

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Miodrag P. Dikić

**ODREDJIVANJE SKORA KALCIJUMA
KORONARNIH ARTERIJA KAO SKRINING RANE
DETEKCIJE ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD
ASIMPTOMATSKIH ISPITANIKA SA DIJABETESOM**

doktorska disertacija

Beograd 2016.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Miodrag P. Dikić

**CORONARY CALCIUMSCORE AS A SCREENING FOR EARLY
DETECTION OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN
ASYMPTOMATIC SUBJECTS WITH DIABETES**

doctoral dissertation

Belgrade 2016.

Mentor: dr Aleksandra Arandjelović, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor: dr Željko Marković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komisija u sastavu:

dr Milan Nedeljković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

dr Branko Beleslin, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

dr Ivan Tasić, redovni profesor, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

Zahvaljujem se:

Prof. dr Aleksandri Arandelović, mom mentoru i prijatelju, na zalaganju, ukazanom poverenju, posvećenosti i podršci koje je obeležilo naš zajednički rad,

Prof. dr Željku Markoviću, na dugogodišnjoj saradnji na konstruktivnim diskusijama i dobronamernim kritikama u toku oblikovanja ovog rada,

Članovima komisije prof. dr Milanu Nedeljkoviću, prof. dr Branku Beleslinu i prof. dr Ivanu Tasiću, na korisnim savetima i saradnji u završnoj fazi izrade ovoga rada.

Akademiku prof. dr Miodragu Ostojiću, mom učitelju, na podršci i pomoći u razvoju moje stručne i naučno-istraživačke karijere

Mojim kolegama i prijateljima prof. dr Ani Đorđević Dikić, prof. dr Jeleni Stepanović i Ass. dr Vojislavu Gigi na pomoći u izvođenju i analizi pojedinih dijagnostičkih testova

Mom kolegi i prijatelju dr Miloradu Tešiću na prijateljskoj i naučnoj podršci i pomoći u izvođenju i analizi koronarne rezerve protoka kao i pri finalnom oblikovanju rezultata

Nataliji Šeparović, na strpljenju, pomoći i sugestijama u statističkoj obradi podataka i konačnom oblikovanju rezultata ove teze

Svim kolegama sa Klinike za kardiologiju KCS, na razumevanju i podršci.

Kolegama kabineta za vaskularni ultrazvuk Klinike za vaskularnu hirurgiju KCS, kabineta za multidetektorski skener Klinike za radiologiju KCS, kabineta za stres eho, procenu koronarne rezerve protoka i neinvazivno hemodinamsko ispitvanje Klinike za kardiologiju KCS i biohemijske laboratoriji KCS na saradnji

Svojoj porodici koja je nepresušan izvor ljubavi i iskrene podrške koja život znači.

Porodici...

ODREDJIVANJE SKORA KALCIJUMA KORONARNIH ARTERIJA KAO SKRINING RANE DETEKCIJE ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD ASIMPTOMATSKIH ISPITANIKA SA DIJABETESOM

SAŽETAK

Uvod: Ishemijska bolest srca je progresivnija kod pacijenata sa dijabetesom . Određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija je neinvazivna metoda otkrivanja kalcifikacija koronarnih arterija, i dobar pokazatelj nastanka nepovoljnog kardiovaskularnog događaja.

Metodologija: U našoj studiji analizirane su dve grupe asimptomatskih ispitanika, sa i bez dijabetesa . Svim ispitanicima izračunat je skor kalcijuma koronarnih arterija-AS, određivanje koronarne rezerve protoka-CFR, ehokardiografski pregled, određen je intima medija kompleks na nivou zajedničke karotidne arterije-IMK, stresehokardiografski test, kao i biohemijski i metabolički parametri. Svi ispitanici su praćeni minimum godinu dana u odnosu na pojavu glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Rezultati: Dokazano je da su značajno viši ukupni skor kalcijuma koronarnih arterija, kao i pojedinačni skorovi kod ispitanika sa dijabetesom. Značajno je veća učestalost pozitivnog stres-echo testa, $p < 0,0001$, češće su povišene vrednosti IMK , $p < 0,0001$, veća je zastupljenost ispitanika sa CFR ispod 2, niža prosečna vrednost CFR, $p < 0,001$. Veća je učestalost ispitanika sa sniženom EF LK, $p < 0,002$, sa poremećajem kinetike leve komore u miru medju ispitanicima sa dijabetesom. Neželjeni klinički događaj imalo je 18,8% ispitanika sa dijabetesom, 5,1% ispitanika bez dijabetesa, $p < 0,003$. Neželjeni klinički događaj tokom praćenja imalo je 13 ispitanika sa dijabetesom i skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica, a samo dva ispitanika bez dijabetesa. Odnos šanse da ispitanici sa dijabetesom imaju neželjeni događaj je 4,36puta veća . Učestalost neželjenih događaja je viša medju pacijentima sa dijabetesom sa CFRLAD do 2 i sa višim skorom kalcijuma. Na više vrednosti skora kalcijuma (preko 200) kod ispitanika sa dijabetesom kao najjači prediktori izdvojili su se viši stepen 10 godišnjeg rizika (od 10% i više) za KVB (OR=5,21) , pojava neželjenog kliničkog događaja (OR=22,87), povišena IMK (OR=10,38) , kao i pozitivan stres echo test (OR=5,67).

Zaključak: Prisustvo dijabetesa utiče na vrednosti skora kalcijuma, jedan od najznačajnijih prediktora za pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja u praćenju asimptomatskih ispitanika.

CORONARY CALCIUM SCORE AS A SCREENING FOR EARLY DETECTION OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN ASYMPTOMATIC SUBJECTS WITH DIABETES

ABSTRACT

Objective: Ischemic heart disease is more progressive in patients with diabetes. Determination of coronary artery calcium score is a non-invasive method for detection of coronary artery calcification, and also a good indicator of the occurrence of adverse cardiovascular events.

Methods: In our study we analysed two groups of asymptomatic subjects with and without diabetes. All participants underwent coronary calcium measurement according to Agatston method, coronary flow velocity reserve-CFVR, echo, stress echo test and measurement of intima-media thickness (complex)-IMK. We analysed biochemical and metabolic parameters. All participants were followed minimum one year due to occurrence of major adverse cardiovascular events (MACCE).

Results: It has been demonstrated that patients with diabetes had a significantly higher total coronary calcium score, as well as individual scores, and those significantly correlated with higher frequency of positive stress -echo test, $p < 0.0001$, had more often higher values of IMK, $p < 0.0001$, the CFR values below 2, a lower average value of the CFR, $p < 0.001$. There was higher frequency of diabetic patients with a reduced LV EF, $p < 0.002$, and rest left ventricle wall motion abnormalities. Adverse clinical events had 18.8 % of the subjects with diabetes and 5.1 % of subjects without diabetes, $p < 0.003$. Adverse clinical events during minimum 12 months follow-up had 15 subjects with diabetes and calcium score 4, and only one participant without diabetes. The odds ratio that the subjects with diabetes have a significant adverse event was 4.36 times higher. The incidence of adverse events was higher in patients with diabetes with CFR LAD to 2 and with higher calcium score. The strongest predictors of higher calcium score values (over 200) were: a higher level of 10 year risk (10 % or more) for CVD (OR = 5.21), as well as the occurrence of adverse clinical events (OR = 22.87), elevated IMK (OR = 10.38), and positive stress echo test (OR = 5.67).

Conclusion: The presence of diabetes affects the calcium score values, and calcium score is the one of the most important predictors for the major adverse cardiovascular events.

SADRŽAJ

1	UVOD	13
1.1	Epidemiologija dijabetesa	13
1.1.1	Dijabetes i ateroskleroza.....	20
1.1.2	Periferna vaskularna bolest.....	21
1.1.3	Dijabetes i cerebrovaskularna bolest	22
1.1.4	Abnormalna koagulacija u dijabetesu.....	27
1.1.5	Lečenje hiperglikemije i insulinske rezistencije.....	27
1.1.6	Dislipidemija i dijabetes	28
1.1.7	Dijabetes i hipertenzija	30
1.1.8	Farmakoterapija koronarne bolesti kod obolelih od dijabetesa	31
1.1.9	Koronarna revaskularizacija i dijabetes.....	32
1.1.10	Dijabetes i lečenje periferne ateroskleroze	32
1.1.11	Terapija cerebrovaskularne bolesti kod pacijenata sa dijabetesom	34
1.2	Kardiovaskularna dijagnostika kao stratifikacija rizika u dijabetesu	35
1.3	Funkcionalne tehnike	36
1.4	Anatomske tehnike	37
1.5	Dijagnostička tačnost	37
1.5.1	Funkcionalne tehnike.....	37
1.5.2	Miokardna kontrastna ehokardiografija i kontrastna magnetna rezonanca	38
1.6	Anatomske tehnike	39
1.6.1	Kalcijumski skor koronarnih arterija.....	39
1.6.2	Neinvazivna MR angiografija	40
1.6.3	Neinvazivna multislajsna (multidetektorska) kompjuterizovana tomografija.....	40
1.6.4	Neinvazivna angiografija putem emisijone kompjuterske tomografija (EBCT)	41
1.7	Detekcija koronarne bolesti	41

1.7.1	Razlike funkcionalne i anatomske dijagonostike	41
1.8	Prognostička vrednost koronarne bolesti i dijabetesa tipa 2.....	42
1.9	Stresna ehokardiografija.....	43
1.10	Kalcijumski skor koronarnih arterija.....	44
1.10.1	Kalcijumski skor i nuklearne tehnike kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom	45
1.11	Potreba za skriningom asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom	47
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	50
3	MATERIJAL I METODE.....	51
3.1	Ehokardiografija.....	52
3.2	Stresehokardiografija.....	53
3.3	Koronarna rezerva protoka.....	53
3.4	Karotidni intima-medija kompleks –IMK	54
3.5	Multi –detektorska kompjuterizovana tomografska angiografija i procena skora kalcijuma.....	55
3.6	Tehnika pregleda.....	55
3.7	Neželjeni kardiovaskularni događaj	57
3.8	Statistička metodologija	58
4	REZULTATI	60
4.1	Karakteristike ispitanika u odnosu na pojavu DM	60
4.1.1	Demografske karakteristike , pojava HTA ,hereditet ,navika pušenja kao faktor rizika u odnosu na pojavu DM	60
4.1.2	Pojava faktora rizika u ukupnom uzorku.....	62
4.1.3	Pojava faktora rizika u odnosu na DM.....	63
4.1.4	Biohemijske karakteristike- Lipidni status i glikoregulacija i terapija u odnosu na DM ...	64
4.1.5	Biohemijske karakteristike- prosečna vrednost glikemije i parametara lipidnog statusa u odnosu na pojavu DM	66
4.1.6	Biohemijske karakteristike- mikroalbuminurija i parametri inflamacije u odnosu na pojavu DM.....	67
4.2	Intima - medija kompleks.....	69

4.3	Eho –ejakciona frakcija leve komore u odnosu na pojavu dijabetesa	71
4.4	Stres eho test.....	74
4.4.1	Rezultat stres eho testa u odnosu na pojavu dijabetesa i framigamskih faktora rizika za koronarnu bolest.....	75
4.4.2	Stres eho- test i neželjeni događaji	77
4.5	Koronarna rezerva protoka cfr (coronary flow reserve)	78
4.5.1	Koronarna rezerva protoka (CFR LAD) u odnosu na pojavu dijabetesa i kardiovaskularnog rizika.....	80
4.6	Skor kalcijuma (CS)	83
4.6.1	Skor kalcijuma i faktori rizika za koronarnu bolest – ispitanici ukupno.....	85
4.6.2	Skor kalcijuma i faktori rizika u odnosu na dijabetes.....	89
4.7	Agatston skor ukupno , LM, LAD, CX I RCA u ukupnom uzorku i u odnosu na dijabetes	96
4.7.1	Proseci Agatston skora , LM, LAD, Cx i RCA u odnosu na dijabetes.....	99
4.7.1.1	Korelacija u odnosu na dijabetes i visinu agatsom skora lm,lad,cx i rca	105
4.8	Koronarna angiografija.....	106
4.8.1	Intima medija - kompleks i skor kalcijuma	110
4.8.2	Intima medija - kompleks , stepen 10-godišnjeg rizika od KVB i skor kalcijuma.....	112
4.8.3	Stres eho i skor kalcijuma.....	114
4.8.4	Koronarna rezerva protoka –CFR i skor kalcijuma.....	116
4.9	Skor kalcijuma i framingamski skor 10-godišnjeg rizika od kvb u odnosu na dijabetes	119
4.9.1	Framingamski skor 10-godišnjeg rizika od kvb u odnosu na dijabetes i skor kalcijuma .	119
4.9.2	FRAMINGAMSKI SKOR 10-GODIŠNJEG RIZIKA OD KVB U ODNOSU NA SKOR KALCIJUMA I NEŽELJENI DOGAĐAJ	121
4.9.3	Logistička regresiona analiza uticaja na skor kalcijuma odabranih faktora rizika i pojave neželjenog događaja	123
4.9.4	Korelacija skora kalcijuma u odnosu na stres eho test	125
4.9.5	Korelacija skora kalcijuma u odnosu na dijabetes i intima medija kompleks	126
4.10	Korelacije skora kalcijuma.....	127

