;3:175-88.
114. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights* 2016;11:95-104.
115. Wan D, Tashakkor Y, Leipsic J, Raggi P, Mancini J. The effect of statin therapy on coronary atherosclerosis as assessed by computed tomography. *Curr Res Cardiol* 2016;3(4):121-27.
116. Zeb I, Li D, Nador K, Malpeso J, Batool A, Batool A, Flores F, et al. Effect of statin treatment on coronary plaque progression- a serial coronary angiography study. *Atherosclerosis* 2013; 231: 198-204.
117. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Suss C, et al. First performance evaluation of a dual source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006; 16: 256-68.
118. Greuter MJQ, Flohr T, van Ooijen PM, Oudkerk M. A model for temporal resolution of multidetector computed tomography of coronary arteries in relation to rotation time, heart rate and reconstruction algorithm. *Eur Radiol* 2007; 784-812.
119. Roberts WT, Baxx JJ, Davies LC. Cardiac CT and CT coronary angiography: technology and application. *Heart* 2008; 94: 781-792.
120. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005; 26: 1482-1487.
121. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed

tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:147-154.

122. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:552-557.
123. Budoff MJ, Shinbane JS. Cardiac CT imaging. Diagnosis of cardiovascular disease. Springer-Verlag London, 2006.
124. Miller JM, Rochite CE, Dewey M. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med* 2008; 359: 2324-36.
125. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Agostoni P, Mushtag S, Antonioli L. Comparison of the diagnostic performance of 64-slice computed tomography coronary angiography in diabetic and non-diabetic patients with suspected coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9:80.
126. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N. 4-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(15): 1469-1475.
127. Freeman MR, Chow B, Bowen J, Goeree R. The potential of 64-slice multidetector computed tomography coronary angiography to replace invasive coronary angiography- the Ontario multidetector computed tomography coronary angiography study (OMCAS). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10s1):A76.
128. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gotter M, Sutherland J, Halamert E. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1724-32.

129. Miller JM, Rochite CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Ninuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med* 2008; 359:2324-36.
130. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25):2135-44.
131. Min JK, Wann S. Indications for coronary and cardiac computed tomographic angiography. *Cardiol Rev* 2007; 15:87-96.
132. Mohlenkamp S, Lehman N, Schmermund A, Pump H, Moebius S, Baumgart D. Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males—a 5 year follow up study. *Eur heart J* 2003; 24:844-845.
133. Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA, Ghadri JR, Herzog BA, Kuhn F. The value of coronary calcium score in daily clinical routine a case series patients with extensive coronary calcifications. *International Journal of Cardiology* 2013; 162 (2):e47-e49.
134. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularisation in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:627-34.
135. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Greber TC. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *J Nucl Med* 2007; 48:696-703.
136. Giaemperli O, Schepis T, Valenta I, Husmann L, Scheffel H, Duerst V, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *J Nucl Med* 2007; 48:696-703.

137. Alkadhi H, Stolzmann P, Scheffel H, Desbiolles L, Baumuller S, Plass A, et al. Radiation dose of cardiac dual source CT: the effect of tailoring the protocol to patient-specific parameters. *Eur J Radiol* 2008; 68:385-91.
138. Madaj PM, Budoff MJ, Li D, Tayek JA, Karisberg RP, Karpman HL. Identification on noncalcified plaque in young persons with diabetes. *Acad Radiol* 2012; 19(7): 889-893.
139. Moradi M, Varasteh E. Coronary atherosclerosis evolution among Iranian patients with zero coronary calcium score in computed tomography coronary angiography. *Adv Biomed Res* 2016; 5:24.
140. Sarwar A, Shaw LJ, Chapiro MD, Blankstein R, Hoffmann V, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *Jacc Cardiovasc Imaging* 2009; 2:675-88.
141. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. 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.
142. Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, Berman D. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using beam tomography. *Circulation* 2002;105:1791-6.
143. 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 2115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004;93:1150-2.
144. Lau GT, Ridley LJ, Schieb MC, Brieger DB, Freedman SB, Wong LA, et al. Coronary artery stenoses detection with calcium scoring, CT angiography, and both methods combined. *Radiology* 2005;235:415-22.

145. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS. Coronary calcium as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effects of patient's sex on diagnosis. *Circulation* 1995;91:1363-7.
146. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolkiel C, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996;93:898-904.
147. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Golden JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006;114:1761-91.
148. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.6263
149. Gottlieb MD, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey , Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(7):627-634.
150. Wang X, Phuong Vi Le E, Rajani NK, Hudson-Pracock NJ, Pavey H, et al. A zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques. *Open Heart* 2019;e(1):e000945.

151. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR.. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004;145(4):452-7.
152. Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC, Virella G, Otvos J, Walsh M, Orchard TJ, et al. Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *J Diabetes Complications* 2005; 19(4):183-93.
153. Joselina Luzia Menezes Oliveira, Mario Hiroyuki Hirata, Amanda Guerra de Moraes Rega Sousa, Fabiola Santos Gabriel, Thiago Dominguez Crespo Hirata, Irlaneide de Silva Tavares. Male gender and arterial hypertension are plaque predictors of coronary computed tomography angiography. *Arg Bras Cardiol* 2015;104(5):409-416.
154. Huxley R, Peters S, Mishra G, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:198-206.
155. Kobayashi Y, Fearon WF, Honda Y, Tanaka S, Pargaonfar V, Fitzgerald PJ, et al. Effect of sex differences on invasive measures of coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv* 2015; 8(11):1433-41.
156. Shukla PC, Singh KK, Quan A, Al-Omran M, Teoh H, Lovren F, et al. BRCA1 is an essential regulator of heart functional and survival following myocardial infarction. *Nature Communications* 2011; Article number 593.
157. Leslee J. Shaw, Raffaella Bugiardini, C. Noel Bairey Merz. Women and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(17):1561-1575.
158. Codner E, Escobar-Morreale HF. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1209-1216.



159. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:524-529.
160. Djursing H., Hagen C, Andersen Nyboe A, Svenstrup B, Bebbett P, Molsted A, Pedersen L, et al. Serum sex hormone concentrations in insulin dependent diabetic women with and without amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;23:147-154.
161. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1069-78.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