4.10.1	Korelacija u odnosu na dijabetes i koronarnu rezervu protoka LAD	127
4.10.2	Korelacija skora kalcijuma u odnosu na dijabetes i kliničke događaje u toku praćenja praćenja	128
4.10.3	Senzitivnost i specifičnost Agatston skora ukupno i 10-godišnjeg rizika za pojavu KVB u odnosu na i CFR kod ispitanika sa i bez dijabetesa u odnosu na rezultat STRES EHO TESTA....	129
4.10.4	Senzitivnost i specifičnost Agatston skora ukupno i 10-godišnjeg rizika za pojavu KVB u odnosu na i CFR kod ispitanika u odnosu na dijabetes i CFR LAD do i preko 2	131
4.11	Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja	133
4.12	Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na dijabetes.....	134
4.12.1	Praćenje neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na dijabetes	135
4.12.2	Vrsta neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na dijabetes	140
4.13	Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na skor kalcijuma	140
4.13.1	Vrsta neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na skor kalcijuma i pojavu dijabetesa.....	143
4.13.2	Vrsta neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na dijabetes u toku praćenja-ODD ratio.....	145
4.14	Klinički događaji i 10-godišnji rizik	146
4.15	Pojava kliničkog događaja i koronarna rezerva protoka –CFR.....	147
4.15.1	ROC kriva- CFR LAD i neželjeni događaj	149
4.15.2	Vrsta kliničkog događaja i koronarna rezerva protoka –CFR.....	150
4.16	KAPLAN MEIER krive- verovatnoća praćenja u odnosu na pojavu neželjenog događaja kod ukupno ispitanika	152
4.16.1	KAPLAN MEIER krive- grupe prema pojavi dijabetesa	153
4.16.2	KAPLAN MEIER krive- grupe prema pojavi dijabetesa-vitalni status	154
4.16.3	KAPLAN MEIER KRIVE- IM-prema pojavi dijabetesa.....	155
4.16.4	KAPLAN MEIER KRIVE- PCI-prema pojavi dijabetesa.....	156
4.16.5	KAPLAN MEIER KRIVE- CABG-prema pojavi dijabetesa.....	157
4.16.6	KAPLAN MEIER KRIVE- CVI-prema pojavi dijabetesa.....	158
4.16.7	KAPLAN MEIER KRIVE- AP-prema pojavi dijabetesa.....	159

4.16.8	KAPLAN MEIER KRIVE- skor kalcijuma prema pojavi dijabetesa	160
4.17	Kaplan-Meier krive skora kalcijuma -prema pojavi neželjenih događaja i DM	162
4.17.1	KAPLAN MEIER krive- visina CFR i neželjeni događaj.....	164
4.18	Regresiona analiza uticaja faktora rizika na rezultat stres eho testa, CFR LAD CS i pojavu neželjenog događaja	168
4.18.1	Logistička Regresiona analiza- uticaj faktora rizika na rezultat stres eho testa	168
4.18.2	Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika na CFR LAD do i preko 2	169
4.18.3	Neželjeni događaj kod CFR LAD od 2 do 2,5 i preko 2,5	170
4.18.4	Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika na skor kalcijuma kod ispitanika sa dijabetesom.....	171
4.18.5	Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika na skor kalcijuma kod ispitanika iz kontrolne grupe.....	172
4.19	Logistička regresiona analiza uticaja faktora rizika na pojavu neželjenog događaja.....	173
4.19.1	Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika i dijagnostičkih metoda na pojavu događaja –ukupno kod pacijenata	173
4.20	Logistička regresiona analiza -neželjeni događaj u ukupnom uzorku sa odabranim faktorima rizika.....	174
4.21	COX analiza –pojava neželjenog događaja u ukupnom uzorku	175
4.21.1	COX- uticaj dijagnostičkih metoda na pojavu događaja –ukupno kod pacijenata.....	176
5	DISKUSIJA.....	177
6	ZAKLJUČCI	196
	LITERATURA	197

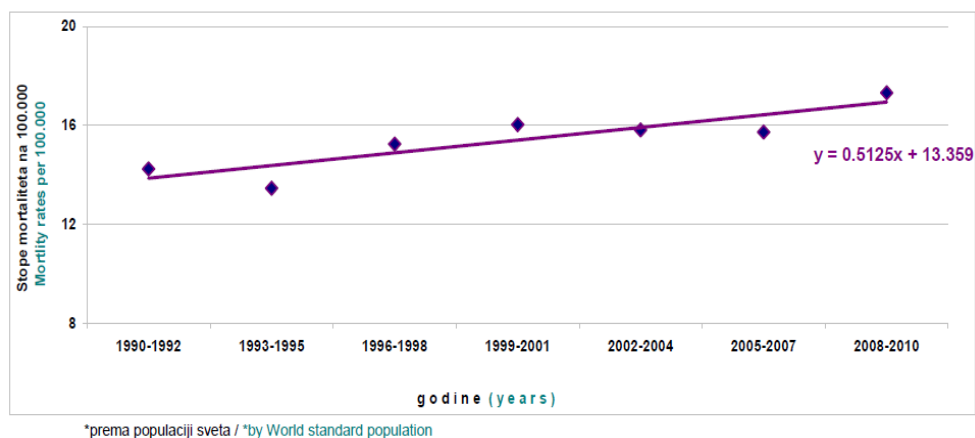
UVOD

1.1 Epidemiologija dijabetesa

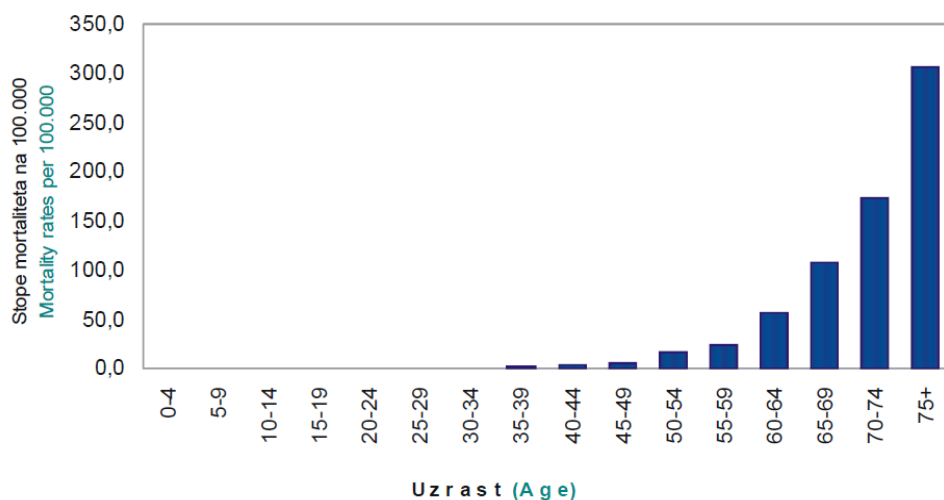
Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) u 2009. godini od ishemijske bolesti srca umrlo je oko 17 miliona ljudi, od čega više od 10 miliona ljudi od akutnog srčanog udara. Takođe, prema istim podacima WHO skoro 90 % populacije kojoj pretili opasnost od klinički manifestnog oblika ishemijske bolesti srca nema nikave, ili ima tipične tegobe. Kontinuirano praćenje faktora rizika kao što je krvni pritisak, holesterol, šećer u krvi, nedostaju u više od 75% pacijenata koji su razvili srčani problem dok polovina pacijenata sa prebolelim srčanim udarom ima normalne vrednosti holesterola.

Zadnjih desetak godina dijabetes mellitus tip 2 postao je jedan od vodećih zdravstvenih problema širom sveta. Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije (WHO) oko 285 miliona ljudi trenutno boluje od ove bolesti, a očekuje se da će se ovaj broj duplirati do 2030 godine (438 miliona). Iako se najviše stope incidencije registruju u razvijenim zemljama, najveći porast broja obolelih očekuje se u zemljama u razvoju, gde spada i naša zemlja. Pacijenti oboleli od dijabetesa imaju visoku učestalost ishemijske bolesti srca i mnogo veće šanse da razviju infarkt miokarda u odnosu na osobe bez dijabetesa. Upravo iz tog razloga dijabetes mellitus je izdvojen kao nezavistan faktor rizika ishemijske bolesti srca tj. vaskularne bolesti uopšte. Dijabetes mellitus predstavlja hroničnu masovnu nezaraznu bolest sa poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, proteina i masti uslovljenu apsolutnim ili relativnim nedostatkom insulina. Osnovna biohemijska karakteristika je hronična hiperglikemija, koja vremenom dovodi do komplikacija, prvenstveno na krvnim sudovima. Dijabetes mellitus predstavlja značajan problem savremene medicine. Rezultati epidemioloških istraživanja ukazuju da dijabetes mellitus iz godine u godinu uzima sve veće učešće u morbiditetu i mortalitetu svetske populacije. Rizik od kardiovaskularnih bolesti je 2 do 3 puta veći nego kod ostale populacije. Zbog kardiovaskularne (60 – 70%) i renalne bolesti (7-8%) očekivana dužina života se skraćuje za 5 do 10 godina kod pacijenata preko 40 godina. Približno trećina ovih pacijenata umire u okviru 30 godina od postavljanja dijagnoze kardiovaskularne ili renalne bolesti. (Slika 1, 2)

Slika 1. Standardizovane stope mortaliteta* od dijabetesa na 100.000 stanovnika, Srbija, 1990 - 2010. godina

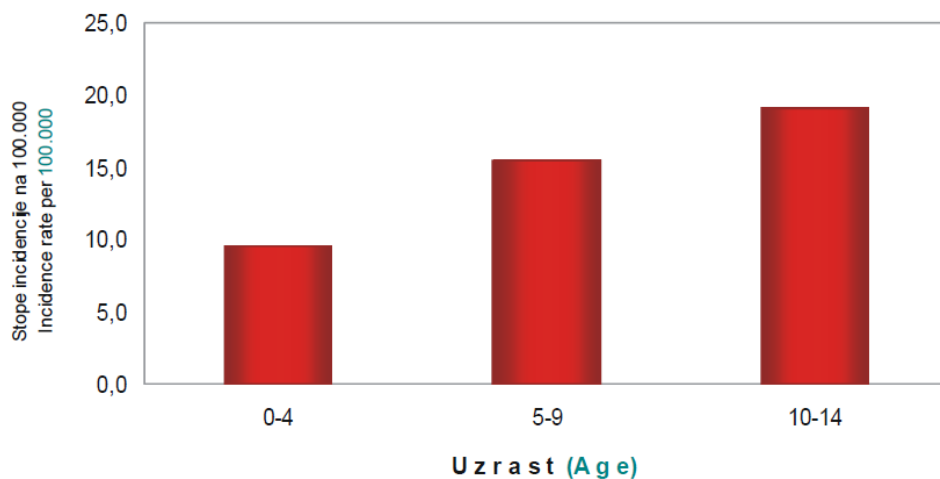


Slika 2. Uzrasno specifične stope mortaliteta od svih tipova dijabetesa na 100.000 stanovnika, Srbija, 2010. godina

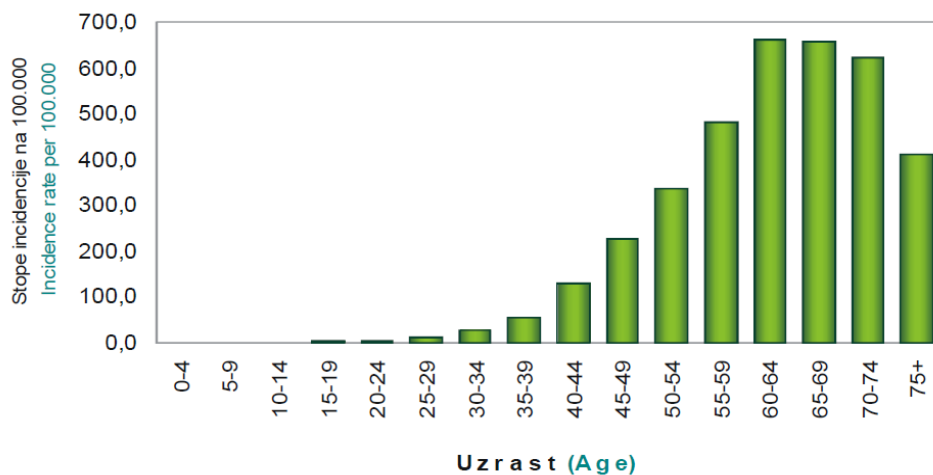


Dijabetes kao jedno od najčešćih hroničnih oboljenja predstavlja veliki javno-zdravstveni problem. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) u 2010. godini u Republici Srbiji bez Kosova i Metohije od dijabetesa boluje približno 600.000 osoba ili 8,2 % populacije. (slika 3 i 4) (1)

Slika 3. Uzrasno specifične stope incidencije od tipa 1 dijabetesa na 100.000 stanovnika za uzrast 0-14 godina, Srbija, 2010. godina



Slika 4. Uzrasno specifične stope incidencije od tipa 2 dijabetesa na 100.000 stanovnika, Srbija, 2010. godina

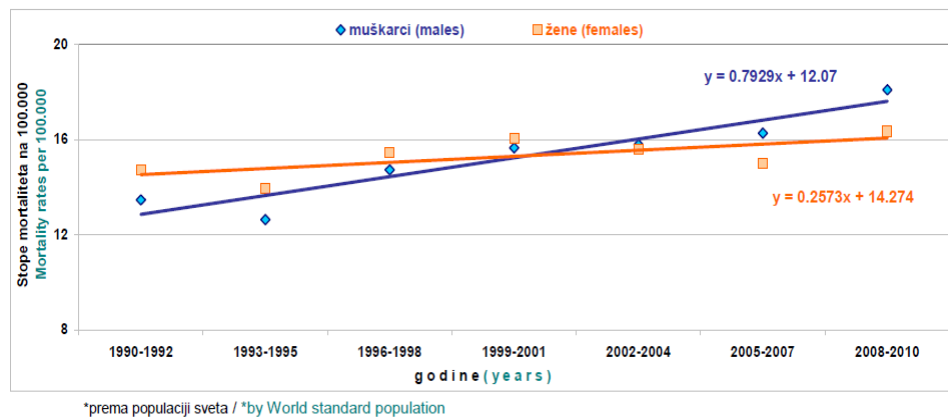


Broja osoba sa tipom 2 dijabetesa je mnogostruko veći (95%) u odnosu na osobe sa tipom 1 dijabetesa. (1) (slika 5) Pri tom, prema procenama domaćih eksperata i na osnovu rezultata međunarodnih studija, najmanje polovina osoba sa tipom 2 dijabetesa nema postavljenu dijagnozu i ne zna za svoju bolest. (2,3,4)

Prevalencija dijabetesa raste sa godinama starosti, i procenjuje se da je gotovo polovina obolelih starija od 65 godina.(5) Kod starijih osoba tip 2 dijabetesa otkriva se relativno kasno, kad su već prisutne brojne kardiovaskularne komplikacije. U Srbiji, kao i u razvijenim zemljama sveta,

dijabetes je vodeći uzrok smrtnosti (6) i uzrok opterećenja bolešću. (slika 1) (7) U našoj zemlji od ove bolesti godišnje umre oko 3.000 osoba. (6)(slika 2 i 5) U 2010. godini, Srbija je na osnovu standardizovane stope mortaliteta od 17,6 na 100.000 stanovnika, pripadala grupi evropskih zemalja sa visokom stopom umiranja od ove bolesti. Pri tom, treba imati u vidu da je broj umrlih daleko veći, zbog grešaka prilikom šifriranja uzroka smrti i evidentiranja dijabetesa kao prethodnog, umesto osnovnog uzroka smrti, naročito kod umrlih od infarkta, šloga i hronične bubrežne insuficijencije .(slika 1,2 i 5)

Slika 5. Standardizovane stope mortaliteta* od dijabetesa na 100.000 stanovnika, prema polu, Srbija, 1990 - 2010.godina



Dugi niz godina, jedine podatke o oboljevanju od dijabetesa obezbeđivala je rutinska statistika izveštavanjem o korišćenju vanbolničke i bolničke zdravstvene zaštite. Međutim, kako se navedenim izveštajima evidentiraju dijagnoze pri svakom dolasku osobe u zdravstvenu ustanovu, bez prethodne provere, nije bilo moguće proceniti broj novootkrivenih slučajeva. Nemogućnost kvalitetnog sagledavanja opterećenosti našeg društva ovim oboljenjem, bila je samo jedan od razloga za organizaciju populacionog Registra (slika 3 i 4), kojim bi se obezbedili podaci o broju novodijagnostikovanih osoba sa dijabetesom. Populacioni registar (slika 3 i 4) za dijabetes osnovni je deo racionalnog programa za kontrolu ove bolesti. Sam proces registracije podrazumeva organizovano prikupljanje, unos, čuvanje, analizu i interpretaciju podataka o novodijagnostikovanim osobama sa dijabetesom.

Osnovna uloga Registra za dijabetes je da omogući:

- Utvrđivanje incidencije dijabetesa po uzrastu, polu, mestu oboljevanja i tipu dijabetesa;
- Kontinuirano praćenje kretanja stopa incidencije tokom vremena;
- Analizu stope preživljavanja pacijenata sa dijabetesom;
- Izračunavanje izgubljenih godina života (Years of life lost, YLL) I godina života sa nesposobnošću (Years of life with disability, YWD);
- Utvrđivanje direktnih I indirektnih troškova lečenja dijabetesa, nastalih zbog privremene ili trajne onesposobljenosti ili prevremene smrti.

Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa i poremećaja tolerancije glukoze

Nov pristup u dijagnostici dijabetesa i poremećaja tolerancije glukoze (8), zasniva se na određivanju dve neuzastopne vrednosti glikemije ujutru našte (bar 8 sati od poslednjeg obroka) u razmaku od 2 do 3 dana. U slučaju nekonzistentnosti prethodno dobijenih rezultata vrednosti glikemije se proveravaju oralnim testom opterećenja glukoze (Oral glucose tolerance test, OGTT). Ovakvim kombinovanim pristupom za dijagnozu dijabetesa osoba se svrstava u jednu od dijagnostičkih kategorija datih u tabeli 1.

Tabela 1. Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa i poremećaja tolerancije glukoze (13)

Na osnovu pojedinačnih vrednosti glikemija (2 glikemije u 2 različita dana):	Na osnovu vrednosti glikemija u toku OGTT-a:
<i>Normalna glikemija našte</i> Glikemija našte < 6,1 mmol/L (<110 mg/dL)	<i>Normalna tolerancija glukoze</i> Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu < 7,8 mmol/L (<140 mg/dL)
<i>Povišena glikemija našte</i> Glikemija našte 6,1 mmol/L (110 mg/dL) ili više ali manja od 7,0 mmol/L (126 mg/dL)	<i>Smanjena tolerancija glukoze</i> Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu između 7,8 mmol/L (140 mg/dL) i 11,1 mmol/L (200mg/dL)
<i>Dijabetes</i> Glikemija našte \geq 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ili Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obroke) \geq 11,1 mmol/L (200 mg/dL) uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u težini)	<i>Dijabetes</i> Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu \geq 11,1mmol/L (200 mg/dL)

Faktori rizika tipa 2 dijabetesa

Registar za dijabetes u Srbiji (slika 3 i 4) sadrži podatke o faktorima rizika za tip 2 dijabetesa i pridruženim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti koji su prisutni u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa:

- Dijabetes u porodici,
- Tip dijabetesa u porodici,
- Krvni pritisak (mmHg),
- Telesna masa (kg),
- Telesna visina (m),
- Indeks telesne mase -ITM (kg/m²),
- Obim struka (cm),
- Pušenje,
- Kreatinin (μmol/L),
- Holesterol (mmol/L): ukupan, HDL i LDL–holesterol i
- Trigliceridi (mmol/L).

Prema kriterijumima za dijagnozu metaboličkog sindroma Međunarodne federacije za dijabetes (9) i

Evropskim preporukama za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja kod obolelih od dijabetesa (10), vrednosti laboratorijskih parametara koje povećavaju rizik za nastanak komplikacija su:

- Prekomerna telesna masa: ITM ≥ 25 kg/m²,
- Centralni tip gojaznosti: obim struka ≥ 94 cm (muškarci), ≥ 80 cm (žene),
- Povišene vrednosti ukupnog holesterola: ≥ 4.5 mmol/L,
- Snižene vrednosti HDL–holesterola: < 1.03 mmol/L (muškarci), < 1.29 mmol/L (žene),
- Povišene vrednosti LDL–holesterola: ≥ 2.5 mmol/L,
- Povišene vrednosti triglicerida: ≥ 1.7 mmol/L,
- Povišene vrednosti kreatinina > 124 μmol/L (muškarci), > 106 μmol/L (žene).

Mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije tipa 2 dijabetesa

Pored faktora rizika, registrom su obuhvaćene i sledeće komplikacije tipa 2 dijabetesa prisutne u trenutku postavljanja dijagnoze ove bolesti:

- Arterijska hipertenzija,
- Angina pektoris,
- Akutni infarkt miokarda,
- Hronična srčana insuficijencija,
- Moždani udar,
- Dijabetesno stopalo,
- Dijabetesna retinopatija,
- Dijabetesna nefropatija i
- Dijabetesna neuropatija.

Prevalencija dijabetesa u Americi

Podaci američkog instituta za dijabetes pokazuju da je ukupna prevalenca 25,8 miliona dece i odraslih obolelih u Americi – 8,3 % cele populacije ima dijabetes, od toga je 18,8 dijagnostikovanih slučajeva, 7 miliona nedijagnostikovanih slučajeva, 70 miliona slučajeva sa predijabetesom. Svake godine se dijagnosticuje 1,9 miliona novih slučajeva.

U izrastu ispod 20 godina 215.000 ili 0,26 % celokupnog stanovništva ima dijabetes (svako 1 na 400 dece ima dijabetes).

U uzrastu od 20 do 65 godina 25,6 miliona ili 11,3 % celokupnog američkog stanovništva ima dijabetes, dok u uzrastu preko 65 godina 10,9 miliona ili 26,9% stanovništva ima dijabetes.

Po polu 13 miliona muškaraca ili 11,8 % ima dijabetes, dok kod žena 12,6 miliona ili 10,8 % od svih žena ima dijabetes.

Prevalenca rasnih i etničkih razlika je sledeća: 7,1 % belaca, 8,4 % azijskih Amerikanaca, 12,6 % Afričkih crnaca, 11,8 % hispano Amerikanaca. Komplikacije u vidu bolesti srca su najčešće i predstavljaju 68% dijabetesom povezanih uzroka umiranja kod pacijenata starijih od 65 godina, dok je 16% pacijenata podleže moždanim udarom uzrokovanim dijabetesom. Bolesti srca i krvnih sudova su 2 do 4 puta češći kod pacijenata sa dijabetesom nego kod pacijenata bez dijabetesa.

U američkom Registru od 2005 do 2008. kod odraslih, starijih od 20 godina arterijska hipertenzija je primećena kod 67% obolelih od dijabetesa.

Dijabetes je vodeći uzrok novih slučajeva slepila među odraslima starosti od 20 do 74 godine. U Registru od 2005 do 2008. 4,2 miliona (28,5 %)pacijenata sa dijabetesom starijih od 40 godina ima dijabetesnu retinopatiju a od tih skoro 0,7 miliona 4,4% imaju uznapredovalu retinopatiju koja vodi do ozbiljnijeg gubitka vida.

Dijabetes je vodeći uzrok bubrežne insuficijencije regrutujući 44% novih slučajeva u 2008. godini, tako je u istoj godini u Americi registrovano 202.290 pacijenata sa dijabetesom na hroničnoj dijalizi ili sa transplatacijom bubrega.

Oko 60 do 70% pacijenata sa dijabetesom u Americi ima srednju do izraženu formu oštećenja centralnog nervnog sistema. Više od 60% netraumatskih amputacija su prisutna kod pacijenata sa dijabetesom. Shodno prethodno iznetim podacima troškovi lečenja su ogromni i iznose više stotina milijarde dolara.

1.1.1 Dijabetes i ateroskleroza

Dijabetes mellitus povećava kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Pored dobro poznatih mikrovaskularnih komplikacija kao što su nefropatija i retinopatija postoji sve veća epidemija makrovaskularnih komplikacija, uključujući bolesti koronarnih arterija, perifernih arterija i karotidnog sliva, posebno u sveprisutnijem tipu 2 dijabetesa. Tradicionalni terapijski pristupi naglašavaju kao osnov kontrolu glikemije, što ograničava pojavu mikrovaskularnih komplikacija, ali nedostaje adekvatan uspeh u kontroli makrovaskularnih komplikacija. Razumevanje ateroskleroze u dijabetesu i uvođenje novih terapija bi trebalo da poboljša rezultate lečenja. Dokaze podržava i novi agresivna antiholestrolska strategija u lečenju, da bi se smanjio kardiovaskularni rizik i mortalitet. Dijabetes tipa 2 karakteriše periferna insulinska rezistencija, a u manjem procentu neadekvatna sekrecija beta ćelija pri čemu insulinska rezistencija predstavlja 90% slučajeva osnovni substrat za razvoj metaboličkog sindroma i uznapredovale ateroskleroze.

Koronarna bolest i dijabetes

Koronarna bolest kod pacijenata sa dijabetesom do vodi do 2 do 4 puta povećanog rizika od morbiditeta i mortaliteta. U jednoj populacionoj studiji (13), sedmogodišnja incidenca prvog infarkta miokarda ili smrti kod pacijenata sa dijabetesom bila je 20% ali je samo 3,5% kod onih koji dijabetes nemaju. Prethodni infarkt miokarda povećava stopu događaja ponovnih srčanih udara i kardiovaskularne smrti u obe grupe (18,8% kod onih koji nemaju dijabetes i 45% kod

pacijenata sa dijabetesom). Mada pacijenti sa dijabetesom ali bez prethodnog infarkta nose isti nivo rizika za akutne koronarne događaje kao i oni koji dijabetes nemaju sa prethodnim infarktom. Takvi rezultati doveli su do mnogo agresivnijih pristupa u lečenju ateroskleroze kod pacijenata sa dijabetesom. (14)

Dijabetes takođe pogoršava rani i kasni ishod u akutnom koronarnom sidromu. Kod nestabilne angine pektoris ili nonQ infarkta miokarda poredivši sa kontrolnom grupom prisustvo dijabetesa povećava rizik od intrahospitalnog infarkata miokarda, komplikacije infarkta i mortaliteta.(15)

U OASIS Registru, studiji šest nacija koja je obuhvatala pacijente sa nestabilnom anginom i nonQ infarktom miokarda, dijabetes je nezavisno povećavao rizik od smrtnosti do 57%.(16)

Procenjeni relativni rizik (RR) od mortaliteta za pacijente sa dijabetesom u GISSI-2 studiji sa fibrinolitičkom terapijom u infarktu miokarda bio je 1,4% za muškarce i 1,9% za žene. (17)

U SHOCK studiji koja je obuhvatala pacijente sa infarktom komplikovanim kardiogenim šokom relativni rizik (RR) za umiranje za pacijente sa dijabetesom je bio 1,36 u poređenju sa grupom pacijenata bez dijabetesa. (18)

Bez obzira na ozbiljnost kliničke prezentacije pacijenti koji su imali dijabetes i koronarne događaje imali su povećanu stopu infarkata i smrti.

Pacijenti sa dijabetesom imaju nepovoljniju dugoročnu prognozu posle infarkta miokarda uključujući povećanje stope reinfarkta, kongestivne srčane insuficijencije i smrti.(19)

Finska studija (20) koja je analizirala trendove infarkta miokarda pokazala je da pacijenti sa dijabetesom imaju povećani 28-dnevni mortalitet i to 58% kod muškaraca (HR, 1.58; 95% CI, 1.15 – 2.18) i 60% kod žena (HR, 2.60; 95% CI, 1.71 -3.95). Ustvari stopa petogodišnjeg mortaliteta kod pacijenata sa dijabetesom sa prethodnim infarktom miokarda je više nego dvostruka nego kod ostale populacije .(21)

1.1.2 Periferna vaskularna bolest

Epidemiološki dokazi potvrđuju asocijaciju između dijabetesa i povećane prevalencije periferne vaskularne bolesti.(22) Individue sa dijabetesom imaju dvostruko do četverostruko povećanje stope periferne vaskularne bolesti (22) ,češću femoropoplitealnu zahvaćenost i odsustvo pedalnih pulsacija (23) , kao i češće prelome zglobova 16 %(u opštoj populaciji stopa iznosi 11,9 %).