**AS**-Atherosclerosis

**ACC**-Arteria Carotis Communis

**AUC**-Area Under The Curve

**ACCURACY**-Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography

**BMI**-Body Mass Index

**BRCA**-The Breast Cancer

**CAD**-Coronary Artery Disease

**CAC**-Coronary Artery Calcium

**CIMT**-Carotid Intima-Media Thickness

**CBS**-Cystathionine  $\beta$ -synthase

**CSE**-Cystathionine  $\gamma$ -lyase

**CVI**-Cerebrovascular insult

**DCCT**-Diabetes Control and Complications Trial

**DMT1**-Diabetes melitus tip 1

**DMT2**-Diabetes melitus tip 2

**VDR**-Vitamin D Receptor

**25(OH)D**-25-Hydroxy vitamin D

**DBP**-Vitamin D Binding Protein

**ENG**-Electroneurography

**eNOS**-Endothelial Nitric Oxide Synthase

**EDIC**-Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

**EDC**-Epidemiology of Diabetes Complications

**GCL**-Glutamate Cysteine Ligase

**GSH**-Glutathione

**GMS**-Glatke mišične celije

**HbA1c**-Glycated Haemoglobin

**hsCRP**-High Sensitivity C-Reactive Protein

**HDL**-High Density Lipoprotein

**HTA**-Hipertenzija

**HLA-DRB1 gene**-Major Histocompatibility Complex Class II DR beta1

**IP**-Interval poverenja

**IMK**-Intimomedijalni kompleks

**IBS**-Ishemijska boleost srca

**IM**-Infarkt miokarda

**IKA**-Invazivna Koronarna Angiografija

**ICA**-Invasive Coronary Angiography

**LAD**-Left Anterior Descending Artery

**LCX**-Left Circumflex Artery

**LDL**-Low Density Lipoprotein

**Lp(a)**-Lipoprotein (a)

**MDCTA**-Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography

**MR**-magnetic resonance

**MTHFR**-Methyltetrahydrofolate

**MCP-1**-Monocyte Chemoattractant Protein 1

**NF- $\kappa$ B**-NF-kappa B Transcription Factor

**NGF**-Nerve Growth Factor

**NAC**-N-Acetyl Cysteine

**NPV**-Negative Predictive Value

**OR**-Odds Ratio

**OMCAS**-Ontario Multidetector Computed Tomographic Coronary Angiography Study

**PROTECTION I**- Prospective Multicenter Study of Radiation Dose Estimates of Cardiac CT Angiography I

**PCOS**-Polycystic Ovary Syndrome

**PET**-Positron Emission Tomography

**PAI-1**-Plasminogen Activator Inhibitor Type 1

**PPV**-Positive Predictive Value

**RCA**-Right Coronary Artery

**RAAS**-Renin-Angiotensin-Aldosterone System

**ROS**-Reactive Oxygen Species

**ROC**-Receiver Operating Characteristic

**SZO**-Svetska Zdravstvena Organizacija

**SPECT**-Single-Photon Emission Computed Tomography

**SAMe**-S-Adenosyl Methionine

**SCORE**-Systematic Coronary Risk Evaluation

**T1DM**-Type 1 Diabetes Mellitus

**T2DM**-Type 2 Diabetes Mellitus

**tHcy**-Plasma Total Homocysteine

**TMG**-Trimethylglycine

**UVB**-Ultra Violet (light)B

**VLDL**-Very Low Density Lipoprotein

**VDREs**-Vitamin D Response Elements

**WHR**-Waist Hips Ratio

## **BIOGRAFIJA**

Gordana Milić, specijalista interne medicine-endokrinolog, rođena je 30.04 1968. godine u Raškoj.

Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1987. godine, a 1994. godine je diplomirala sa prosečnom ocenom 9,03.

Zaposlena je u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS od oktobra 2000. godine.

Jula 2001. godine je završila specijalizaciju iz interne medicine sa odličnim uspehom.

5.11 2009. godine je odbranila rad uže specijalizacije pod nazivom „Značaj dobre glikoregulacije za smanjenje učestalosti osteoporoze u žena u menopauzi“.

10.05 2010. godine je odbranila magistarsku tezu pod nazivom „Uticaj promene životnih navika i terapijskih režima na klinički tok osteoporoze“.

19.09 2014. godine Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu je odobrilo izradu doktorske disertacije pod nazivom „Značaj multidektorske kompjuterizovane tomografije koronarnih krvnih sudova u evaluaciji ishemijske bolesti srca u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1“. Za mentora doktorske disertacije je imenovan prof. dr Svetozar Damjanović a za komentora prof. dr Željko Marković.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Gordana Milić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Značaj multidetektorske kompjuterizovane tomografije krvnih sudova u evaulaciji  
ishemijske bolesti srca u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1”

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.08.2019.

Milica Gordana

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Gordana Milić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada „Značaj multidetektorske kompjuterizovane tomografije krvnih sudova u  
evaulaciji ishemijske bolesti srca u pacijenata obolelih od dijabetes  
melitusa tip 1”

Mentor Prof. dr Svetozar Damjanović

Potpisani Gordana Milić

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.08.2019.

Munib Topgana



### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Značaj multidetektorske kompjuterizovane tomografije krvnih sudova u evaulaciji ishemijske bolesti srca u pacijenata obolelih od dijabetes melitusa tip 1”

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.08.2019.

Munib Topgana