(24,25) Trajanje kao i težina dijabetesa su u direktnoj korelaciji sa incidencijom periferne vaskularne bolesti.(26)

Dijabetes menja prirodu perifere vaskularne bolesti. Pacijenti mnogo češće imaju infrapoplitealnu arterijsku okluzivnu bolest i vaskularne kalcifikacije, nego nedijabetična grupa bolesnika.(26) Horn studija (27) je proučavala stopu perifere vaskularne bolesti između grupe sa normalnim testom tolerancije glukoze (OGTT) i grupe sa dijabetesom. Rezultati te studije ukazuju da u grupi pacijenata bez dijabetesa prevalenca perifere vaskularne bolesti iznosi 7 %, dok kod pacijenata sa dijabetesom 20,9 %.

Pacijenti sa dijabetesom mnogo češće razvijaju simptomatske forme perifere vaskularne bolesti, češće imaju klaudikacije i amputacije.(28) U Framingham-skoj studiji prisustvo dijabetesa povećava rizik od klaudikacija 3,5 puta kod muškaraca i 8,6 puta kod žena. Lošija glikoregulacija uzrokuje najčešće netraumatske amputacije u Sjedinjenim Državama.(29) Tako je relativni rizik- RR za amputaciju donjih ekstremiteta kod obolelih od dijabetesa bio 12,7 (95 % CI, 10,9-14,9) u poređenju sa kontrolnom grupom RR 23,5 (95 % CI, 19,3-29,1) u populaciji ispitanika od 65 do 74 godina starosti. (30)

1.1.3 Dijabetes i cerebrovaskularna bolest

Dijabetesna angiopatija je također prisutna i u cerebralnoj cirkulaciji, slično kao i koronarnoj i perifernoj vaskularnoj bolesti. Pacijenti sa dijabetesom imaju češće ekstrakranijalnu aterosklerozu.(31) Kod pacijenata sa dijabetesom kod kojih je sprovedjen ortopanski radiografski snimak vilice i zuba imaju 5 puta češće prevalencu kalcifikovanog karotidnog ateroma. (32)

Frekvencija dijabetesa među pacijentima sa šlogom je 3 puta češća nego u grupi pacijenata bez dijabetesa.(33) Rizik od šloga je povećan od 150 % na 400 % za obolele od dijabetesa (34,35) i lošija glikoregulacija je direktno u korelaciji sa rizikom od šloga. U Multiple Risk Factor Interventional Trial (MFRIT) (36) od 347978 muškaraca, pacijenti sa dijabetesom su imali 3 puta češće moždani udar ($p < 0,01$).

Dijabetes nosi povišeni rizik od šloga posebno kod mlađjih pacijenata.(37) Kod pacijenata sa šlogom mlađjih od 55 godina, dijabetes povećava rizik od šloga više od 10 puta (OR 11,6; 95 % CI, 1,2-115,2) (38) The Baltimore- Washington Cooperative Young Studija (39) ispitala je 296 slučajeva akutnog ishemijskog šloga među crncima i belcima starosti 18-44 godine. Prisustvo dijabetesa značajno je povećavalo incidencu šloga (OD 3,3 za Crnkinje u poređenju sa Belcima OD 3,1). Dijabetes povećava rizik od demencije uzrokovane šlogom više

od 3 puta (40) , udvostručuje rizik od rekurentnog šloga (41) i povećava ukupni i Ukupni mortalitet bolesnika sa šlogom.(42)

Ženski pol i ateroskleroza

Žene u generativnom period imaju relativnu zaštitu od kardiovaskularnih bolesti , ako ih poredimo sa muškarcima u generalnoj populaciji, međutim dijabetes poništava benefite ženskog pola. Dijabetes povećava incidencu infarkta miokarda, klaudikacija i šloga, i to kod žena češće nego kod muškaraca, tako da izjednačava učestalost pomenutih komplikacija .(29,36,44,45)

Svakako,prognoza žena sa dijabetesom je lošija nego kod žena pacijenata bez dijabetesa. Tako je u “ First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) u Americi , velikoj studiji koja je obuhvatala desetogodišnje praćenje i preživljavanje , starosna se granica za kardiovaskularne komplikacije smanjuje i ne postoji polna razlika, koja je manje izražena kod muškaraca pacijenata sa dijabetesom nego kod žena (23 % kod žena). (46) .

Sistemska priroda ateroskleroze i njene komplikacije upućuju na to da dijabetes ubrzava njenu progresiju.

Patofiziologija dijabetične vaskularne bolesti

Abnormalno metaboličko stanje koje postoji u dijabetesu karakterišu hronična hiperglikemija, dislipidemija i insulinska rezistencija. Ovi faktori doprinose stanju povećane aterogeneze. Tako dijabetes pojačava metabolizam endotela, glatkih mišićnih ćelija na patološki način dovodeći do ekstenzivnih promena .

Endotelna disfunkcija

Jenostruki sloj endotelnih ćelija predstavlja unutrašnju, luminalnu stranu zida arterije i metabolički je aktivan u smislu modulacije protoka krvi , prometa materija iz krvi u zid krvnog suda i obratno, koagulacije i tromboze kao i leukocitne dijapedeze.(47) Endotel sintetise važne bioaktivne supstance, uključujući azot monoksid (NO) i druge raktivne kiseonične vrste, prostaglandine, endotelin i angiotenzin II, koji regulišu strukturu i funkciju krvnog suda. NO potentno dilatira krvne sudove i time posreduje u endotelnoj kontroli vaskularne relaksacije (48). NO takodje inhibira trombocitnu aktivaciju, ograničava inflamaciju redukovanjem leukocitne adhezije na endotel i migraciju leukocita u zid krvnog suda , kao i smanjuje proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih ćelija .(49-51) Sumarno, ovi procesi koče aterogenezu i time čuvaju zid krvnog suda od starenja.

Dijabetes narušava endotelnu zavisnu (NO posredovanu) vazodilataciju pre formiranja ateroma.(52,53) Hiperglikemija inhibira produkciju NO time što blokira aktivaciju endotelne azot monoksid sintetaze (eNOS) i povećava produkciju negativnih kiseoničkih radikala , pogotovo superoksidnog anjona (O₂⁻) u endotelu i vaskularnom mišićnim ćelijama.(54) Superoksidni anjon direktno reaguje sa NO , formirajući toksični peroksinitrit jon (54), koji blokira eNOS oksidujući njen kofaktor, tetrahidrobiopterin , i uzrokuje da eNOS produkuje molekul kiseonika (O₂). (54)

Druge česte abnormalnosti u dijabetesu tipa 2 takodje smanjuju endotelnu zavisnu sintezu NO. Insulinska rezistencija dovodi do velikog oslobađanja slobodnih masnih kiselina iz adipoznog tkiva u cirkulaciju (55), što aktivira enzim protein kinazu C , inhibira fosfatidilinozitol-3 (PI-3) kinazu (agonist eNOS) i povećava produkciju reaktivnih kiseoničkih radikala, što je mehanizam koji direktno narušava produkciju NO i smanjuje njegovu bioraspoloživost.(56) Produkcija perinitrita smanjuje sintezu vazodilatatornog i antitrombotičnog prostaciklina.(57) Mada se NO bioraspoloživost progresivno smanjuje, istovremeno raste nivo peroksinitrita što dalje narušava produkciju drugih vazodilatatora.

Istovremeno redukujući koncentraciju NO, u dijabetesu se povećava produkcija vazokonstriktora , najvažnijeg od njih endotelina-1, koji aktivira endotelin-A receptore na ćelijama vaskularnih glatkih mišićnih ćelija , što uzrokuje vazokonstrikciju. Time ova modulacija putem endotelina-1 povećava renalnu retenciju soli i vode, stimulišući renin- angiotenzin sistem, a angiotenzin uzrokuje hipertrofiju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija.(58) Endotelin-1 aktivnost može povećavati odgovor na insulinom vodjenu ekspresiju gena i receptorsku formaciju i strukturu, stimulišući receptor putem glikacije krajnjih produkata, i povećava gensku transkripciju indukovanu oksidovanim LDL.(59-61) U dijabetesu se povećava koncentracija vazokonstriktornih prostaglandina i angiotenzina II. (62,63)

Patogeneza ateroskleroze u dijabetesu

Migracija TE limfocita monocita u intimu u potpunosti učestuje u aterogenezi. TE limfociti sekretuju citokine što modulira formiranje lezije. (64) Monociti dospevaju u subendotelni prostor ingestiraju oksidovani LDL preko receptora čistača “scavenger receptors” i pretvaraju se u penaste ćelije. Lokalizovana akumulacija penastih ćelija void formiranju masnih pruga što je znak rane aterosklerotske lezije.(65) Dijabetes pojačava ove patološke procese.

Hiperglikemija preko smanjenja NO, povećava oksidativni stres i aktivacija uznapredovale glikacije krajnjih produkata receptora povećava aktivaciju transkripcionih faktora nuklearnog faktora kB i aktiviranog proteina 1. Ovi faktori regulišu ekspresiju gena kodirajući brojne medijatore aterogeneze; npr. leukocitne ćelijske athezivne molekule (LCAM) na endotelnoj površini, leukocitne hemotaksične citokine (hemokine), kao što su monocitni hemotaksični protein koji regrutuju limfocite i monocite u vaskularni zid i proinflamatorne medijatore nađenih u ateromu, uključujući interleukin 1 i faktor tumorske nekroze (TNF). (66-68)

Lipidne abnormalnosti često su nađene u dijabetesu, kao što je povećana koncentracija lipoproteina veoma niske gustine (VLDL) i oslobađanje slobodnih masnih kiselina takođe povećava endotelni nuklearni faktor kB i dalju aktivaciju athezivnih molekula i ekspresiju citokina.(69)

Osim što povećava aterogenezu dijabetes dovodi do nestabilnosti plaka i kliničkih sekvela. Dijabetične endotelne ćelije utiču putem citokina da se smanji ponovna sinteza kolagena od strane vaskularnih glatkih mišićnih ćelija.(59) Dijabetes takođe povećava produkciju matriksnih metaloproteinaza koje dovode do sloma kolagena.(60) Kolagen povećava mehaničku stabilnost fibrozne kape plaka. Kada se sinteza kolagena smanjuje, plak može pući, što predstavlja okidač za formiranje tromba. I na kraju najozbiljniji ishod ruptуре plaka je potpuna vaskularna okluzija trombom. U dijabetesu endotelne ćelije povećavaju produkciju tkivnog faktora, glavnog prokoagulantnog faktora u aterosklerotskom plaku zajedno sa smanjivanjem koagulacionih i fibrinolitičkih faktora. (61)

Diskfunkcija vaskularnih glatkih mišićnih ćelija u dijabetesu

Arterije kod dijabetesa i ateroskleroze imaju promenjenu vazomotornu funkciju. Posebno kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 povećana je NO – uslovljena vazodilatacija, koja ukazuje na abnormalnost funkcije glatkih mišićnih ćelija ili signalnu transdukciju(40). Ovi pacijenti takođe imaju smanjenu vazokonstrikciju prilikom infuzije endotelina -1 i angiotenzina u poređenju sa kontrolnom grupom. (62,73 ,74) Većina pacijenata sa dijabetesom imaju pogoršanje autonomne regulacije (75), stanja koje smanjuje arterijsku rezistenciju. (76) Uprkos dokazanom povećanju endotelina- 1, angiotenzina II i abnormalne simpatičke nervne aktivnosti mehanizam disfunkcije glatkih mišićnih ćelija i hipertenzije u dijabetesu ostaje nepoznat. Dijabetes stimuliše aterogenu aktivnost vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Hiperglikemija aktivira protein kinazu C, receptor

za pojačanu glikaciju krajnjih produkata i nuklearni factor kB u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama isto kao i kod endotelnih ćelija. Aktivacija ovih sistema pojačava produkciju negativnih kiseoničnih radikala (O₂⁻) doprinoseći daljem oksidativnom stresu. (56)

Formiran aterosklerotski plak predstavlja makrofage bogate mastima vaskularne glatke mišićne ćelije ,koje su migrirale u intimu, koje se repliciraju i kompleksni ekstracelularni matriks. Arterijske vaskularne glatke mišićne ćelije kultivisane od pacijenata tipa 2 pokazuju povećanu migraciju. (77) Kao izvor kolagena vaskularne glatke ćelije učvršćuju aterom, čineći ga manje sklonim rupturi i posledičnoj trombozi. Lezije koje su rupturirale sa fatalnom trombozom imaju samo mali broj glatkih mišićnih ćelija.(65) Uznappedovale aterosklerotske lezije kod pacijenata sa dijabetesom imaju manji broj glatkih mišićnih ćelija ,ukoliko se porede sa kontrolnom grupom .(77) Hiperglikemična modifikacija LDL delimično reguliše povećanu migraciju i apoptozu vaskularnih mišićnih ćelija u aterosklerotskoj leziji. LDL koji utiče na neenzimsku glikaciju indukuje migraciju glatkih mišićnih ćelija in vitro, dok oksidovani LDL može indukovati apoptozu glatkih mišićnih ćelija. (79) Tako dijabetes menja funkciju glatkih mišićnih ćelija u smislu povećanja formiranja aterosklerotske lezije, nestabilnosti plaka i kliničkih događaja.

Promenjena trombocitna funkcija

Trombociti moduliraju vaskularnu funkciju i učestvuju značajno u formiranju tromba. Abnormalnosti u funkciju trombocita mogu pogoršati ateroskleroza i posledičnu rupturu plaka. Intratrombocitna koncentracija glukoze ogleda se u ekstracelularnoj koncentraciji, pošto glukoza koja ulazi u trombocite ne zavisi od insulina.(80) U trombocitima, kao u endotelnim ćelijama povišeni nivo glukoze vodi do aktivacije protein kinaze C, smanjujući trombocitno-uslovljenu NO sintezu i povećanu produkciju O₂⁻. (81) U dijabetesu trombociti takođe pokazuju poremećaj hemostaze.(82) Poremećena regulacija kalcijuma može doprineti značajnoj abnormalnoj aktivnosti, budući da intratrombocitni kalcijum reguliše promenu oblika trombocita, sekreciju, agregaciju i formiranje tromboksana. Pacijenti sa dijabetesom imaju povećanu ekspresiju glikoproteina Ib (GpIIb) na trombocitima koji posreduje vezivanju za von Willebrand-ov factor i GpIIb/IIIa koji učestvuje u trombocitno-fibrinskoj interakciji.(80) Ove abnormalnosti rezultuju smanjenom endotelnom produkcijom antiagregacionih NO i prostraciklina, povećavaju produkciju fibrinogena i smanjuju produkciju trombocitnih aktivatora kao što su thrombin i von Willebrand-ov faktor.(80) Sumarno, poremećaji u dijabetesu povećavaju unutrašnju trombocitnu

aktivaciju i smanjenu endogenu inhibiciju trombocitne aktivnosti. Ovi mehanizmi objašnjavaju povećani trombotični potencijal koji karakteriše dijabetes.

1.1.4 Abnormalna koagulacija u dijabetesu

Pored pojačane funkcije trombocita dijabetes istovremeno pojačava koaguabilnost dovodeći do prekorupture i erozije do trombotične okluzije arterija. Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa imaju narušen fibrinolitički kapacitet zbog povećanih nivoa plazminogen aktivator inhibitora 1 u aterosklerotskim lezijama kao i kod neateromatoznih arterija.(83)

Dijabetes povećava ekspresiju tkivnog faktora potentnog prokoagulant i koagulacionih faktora kao što je faktor 7 i smanjuje nivoe endogenih antikoagulanata kao što su antitrombin III i protein C.(84-86)

Mnoge od ovih abnormalnosti u korelaciji su sa prisustvom hiperglikemije i proinsulin degradacionih produkata.(87) Tako da dijabetes predstavlja povećanu tendenciju ka koagulaciji, narušenoj fibrinolizi doprinoseći formiranju i perzistenciji tromba.

1.1.5 Lečenje hiperglikemije i insulinske rezistencije

Hiperglikemija je glavna manifestacija dijabetesa i ona narušava vaskularnu funkciju, lipidni metabolizam i koagulaciju. Intenzivno lečenje hiperglikemije redukuje rizik za mikrovaskularne komplikacije . kao što su nefropatija i retinopatija što je i pokazano u studiji koja je radjena u Velikoj Britaniji- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)(88) , mada ne smanjuje u istom obimu rizik aterogeneze na muskularnim arterijama. Lečenje bilo oralnim hipoglikemicima ili insulinom nije u pomenutoj studiji dovelo do redukcije makrovaskularnog i ukupnog mortaliteta. (88) Mada podaci ove studije ukazuju i podržavaju teoriju o patogenezi mikrovaskularnih i makrovaskularnih posledica u dijabetesu, oni ne isključuju da je glikemijska kontrola važna za lečenje dismetaboličkog sindroma. Epidemiološke studije podržavaju koncept da povišeni nivo glikemije je u korelaciji sa kardiovaskularnim događajima. U UKPDS studiji povećani rizik je primećen kod vrednosti hemoglobin A1c (HbA1c) iznad 6,2 % .(89) U metaanalizi preko 95000 dijabetičnih pacijenata , povećava se kardiovaskularni rizik i to direktno zavisno od plazma koncentracije glukoze .Kontinuirano sprovođenje i poboljšanje terapijskih modaliteta dozvolice efikasniju kontrolu glikemije i

omogućuje retestiranje hipoteze da intenzivna kontrola glikemije redukuje aterosklerotske makrovaskularne komplikacije. Insulinska rezistencija je drugi kardinalni znak dijabetesa tipa 2 i verovatno podstiče ateroskleroze. Stepenn insulinske rezistencije direktno povećava stopu infarkta miokarda (91), šloga (92), i periferne vaskularne bolesti. (93) U UKPDS poboljšanje insulinske rezistencije sa metforminom smanjuje stopu makrovaskularnih događaja. Ovi rezultati pokazuju izvesnu kontraverznost, tako da dodavanje sulfonil ureje metforminu ustvari povećava kardiovaskularni rizik. (88,94) Tekuće kliničke studije treba da odrede da li poboljšanje insulinske rezistencije smanjuje kardiovaskularne događaje.

Primena tiazolidina (TZD) obezbeđuje noviji pristup u kontroli glikemije. Tiazolidini poboljšavaju glikemiju smanjujući insulinsku rezistenciju (95). Tiazolidini vezuju i aktiviraju peroksizmalni aktivirani receptor γ , nuklearni receptor koji učestvuje u ćelijskoj diferencijaciji masnih i vaskularnih ćelija (96). Prvi iz grupe tiazolidina je troglitazon, koji je povučen sa tržišta zbog hepatotoksičnosti. Druga 2 tiazolidina, rosiglitazon i pioglitazon su sada dostupni i ispoljavaju pomenutu toksičnost. Zbog gore pomenute aktivnosti na ćelijsku diferencijaciju smatra se da ti lekovi imaju i antinfrlamatornu aktivnost, što predstavlja direktno usporavanje aterogeneze. (97) Studije u toku će evaluirati ovu mogućnost.

1.1.6 Dislipidemija i dijabetes

Karakteristične abnormalnosti u lipidnom profile kod dijabetesa tipa 2 uključuju povišeni nivo triglicerida, smanjen nivo ateroprotektivnog HDL, kao i povišeni nivo LDL. Povišeni nivo cirkulišućih slobodnih masnih kiselina iz adipoznog tkiva, kao i narušeno insulinom uslovljeno preuzimanje slobodnih masnih kiselina od strane skeletnih mišića povećana nivo slobodnih masnih kiselina u jetri. (98) Kao odgovor na to jetra povećava produkciju VLDL i sintezu holesterolskih estara. (99) Slobodne masne kiseline se spajaju sa holesterolom u estere. Holesterolski estri povećavaju sintezu VLDL. Prekomerna produkcija trigliceridima bogatih lipoproteina i narušeni njihov klirens preko lipoproteinske lipaze dovode do hipertrigliceridemije, što je karakteristično za dijabetes. (100)

Nizak nivo HDL predstavlja drugu značajnu metaboličku abnormalnost u dijabetesu tipa 2. Holesterol se razmenjuje sa HDL na VLDL preko holesterol-estar transferišućeg proteina. (101) Pacijenti sa dijabetesom i sa koronarnom bolešću time imaju kombinaciju povišenog VLDL, LDL i smanjen HDL. (102) Tome mogu doprineti i funkcionalni defekti u HDL. Nizak nivo

HDL time ne prevenira oksidaciju LDL , kao što se dešava kod pacijenata koji dijabetes nemaju.(103)

Bolesnici sa dijabetesom često imaju povišen i nivo partikula LDL , čak i ako imaju normalan nivo LDL.(104) Ova promena dovodi do povišene sekrecije VLDL i abnormalnog transfera holesterola između VLDL i LDL. Ova modifikacija zavisi od nivoa triglicerida i nastaje kad nivo prelazi 130 mg/dL (1.47 mmol/l). (105) Partikule LDL su proaterogene, jače se i više vezuju za intimalne proteoglikane, remeteći njihov metabolizam i njihovu oksidativnu modifikaciju, što dovodi do njihove ingestije od strane monocita i vaskularnih glatkih mišićnih ćelija u zidu krvnog suda. (106)

Lipidne abnormalnosti koje se razvijaju u dijabetesu i njihova uloga u aterogenezi imaju važne terapeutske implikacije. Loša glikoregulacija pogoršava dislipidemiju. Mada, striktna glikoregulacija smanjuje koncentraciju cirkulišućih masnih kiselina i produkciju VLDL.(107) Metaboličke i lipidne abnormalnosti se poboljšavaju i promenom stila života kao što su redukcija dijeta, prekid pušenja.(108) Farmakološke mere takodje smanjuju kardiovaskularne događaje kod pacijenata sa dijabetesom(109,110), što dokazuju brojne kliničke studije, sprovedene tokom protekle 2 dekade.Tako statini povećavaju klirens LDL i smanjuju sintezu VLDL. U Skandinavskoj Simvastatin studiji (110) , simvastatin je redukovao i Ukupni mortalitet za 43 % kod obolelih od dijabetesa vs. 29 % kod ostalih bolesnika koji nemaju dijabetes, kao i kardiovaskularni mortalitet za 55 % kod grupe sa dijabetesom vs. 32 % kod kontrole grupe. U “ Heart Protection Study” (HPS)(113), koja je uključivala preko 4000 ispitanika sa dijabetesom, simvastatin je značajno smanjivao rizik od akutnog koronarnog sindroma, šloga i revaskularizacije do 25 % u dijabetičnoj subgrupi.

Takodje postoji potencijalni benefit od fibrata u terapiji, koji povećavaju nivo HDL i snižavaju nivo triglicerida. U “ The Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Interventional Trial “ (VA-HIT) (114), pacijenti sa dijabetesom su predstavljali 25 % od svih 2531 muških ispitanika. Davanje gemfibrozila tim pacijentima smanjivalo je rizik od akutnog infarkta miokarda do 24 % u odnosu na grupu pacijenata bez dijabetesa. Kao i tiazolidini (TZD) , fibrati mogu imati antiaterogeni efekat nezavistan od smanjenja lipidne koncentracije. Fibrati se vezuju za peroksizmalni proliferativni aktivator receptora α (suprotno tiazolidinima , koji se vezuju za peroksizmalni proliferativni aktivator receptora γ) .Ligacija peroksizmalog proliferator-aktiviranog receptora α fibratima može imati antiinflamatorni efekat. Na primer,

fibrati smanjuju endotelnu ćelijsku aktivaciju od strane proinflammatoryh citokina i redukuju produkciju tkivnog faktora od strane makrofaga. (115,116) Fibrati mogu biti od koristi kod pacijenata sa perzistentno povišenom koncentracijom triglicerida i smanjenim HDL, uprkos tesnoj glikoregulaciji. Naravno, kombinovana terapija statinima i fibratima zahteva pažljiv monitoring mišićnih enzima, Nikotinska kiselina može imati udela u povećanju HDL kod obolelih od dijabetesa, ali u toj populaciji se stalno mora kontrolisati glikemija.(117)

U svetlu poboljšanja lipidnih abnormalnosti kod pacijenata sa dijabetesom tiazolidini mogu imati uticaj na smanjenje koncentracije LDL, povećanje otpornosti na LDL oksidaciju (118), povećanje koncentracije HDL (119) i smanjenje koncentracije ukupnog holesterola. (120) Klinički efekti tiazolidina na vaskularne ishode i dalje čekaju pravu kliničku potvrdu u studijama.

1.1.7 Dijabetes i hipertenzija

Hipertenzija je kao komorbiditet često udružena sa dismetaboličkim sindromom i češća je kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, nego u kontrolnoj grupi.(121) Stroga kontrola krvnog pritiska smanjuje stopu kardiovaskularnih događaja više kod pacijenata sa dijabetesom nego kod ostalih bolesnika koji nemaju dijabetes.(122,123)

Zaista, kontrola visokog krvnog pritiska predstavlja najvažniju kariku u lečenju, smanjujući kardiovaskularne događaje mnogo efikasnije nego glikoregulacija. U britanskoj prospektivnoj studiji “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS) agresivna regulacija hipertenzije značajno smanjuje cerebrovaskularni i ukupni mortalitet.(124) Prema Američkom Udruženju za Dijabetes ciljni krni pritisak (120/80mmHg) često zahteva politerapijski pristup.(125)

Diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori i AT2 blokatori, kao i kalcijumski antagonisti su podjednako efikasni u regulaciji hipertenzije kod ispitanika sa dijabetesom. Modifikacija renin-angiotenzin sistema je izuzetno značajna kod ispitanika sa dijabetesom. U “Heart Outcomes and Prevention Evaluation” studiji (HOPE) (126), ramipril je značajno smanjivao stopu infarkta miokarda, šloga i ukupni mortalitet kod pacijenata sa dijabetesom i još nekim faktorom rizika za aterosklerozu. Dalje u “Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension” studiji (LIFE) (127), losartan je redukovao ukupni i kardiovaskularni mortalitet, više nego atenolol kod bolesnika sa dijabetesom, sa hipertenzijom i levom ventrikularnom hipertrofijom. ACE

inhibitori ,čini se više redukuju kardiovaskularne događaje nego dihidropiridinski kalcijumski antagonisti .(128) Preporuke su da se kod obolelih od dijabetesa uključuju prvo ACE inhibitori, zato što je inhibicija renin- angiotenzin sistema najvažnija jer smanjuje kako ukupni tako i kardiovaskularni mortalitet.

1.1.8 Farmakoterapija koronarne bolesti kod obolelih od dijabetesa

Kod pacijenata sa dijabetesom trombocitna inhibicija i antikoagulantna terapija imaju istu važnost. Metaanaliza više studija koje su se bavile antitrombocitnom terapijom pokazala je smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta za 19 % kod pacijenata sa dijabetesom.($p < 0,01$) (129) Kod nestabilne angine redukcija kardiovaskularnih događaja je bila slična kod pacijenata sa dijabetesom kao u kontrolnoj grupi.(130) Trombocitni GpIIb/IIIa inhibitori takodje su pokazali korist u lečenju nestabile angine pectoris. U PRISM-PLUS studiji (131) dodavanje tirofibana heparinu smanjilo je stopu infarkta miokarda kod pacijenata sa dijabetesom više nego kod ostalih pacijenata koji nemaju dijabetes. Meta-analiza 10 kliničkih studija sa GpIIb/IIIa inhibitorima pokazala je dvostruko smanjenje apsolutne stope događaja dok pacijenata sa dijabetesom nego kod drugih pacijenata koji nemaju dijabetes.(132) Nekoliko studija su dokazale benefit od primene trombolitičke terapije u akutnom infarktu miokarda.(133,134) Tako je meta-analiza koja je obuhvatila više od 43000 pacijenata od kojih je bilo 4529 pacijenata sa dijabetesom pokazala značajnu redukciju ukupnog mortaliteta kod ove grupe u odnosu na kontrolnu grupu .(3,7 % vs. 2,1 % , $p < 0,01$) (135)

Primena betablokatora kod bolesnika sa dijabetesom posle preležanog akutnog infarkta miokarda , bez obzira na rizik maskiranja hipoglikemije , smanjuje rizik od reinfarkta i kardijalni mortalitet kod pacijenata sa dijabetesom više nego u kontrolnoj grupi.(136,137) U retrospektivnoj studiji sa više od 45000 pacijenata (137) , betablokatori smanjuju rizik od infarkta miokarda do 23 % (95 % CI, 0.67-0.88) kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 , i to bez povećanja stope dijabetesom uzrokovanih komplikacija.

1.1.9 Koronarna revaskularizacija i dijabetes

Pacijenti sa dijabetesom i pacijenti koji dijabetes nemaju, imaju sličnu stopu uspešnosti kod primene perkutane koronarne revaskularizacije. (138) Medjutim ubrzo nakon završetka procedure pacijenti oboleli od dijabetesa češće imaju glavne neželjene kardiovaskularne događaje nego ostali. Pacijenti sa dijabetesom imaju povećanu stopu in-stent tromboze. (139) Tako u Američkom nacionalnom PCI registru (National Heart, Lung and Blood Institute PTCA registry) (140), pacijenti sa dijabetesom imaju višu stopu ukupnog mortaliteta, nefatalnog infarkta miokarda, hitne hirurške revaskularizacije (11.0 % vs. 6.7 % ; $p < 0,01$) imaju višu stopu mortaliteta (3.2 % vs. 0.5 % ; $p < 0,1$) nego sa dijabetesom. Nekoliko studija je pokazalo veći dugoročni rizik od restenoze posle balon angioplastike. (141,142) Takodje nakon implantacije stenta stopa restenoze je češća. U studiji od 954 pacijenata koji su imali PCI proceduru sa implantacijom stenta (143), insulin zavisni pacijenti sa dijabetesom su pokazali 28 % rizik od kasne revaskularizacije i 40 % rizik od glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja u porredjenju sa 16.3 % i 24 % kod kontrolne grupe. U multivarijantnoj analizi, pacijenti na insulinskoj terapiji imali su dvostruko povećanje kardiovaskularnog rizika i ponovnu revaskularizaciju nakon prve godine praćanja ($p < 0,01$).(141) Povećana stopa restenoze delom je rezultat povećanja intimalnog proliferativnog odgovora, ali mehanizam nije u potpunosti razjašnjen (141,144)

Oboleli od dijabetesa imaju lošiju prognozu posle hirurške revaskularizacije. U „ Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation“ studiji (BARI) (145) pacijenti sa dijabetesom su imali značajno smanjenje stope petogodišnjeg preživljavanja (73.3% vs. 91.3%), nego ostali pacijenti. Mada je pokazano da insulin-zavisni dijabetes ima bolju prognozu posle hirurške revaskularizacije nego posle perkutane intervencije. (146,147) U BARI studiji pacijenti oboleli od dijabetesa, koji su imali višesudovnu revaskularizaciju su imali više stope preživljavanja nego oni posle perkutane intervencije (80.6 % vs. 65.5 %). (146) Benefit je verovatno postignut korišćenjem bolje hirurške tehnike i primenom arterijskog grafta.

1.1.10 Dijabetes i lećenje periferne ateroskleroze

Uprkos povećanom riziku ateroskleroze donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetesom postoje neodgovarjući podaci o ulozi farmakoterapije kod pacijenata sa dijabetesom, odnosno ne

postoje dokazi da stroga glikoregulacija kao i kontrola krvnog pritiska ili primena antitrombocitne terapije smanjuje incidencu intermitentne klaudikacije ili kritične ishemije.(124) Mada simvastatin smanjuje stopu klaudikacija kod pacijenata sa koronarnom bolešću, 4S studija nije pokazala da je ista apojva primećena i kod pacijenata sa dijabetesom (148).

Pacijenti oboleli od dijabetesa imaju povećanu sklonost ka razvijanju ulceracije donjih ekstremiteta. Povećani rizik je kod muškaraca loše glikoregulacije i trajanja dijabetesa. (149) Ulceracije često su rezultat ozbiljne makrovaskularne bolesti (150,151) i dijabetična neuropatija pogoršava rizik.(151, 152)

U tom smislu pacijentima sa dijabetesom su potrebni česti pregledi donjih ekstremiteta, posebno pregledi noktiju i kože zbog malih ulceracija.(153) Jednom kada ulceracije nastanu.pacijenti sa dijabetesom imaju povećani rizik od amputacije, naglašavajući time važnost prevencije.

Dva neinvazivna terapijska pristupa pokazala su benefit u smislu poboljšanja klaudikacione distance: fizička aktivnost i primena Cilostazola .

Meta-analiza je pokazala da povećana fizička aktivnost povećava klaudikacionu distancu za 122%.(154,155) Mehanizam nije u potpunosti jasan ali verovatno potiče od povećane kardiovaskularne utreniranosti, povećane produkcije NO ili modifikacije kardiovaskularnih faktora rizika. (156,157)

Cilostazol kao Tip III inhibitor fosfodiesteraze, antagonizuje aktivnost trombocita ispoljava i željene lipidne efekte ali je mehanizam poboljšanja klaudikacione distance ostao nerazjašnjen.(158-161).Cilostzol povećava klaudikacionu distancu od 35 na 50% u odnosu na placebo kod pacijenata sa klaudikacijom, ali nedostaju specifični podaci za sa dijabetesom. (161) Pentoksifilin, derivat ksantina utiče na reološke efekte i time smanjuje viskoznost krvi.(162) Pentoksifilin poboljšava klaudikaciju u nekim studijama, dok u nekim ne, ostavljajući prognozu za pacijente sa dijabetesom nepoznatom.

Uspeh perkutanih procedura na ilijačnoj arteriji kod pacijenata sa dijabetesom varira među sprovedenim studijama ali pojedine grupe pokazuju značajno jednogodišnje poboljšanje (više od 90% slučajeva). Sa intervencijama na femoralnoj arteriji jednogodišnja stopa uspeha rasta je sa 29 na 80% mada dijabetes značajno utiče na uspešnost tih procedura.(164,165)

Rezultati su uglavnom zavise od lošijeg protoka kod pacijenata sa dijabetesom nego kod kontrolne grupe.(166) Za infraingvinalnu ishemiju prognoza posle hirurške revaskularizacije kod obolelih od dijabetesa liči na prognozu u kontrolnoj grupi (167), iako je češće distalna nego kod

pacijenata koji nemaju dijabetes.(168) Uopšteno, pacijenti sa uznapredovalim klaudikacijama i kritičnom ishemijom imaju bolju prognozu posle hirurške vaskularizacije nego posle PTA (perkutane transluminalne angioplastike) i to posebnu u femoralnom poplitealnom i infrapoplitealnom slivu.(155)

1.1.11 Terapija cerebrovaskularne bolesti kod pacijenata sa dijabetesom

Pacijenti oboleli od dijabetesa sa cerebrovaskularnom aterosklerozom se leče trombocitnim antagonistima, statinima i velikim AC inhibitorima. Strategija hirurške revaskularizacije zajedno sa farmakoterapijom kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata kod hemodinamski značajne stenoze unutrašnje karotidne arterije rezultovala je u manjem procentu pojavom šloga nego samo primena farmakoterapije samostalno.(169,170)

Oboleli od dijabetesa su predstavljali 23% ukupne populacije u “Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study” (ACAS) i 19 % u “North American Symptomatic Carotid and Arterectomy 3L” (NASCET) i zato se karotidna bolest kod pacijenata sa dijabetesom leči isto kao i kod drugih pacijenata koji nemaju dijabetes. Nekoliko studija je pokazalo povećani kardiovaskularni mortalitet posle karotidne endarterektomije kod obolelih od dijabetesa nakon 30 dana i nakon jedne godine praćenja.(171) Povećani mortalitet je rezultat povećane stope koronarnih događaja.(172) Stopa perioperativnog šloga nije značajno povećana kod obolelih od dijabetesa, nego u kontrolnoj grupi.(173) Ali se dužina bolničkog lečenja značajno povećava. (174)

Uprkos povećanoj primeni perkutanih procedura (stentiranju) u lečenju karotidne ateroskleroze najnoviji podaci ukazuju na sličnu prognozu obolelih od dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu. (175)

Ateroskleroza uzrokuje više smrti i invaliditeta kod pacijenata sa dijabetesom. Metabolička disregulacija kod ovih bolesnika zahvata metaboličke procese svakog sloja vaskularnog zida. Intenzivno lečenje široke skale metaboličkih abnormalnosti u dijabetesu smanjuje kardiovaskularni i ukupni mortalitet . Obzirom da se populacija visokorizičnih pacijenata sa dijabetesom iz godine u godinu povećava, agresivni farmakoterapijski i hirursko-interventni pristupi će redukovati stopu invaliditeta i smrtnosti.

1.2 Kardiovaskularna dijagnostika kao stratifikacija rizika u dijabetesu

Širom sveta 200 miliona ljudi trenutno boluje od dijabetesa i procena je Svetske Zdravstvene Organizacije da će prevalenca dijabetesa tipa 2 dostići 300 miliona do 2025. godine i 360 miliona do 2030. godine. (176,177) Preporuke u Evropi (178) i u Americi (179) smatraju dijabetes tipa 2 ekvivalentom kardiovaskularne bolesti. Ovi pacijenti imaju dvostruko do četverostruko viši rizik za kardiovaskularne događaje nego ostali pacijenti koji nemaju dijabetes. Bitno je istaći da je kardiovaskularni uzrok smrti najčešći kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2.(180) Procenjeno je da 79 % pacijenata sa dijabetesom, koji su preležali infarkt miokarda umre od kardijalnih komplikacija.(181) Prema tome, tačna stratifikacija kardiovaskularnog rizika za pacijente koji boluju od dijabetesa tipa 2 je neophodna. Ona može biti problematična obzirom da se klinička prezentacija i progresija koronarne bolesti razlikuju kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na druge bolesnike koji nemaju dijabetes. U prilog tome ide i veća prevalenca koronarne bolesti kod bolesnika sa dijabetesom.(182) Pacijenti sa dijabetesom imaju više difuzne, ekstenzivne i kalcifikovane promene, mnogo češće disfunkciju leve komore, kao i već razvijenu koronarnu bolest u vreme postavljanja dijagnoze, i što jer najvažnije češće imaju tzv. “nemu” ishemiju. Takodje, ovi bolesnici pokazuju značajno slabiji odgovor na revaskularizaciju (sa ponavljanom potrebom za perkutane koronarne intervencije ili bypass) i smanjeno dugoročno preživljavanje.

Shodno pomenutom, rana tačna dijagnoza koronarne bolesti kod obolelih od dijabetesa je neophodna. Američka asocijacija za dijabetes je preporučila algoritam gde se svi pacijenti oboleli od dijabetesa upućuju na stres perzuzionu scintigrafiju ili stres eho i evaluiraju od strane kardiologa, izuzev onih sa atipičnim bolom u grudima i normalnim elektrokardiogramom i bez multiplih kardiovaskularnih faktora rizika, kojima se može uraditi jednostavni stres test.(183)

“Zlatni standard” za detekciju koronarne bolesti ostaje i dalje invazivna angiografija, sa injekcijom kontrasta u koronarne arterije. Obe rezolucije, kao što su prostorna (9,2 mm) i vremenska (5 ms) su ekstremno visoke, i time se stepen luminalne opstrukcije može sa preciznošću kvantifikovati. To je invazivna i skupa procedura sa izvesnim rizikom od komplikacija. Neinvazivni testovi se sve više koriste za dijagnostiku koronarne bolesti. Ovi testovi se mogu podeliti na funkcionalne dijagnostičke procedure (detektuju hemodinamske

konsekvence ishemije), i anatomske (detektuju aterosklerozu i omogućuju direktnu vizualizaciju koronarnih arterija).

1.3 Funkcionalne tehnike

Baza funkcionalne dijagnostike je detekcija koronarne bolesti putem otkrivanja hemodinamskih konsekvenci (ishemije) koronarne bolesti ,a ne direktna vizualizacija koronarnih arterija. Tako niz događaja nastaje tokom indukcije ishemije, predstavljenih kao “ ishemijska kaskada “. (184) Rano (u okviru nekoliko sekundi) u ishemijskoj kaskadi, nastaju prvo perfuzione abnormalnosti, kao i poremećaji u sistolnoj pokretljivosti leve komore, bilo globalno ili segmentno (u toku 10- 20 sekundi) . Na kraju elektrokardiografske promene nastaju na kraju kaskade. Time stres elektrokardiografski test nije najsenzitivniji, i time je njegova tačnost niska za pacijente sa dijabetesom. (185) Obrnuto, perfuzione abnormalnosti kao i abnormalnosti sistolne pokretljivosti su rani marker ishemije., s tim što su perfuzione abnormalnosti senzitivnije.

Mnoge od tehnika procenjuju miokardnu perfuziju, uključujući tu nuklearne tehnike (pozitivna emisija tomografija- PET ili emisija tomografija pojedinačnim fotonima – SPECT), perfuzionu detekciju prvog prolaza putem magnetne rezonance (MR), kao i miokardnu kontrastnu ehokardiografiju. Za procenu sistolne pokretljivosti koriste se sledeće tehnike: Dvodimenziona stres ehokardiografija, kine-stres MR, stresna SPECT ili PET snimanje.

Najvažnije je da se ishemija prati tokom stresa i u odmoru. Poredjenjem dobijenih slika u toku napora i mira otkrivaju se stresom –indukovane perfuzione abnormalnosti ili poremećaji sistolne pokretljivosti. Stres (napor) može biti indukovano bilo vožnjom bicikla ili hodanjem(trčanjem) na pokretnoj traci , ili ako je pacijent nesposoban za fizički napor farmakološkim agensima. Farmakološki stresori uključuju Dobutamin (β -1 specifični agonist), koji povećava srčanu frekvencu, kontraktilnost i arterijski krvni pritisak, rezultujući povećanom miokardnom potrebom za kiseonikom, i adenzin (direktni vazodilatator) ili dipiridamol , koji deluje indirektno inhibirajući ćelijsko preuzimanje i degradaciju adenzina.

Funkcionalni testovi putem SPECT kontrastne stres ehokardiografije i MR omogućuju integrativni pristup perfuzije i funkcije u miru , naporu i u odmoru.

1.4 Anatomske tehnike

Anatomske testove omogućavaju direktnu vizualizaciju koronarnih arterija. Dostupno je nekoliko modaliteta uključujući MR, multidetektorska kompjuterska tomografija (MSCT), kao i emisijona kompjuterska tomografija (EBCT). Budući da su u koronarne arterije male, tortuozne, kao i pokretne tokom kardijalnog ciklusa , slikovno prikazivanje ostaje izuzetan tehnički izazov. Sve tehnike imaju mane i limitiranosti, ali se vremenom poboljšavaju kvalitet prikaza i dijagnostička tačnost. Pored svoje neinvazivne prirode, ove tehnike mogu omogućiti i ocenu sastava plaka .

1.5 Dijagnostička tačnost

1.5.1 Funkcionalne tehnike

U kliničkoj praksi nuklearna tehnika SPECT je najkorišćenija tehnika za ispitivanje perfuzije. Tri radiofarmaka se koriste u tu svrhu: Talijum- 201, Tehnecijum – 99m, sestamibi, i Tenhecijum 99m, tetrofosmin. Dobijaju se 2 seta prikaza, posle napora i u miru. Perfuzijski defekti se dele na reverzibilne (stresom- indukovane) defekte (reflektujući ishemiju) i ireverzibilne (fiksne) defekte (predstavljaju infarcirani miokard).

U opštoj populaciji ,senzitivnost i specifičnost SPECT za detekciju koronarne bolesti (definisana tipično kao < 50 % stenozе na koronarnoj angiografiji) je 86% i 74 % (bazirano na sumarnoj analizi 79 studija ,8964 pacijenata), u poredjenju sa invazivnom angiografijom. (186) Ovi podaci reflektuju broj pacijenata poslatih na koronarnu angiografiju posle abnormalnog nalaza SPECT, i obrnuto pacijenti sa normalnim SPECT nalazom se ne upućuju na koronarnu angiografiju. Bolji indikator specifičnosti bila bi stopa normalnih nalaza. To je procenat normalnih nalaza SPECT u populaciji sa malom verovatnoćom koronarne bolesti. SPECT ima stopu normalnih nalaza od 89 % (bazirano na sumarnoj analizi 10 studija, 543 pacijenata) (186) Sa mogućnošću EKG zapisa tokom snimanja, uz simultano praćenje regionalne i globalne kontraktilne funkcije povećava se dijagnostička tačnost. (187, 188)

Znatno manje informacija i dijagnostičke tačnosti je dostupno kod bolesnika sa dijabetesom, i studije su specifično posvećene dijagnostičkoj tačnosti testova nuklearne perfuzije kod pacijenata sa dijabetesom su pretke. Kang i sar. (189) evaluirali su 138 pacijenata sa

dijabetesom , kojima je radjena i invazivna angiografija i prijavili su senzitivnost od 86 % i nešto manju specifičnost od 56 %.

Stres ehokardiografija je najčešće primenjivana metoda za procenu sistolne kontraktilne funkcije, bilo globalne ili segmentne. Oba vida testa, bilo stress test primenom fizičkog opterećenja ili farmakološki test se kortiste. Poremećaji pokretljivosti u miru najčešće predstavljaju infarcirani miokard, dok oni poremećaji indukovani opterećenjem predstavljaju reverzibilnu ishemiju.

U opštoj populaciji, poredjenjem sa koronarnom angiografijom, senzitivnost i specifičnost stresne ehokardiografije za detekciju koronarne bolesti su 84 % i 82 % (sumarna analiza 15 studija, 1849 pacijenata).(190) Senzitivnost i specifičnost dobutaminskog stress ehokardiografskog testa su 80 % i 84 % (sumarna analiza 28 studija, 2246 pacijanata). (190) Manje studija je korišćeno za ispitivanje senzitivnosti i specifičnosti dipiridamolskog stress ehokardiografskog testa (12 studija, 818 pacijenata) i njegova senzitivnost i specifičnost iznose 71 % i 93 % . (191)

Specifične studije koje se odnose na pacijente sa dijabetesom za detekciju koronarne bolesti putem stresehokardiografije su limitirane na mali broj pacijenata. Henessy i sar. (192) evaluirali su 52 pacijenta sa dijabetesom putem dobutaminskog stress ehokardiografskog testa i prijavili su senzitivnost od 82 % sa specifičnošću od 54 %. Elhendy i sar. (193) evaluirali su 50 pacijenata sa dijabetesom i 240 pacijenata bez dijabetesa putem stresne ehokardiografije i invazivne angiografije. Senzitivnost i specifičnost kod pacijenata sa dijabetesombili su 81 % i 85 %, dok kod pacijenata bez dijabetesa 74 % i 87 %.

1.5.2 Miokardna kontrastna ehokardiografija i kontrasna magnetna rezonanca

Sarazvojem novih miokardnih kontrastnih sredstava, perfuziono prestavljanje u realnom vremenu je sada dostupno.(194) Infuzijom kontrastnog sredstva može se analizirati mikrocirkulacija. Tako defekti u miru predstavljaju infarcirani miokard, dok defekti u naporu predstavljaju reverzibilnu ishemiju. Senzitivnost i specifičnost kontrasne stresne ehokardiografije za detekciju koronarne bolesti su 89 % i 63 % (bazirano na sumarnoj analizi 7 studija, 245 pacijenata), u poredjenju sa invazivnom angiografijom .(195) Jedna studija je analizirala vrednost kontrasne stresne ehokardiografije kod bolesnika sa dijabetesom. Tako se Elhendy i sar.

(196) evaluirali 128 pacijenata putem kontrastne stresne ehokardiografije. Od toga je kod 101 (79 %) detektovana koronarna bolest putem invazivne angiografije. Senzitivnost i specifičnost iznosili su 89 % i 52 % .

Miokardna perfuzija se može analizirati primenom kontrastnog sredstva i snimanjem putem magnetne rezonance prilikom prolaska kontrasta kroz srčane šupljine i miokard. Perfuzijski defekti se karakterišu kao regioni sa niskim intenzitetom signala. Velika prostorna rezolucija MR dozvoljava diferencijaciju između subendokardnih i transmuralnih perfuzijskih defekata. Defekti u miru predstavljaju infarkt, dok naporom indukovani defekti predstavljaju reverzibilnu ishemiju. U opštoj populaciji , senzitivnost i specifičnost za detekciju koronarne bolesti putem perfuzione MR iznose 84 % i 85 % (bazirano na sumarnoj analizi 17 studija, 502 pacijenta), a poredjenjem sa invazivnom angiografijom.(195)

Pored miokardne perfuzije, MR je od koristi u proceni globalne i regionalne pokretljivosti leve komore . U opštoj populaciji, senzitivnost i specifičnost stres cine MR su 89 i 84 % (10 studija, 654 pacijenta).(195) Nema specifičnih studija koje se odnose samo na sa dijabetesom. esa MR. Verovatno su razlozi visoka cena pregleda i vreme potrebno za ispitivanje.

1.6 Anatomske tehnike

1.6.1 Kalcijumski skor koronarnih arterija

Postoje 2 tehnike kompjuterizovane tomografije, emisiona i multislajsna (multidetektorska), koje omogućuju neinvazivnu procenu sa detekcijom i kvantifikacijom koronarno deponovanog kalcijuma u zidu arterija. Većina studija odnosi se na emisionu tomografiju, zbog manje redijacione doze i dostupnosti. Agatston skor je skor za kvantifikaciju koronarnog kalcijuma.(197) Skor < 10 predstavlja nesigifikantni kalcijum, 11-100 blaži kalcijum, 101- 400 srednju vrednost, 401- 1000 ozbiljno nakupljanje kalcijuma, dok > 1000 ekstenzivno nakupljanje kalcijuma. Mada je koronarno nakupljanje kalcijuma u bliskoj korelaciji sa uznapredovalom aterosklerozom, ne predviđa značajnu koronarnu stenozu i nije specifično.(198) Ovaj pristup se generalno redje koristi za dijagnostiku koronarne bolesti, ali češće se koristi da proceni razvoj aterosklerotskog procesa i proceni prognozu i stratifikaciju rizika. Observacione studije su pokazale da pacijenti sa dijabetesom imaju značajno viši kalcijumski skor nego kontrolna grupa.(199) Tako da je kalcijumski skor najvredniji za

stratifikaciju rizika, u smislu da determiniše intenzitet dalje dijagnostike, prevencije i lečenja. Obzirom da se dijabetes smatra ekvivalentom koronarne bolesti mere sekundarne prevencije i primena preporuka za lečenje kod pacijenata koji imaju značajno povišeni ovaj skor su vrlo važne.

1.6.2 Neinvazivna MR angiografija

Više od decenije, MR je metoda koja pokušava da na neinvazivni način predstavi koronarne arterije. Prva studija na 39 pacijenata prijavila je senzitivnost i specifičnost od 90 % odnosno 92 % (200), dok su naredne studije bile manje optimistične. Dalji razvoj navigacionih tehnika, slobodno disanje i trodimenzionalne tehnike dozvoljavaju superiorniju vizuelizaciju koronarnih arterija. U opštoj populaciji, senzitivnost i specifičnost ove metode iznose 72 %, odnosno 86 % (28 studija, 903 pacijenta). (201) Mada je 30 % segmenata bilo isključeno iz analize zbog neinterpretabilnosti. Predstavljanje 3 Tesla imidžinga će verovatno dalje poboljšati dijagnostičku tačnost. Posebne studije, koje se odnose na sa dijabetesom, e još uvek nisu sprovedene.

1.6.3 Neinvazivna multislajsna (multidetektorska) kompjuterizovana tomografija (MSCT)

MSCT je metoda izbora za neinvazivnu angiografiju. Tehnika je jednostavna, brza i interpretabilna. Tehnika se brzo razvija, tako da je 64-slajski (detektorski) skener sada klinički standard. U opštoj populaciji, senzitivnost i specifičnost za detekciju koronarne bolesti su 91 % i 96 % (9 studija, 542 pacijenta). (202) Procenat neinterpretabilnih segmenata na 64-slajskom skeneru varira 0 – 12 % , sa srednjom vrednošću od 4 %.

Jedna specifična studija se odnosi na promenu ove metode u detekciji koronarne bolesti kod ispitanika sa dijabetesom . Schuijff i sar. (203) evaluirali su 30 pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Značajne stenozе (> 50 % stenozе dijametра) na MSCT poredjeno je sa invazivnom angiografijom. Ukupno 220 od 256 koronarnih segmenata (86 %) je bilo interpretabilno putem MSCT. U ovim segmentima , senzitivnost i specifičnost za detekciju koronarne bolesti iznosile su 81 % i 82 % . Pacijenti sa dijabetesom češće imaju ekstenzivne kalcifikacije na koronarnim arterijama i to je u skladu sa težinom koronarne stenozе.

1.6.4 Neinvazivna angiografija putem emisijne kompjuterske tomografija (EBCT)

Zahvaljujući visokoj prostornoj i vremenskoj rezoluciji , ova tehnika se često koristi za neinvazivni prikaz koronarnih arterija . Umesto mehaničke rotacije rentgenske cevi (kao kod MSCT), X zraci se generišu kroz elektronski snop koji se nalazi duž 210 ° kalajevog prstena na pokretnom postolju. Kao rezultat dobija se visokorezolutivna slika u toku 50- 100 milisekundi. U opštoj populaciji, senzitivnost i specifičnost ove metode za detekciju koronarne bolesti iznose 87 % i 91 % (10 studija, 583 pacijenta). (204) Ne postoje specifične studije primenom ove metode , koji se odnose na bolesnike sa dijabetesom

1.7 Detekcija koronarne bolesti

1.7.1 Razlike funkcionalne i anatomske dijagnostike

Kada je interpretiraju nalazi, važno je razumeti da je originalan “ zlatni standard” (invazivna angiografija) definiše koronarnu bolest kada je stenoza > 50 % dijametra. Nasuprot tome, funkcionalne dijagnostičke tehnike definišu koronarnu bolest, kao indukciju ishemije (stresom indukovane perfuzione i sistolne abnormalnosti). I brojnim studijama je pokazano da stenoza > 50 % dijametra nije uvek povezana sa stresom indukovanom ishemijom. Tako su Salm i sar. (205) pokazali da skoro 50 % intermedijarnih stenoz (40- 70 % dijametra) u graftovima nisu povezane sa ishemijom na SPECT-u.

U smislu kada postoje angiografski značajne stenoz (> 50 % dijametra) na invazivnoj angiografiji CT tehnike takodje identifikuju stenoz < 50 %. Uopšteno ove tehnike detektuju bilo koji nivo ateroskleroze, tako da mnoge od tih lezija neće biti povezane sa stresom indukovanom ishemijom. Tako zaista, Schuijf i sar. (206) su evaluirali 114 pacijenata putem MSCT i SPECT i pokazali su da 55 % pacijenata sa aterosklerozom na MSCT –u nemaju ishemiju na SPECT-u . Slični procenti su bili prijavljeni i u drugim studijama .(207,208) Pacijenti sa dijabetesom često imaju druge forme vaskularne insuficijencije , kao što je mikrovaskularna bolest. (209) Ovo poslednje nije povezano sa anatomskim prikazima , već funkcionalnim.

Većina studija neinvazivnih prikaza se ne izvodi radi dijagnostičke svrhe, već radije da odredi prognozu.

1.8 Prognoštička vrednost koronarne bolesti i dijabetesa tipa 2

Prognoštički, pacijenti se generalno klasifikuju u 3 kategorije. Pacijenti sa niskim rizikom su oni sa godišnjim kardijalnim mortalitetom $> 1\%$, dok su visokorizični pacijenti oni sa godišnjim kardijalnim mortalitetom $> 3\%$. Srednjerizičnim pacijentima se smatraju oni koji imaju godišnji kardijalni mortalitet 1-3%.

Zadovoljavajući prognoštički podaci su dati primenom nuklearnih prikaza i stresne ehokardiografije, dok manje podataka postoji primenom drugih funkcionalnih tehnika. Takođe veliki broj prognoštičkih podataka dostupno je korišćenjem kalcijumskog skora, ali malo je studija publikovano koje ukazuju na prognoštički značaj neinvazivne angiografije.

Većina studija neinvazivnih studija koje određuju prognozu je objavljeno korišćenjem SPECT metode. Tako je meta-analiza 31 studije, uključila 69655 pacijenata. (210) Podaci ove meta-analize ukazuju da su normalni SPECT nalazi povezani sa odličnom prognozom. Prosečna stopa teških kardijalnih događaja (srčana smrt ili infarkt miokarda) bila je 0,85% za ove bolesnike; što je broj stope godišnjih događaja u opštoj populaciji bez koronarne bolesti. Nasuprot, stopa godišnjih težih kardijalnih događaja je bila 5,9% kod pacijenata sa srednje do ozbiljnije izraženim promenama na SPECT prikazima. Povezanost stope događaja raste paralelno sa ekstenzivnošću promena na SPECT prikazima. Identifikovani su različiti prediktivni paramteri na SPECT-u; uključujući (povišen rizik od događaja) manje fiksne defekte, povećane defekte, reverzibilne defekte, defekte u multiplim vaskularnim teritorijama, povećano preuzimanje radiofarmaka od strane pluća, kao i prolazna ishemijska dilatacija leve komore. Tako, pacijenti koji nisu mogli podneti fizičko opterećenje, odnosno koji su farmakološki opterećeni imali su višu stopu događaja bilo da su imali normalne ili abnormalne nalaze skena.

Prognoštička vrednost normalnog skena se povećava tokom dužeg perioda. Schinkel i sar. (211) su evaluirali 531 pacijenta putem SPECT i sa periodom praćenja od $8.0 \pm 1,5$ godina. Autori su prijavili jednogodišnju stopu kardijalnog mortaliteta od 0,9%, sa jednogodišnjom stopom smrt/infarkt od 1,2% u prisustvu normalnog skena.

Sharir i sar. (212) su integrisali nalaze perfuzije i podatke sa ejakcionom frakcijom leve komore i end-dijastolnog volumena i tako su dobili superiorniju prognošćku podelu nižeg i visokog rizika.

U sedam studija sa više od 100 pacijenata evaluirana je prognostička vrednost SPECT prikaza kod simptomatskih pacijenata sa dijabetesom, koristeći Talijum -201 i/ili Tehnecijum -99m sestamibi.(213) Prevalenca abnormalnih perfuzionim nalaza bila je 37- 64 %.Rezultati jasno potvrđuju višu stopu događaja u prisustvu abnormalnih skenova, u poredjenju sa normalnim nalazima, i to slično kao i kod bolesnika bez dijabetesa. Stopa događaja kod normalnog skena je viša nego u opštoj populaciji. Giti i sar. (214) evaluirali su 4755 pacijenata (uključujući 929 pacijenata sa dijabetesom) pomoću SPECT-a.Pacijenti su proispektivno praćeni tokom 2.5 ± 1.5 godina. Bilo je 80 teških događaja kod pacijenata sa dijabetesom (8.6 % , 39 smrtnih ishoda, 41 infarkt miokarda) , i 172 kod pacijenata bez dijabetesa (4.5 % , 69 smrtnih ishoda i 103 infarkta miokarda) . Stopa događaja je bila visoka, u obe grupe , u prisustvu reverzibilnih defekata u dve ili više vaskularnih teritorija, sa stopom infarkta od 17.1 % kod pacijenata sa dijabetesom. Žene sa dijabetesom i ishemijskom na SPECT-u u 2 ili više vaskularnih teritorija imale su najviši rizik, sa trogodišnjom stopom preživljavanja od 60 % . Autori su zatim demonstrirali da rezultati SPECT nalaza obezbeđuju značajnu prognostičku vrednosti različitih kliničkih varijabli. Oni su takodje primetili da za subjekte sa normalnim SPECT nalazima ,stopa događaja je viša za pacijente sa dijabetesom nego za druge pacijente. Stope kardijalne smrti i infarkta bile su 3.9 % i 3.6 % kod pacijenata sa dijabetesom, u poredjenju sa drugima 1.4 % i 2.1 % . Kada su poredjene krive preživljavanja kod pacijenata sa normalnim skenom, preživljavanje je bilo slično za obe grupe tokom 2 godine praćenja. Posle tog perioda su pacijenti sa dijabetesom pokazali nagli skok stope kardijalnih događaja. To se može objasniti rapidnijom progresijom ateroskleroze kod ovih pacijenata (215) . Time su Hachamovich i sar. (216) objasnili “ period garancije “ od 2 godine za pacijente sa dijabetesom i sa normalnim nalazom skena i preporučili ponovno testiranje nakon 2 godine.

1.9 Stresna ehokardiografija

Veliki broj studija koristio je stresnu ehokardiografiju da odredi prognozu u opštoj populaciji. Slično sa podacima nuklearnih tehnika, stresna ehokardiografija može razlikovati pacijente sa niskom i visokim rizikom. Negativni stresehokardigrafski test je povezan sa odličnom prognozom. Meta-analiza 13 studija sa 32739 pacijenata prijavila je stopu teških događaja (smrt i / ili infarkt miokarda) od 1.2 % za subejkte sa normalnim nalazom. (217) Suprotno, stopa teških događaja za one sa abnormalnim nalazom bila je 7.0 % . Tako je ova meta- analiza

demonstrirala uporedivu prognostičku tačnost nuklearnog prikaza i stresne ehokardiografije. (218) Slično kao kod nuklearnih studija, težina abnormalnih nalaza determiniše prognozu. (218)

Pet studija sa više od 100 pacijenata evaluirale su prognostičku vrednost stresne ehokardiografije kod simptomatskih pacijenata sa dijabetesom koristeći stres-ehokardiografski test fizičkim opterećenjem ili farmakološki stres-ehokardiografski test. (219) Prevalenca abnormalnih nalaza je bila 40- 60 %, što je u skladu sa nalazima nuklearnih tehnika. Rezultati potvrđuju višu stopu neželjenim kardijalnih događaja kod abnormalnih nalaza i to bez statističke razlike između pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa. Najveća kohorta ispitanika sa dijabetesom, koji su testirani stres-ehokardiografski bila je studija objavljena od strane Marwick-a i sar. (220) Ovi autori su evaluirali prognostičku vrednost stresne ehokardiografije kod 937 pacijenata sa dijabetesom. Stopa preživljavanja je bila znatno niža za one sa abnormalnim nalazima u odnosu na one sa normalnim nalazima.

Kamlesh i sar. (221) su pratili 25 meseci 233 pacijenata (144 kontrolna grupa i 89 oboleli od dijabetesa), koji su imali negativan stress-ehokardiografski test. Pacijenti sa dijabetesom su imali značajno višu incidencu nefatalnog infarkta miokarda (6.7 % vs. 1.4 %) ,sa višom stopom teških kardijalnih događaja (6.0 % vs. 2.7 %).

Još jedna studija demonstrirala je značaj dvogodišnjeg “ perioda garancije “ za pacijente sa dijabetesom kod normalnih nalaza stres-ehokardiografije. Elhendy i sar. (222) su evaluirali 563 pacijenta sa dijabetesom tipa 2 , putem stresne ehokardiografije i pratili su ih 5 godina . Tako je stopa jednogodišnjih događaja bila 0 %, dok je porasla na 7.6 % nakon 5 godina praćenja. Pacijenti sa niskom stopom događaja bili su oni sa stopom < 1 % i oni koji su imali normalan nalaz stres ehokardiografije, i ta niska stopa se održavala tokom 2 godine , a nakon tog perioda se stopa progresivno povećavala kod pacijenata sa dijabetesom. Autori su potvrdili visoku stopu događaja , naročito kod pacijenata sa višesudovnim abnormalnostima na stres-ehokardiografiji. Time su potvrdili značajnu prognostičku vrednost stres -ehokardiografije .

1.10 Kalcijumski skor koronarnih arterija

U opštoj populaciji, brojni podaci su evaluirani u svrhu određivanja prognostičke vrednosti kalcijumskog skora, ali uglavnom kod asimptomatskih subjekata. U jednoj od najvećih studija do sada, 10000 asimptomatskih pacijenata je bilo testirano emisionom kompjuterskom tomografijom i 5 godina praćeno (223). Kod pacijenata bez ili sa minimalnim kalcifikacijama

koronarnih arterija, dokazana je odlična prognoza sa preživljavanjem od 99 %. Za razliku od te grupe, pacijenti sa ekstenzivnim promenama (kalcijumski skor > 1.000) imali su petogodišnji mortalitet 12.3 % .Primećeno je da je prisustvo koronarnog kalcijuma povezano sa značajnim rizikom od koronarnih događaja. Kod subjekata sa srednjim rizikom (prema Framingham-skom skoru) petogodišnji mortalitet je bio 1.1 % kod onih sa minimalnim kalcijumom ili bez, dok je kod subjekata sa sličnim rizikom i sa ekstenzivnim kalcifikacijama mortalitet bio 9 %. Čak i kod subjekata sa malim rizikom (prema Framingham-skom skoru) mortalitet je bio 3.9 % kod ekstenzivnih kalcifikacija, dok je kod iste grupe bez ili sa minimalnim kalcifikacijama bio 0.9 % . Prema ovim podacima, može se zaključiti da kalcijumski skor predstavlja važan prognostički faktor u kombinaciji sa tradicionalnim faktorima rizika (224,225).

Postoji manji broj podataka za prognostičku vrednost kalcijumskog skora koronarnih arterija kod bolesnika sa dijabetesom. U velikoj opservacionoj studiji sa 10377 pacijenata, uključujući preko 900 asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom, koronarni kalcijumski skor je bio najbolji prediktor svih uzroka mortaliteta u obe grupe (bez i sa dijabetesom). (226) U tom smislu, primećena je visoko značajna povezanost između koronarnog kalcijuma i dijabetesa, sa većim porastom stope mortaliteta za svaki porast kalcijumskog skora kod pacijenata sa dijabetesom . Kod pacijenata bez koronarnog kalcijuma, preživljavanje je bilo slično u obe grupe, nije bilo statistički značajne razlike u stopi mortaliteta između pacijenata sa dijabetesom i i kontrole grupe (98.8 % i 94.4 %). Qui sar. (227) računali su kalcijumski skor kod 1312 visokorizičnih subjekata (sa 269 pacijenata sa dijabetesom) sa prosečnim praćenjem od 6.3 godine , ali nisu uspeli da demonstriraju važnost kalcijumskog skora koronarnih arterija kod pacijenata sa dijabetesom za predikciju događaja. Raggi i sar. (228) ukazali su da diskrepanca može biti povezana sa razlikama u veličini uzorka kao i profila rizika različitih studija. U tom smislu, više studija je trebalo da odredi kalcijumski skor kod visokorizičnih pacijenata sa dijabetesom , poredeći ga sa tradicionalnim faktorima rizika.

1.10.1 Kalcijumski skor i nuklearne tehnike kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom

Veliki broj pacijenata sa dijabetesom sa koronarnom bolešću nema nikakve simptome ili su ti simptomi atipični.(229) Prevalenca ateroskleroze je evaluirana putem emisije kompjuterske tomografije (EBCT) kod 510 asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom , i značajna ateroskleroza (skor > 10 Agatston -ovih jedinica) je primećena kod 46.3 % . (230)

Različite studije, bilo prospektivne ili retrospektivne, su posmatrale porevalencu neme ishemije (koristeći ili nuklearne tehnike ili ehokardiografiju). (213) . Wackers i sar. (231) evaluirali su 522 asimptomatska pacijenta sa najmanje 2 faktora rizika koristeći Tehnecijum 99m sestamibi SPECT za detekciju neme miokardne ishemije kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom (“ Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetes “ – DIAD studija). Pokazali su da je prevalence 21 % abnormalnih skenova. Perfuzioni defekti bili su prisutni kod > 5 % leve komore kod 40 % pacijenata sa abnormalnim skenom. Konvencionalni faktori rizika ne predviđaju perfuzione abnormalnosti na SPECT-u. Primećena je viša prevalence kardijalne neuropatije kod pacijenata sa abnormalnim skenom.

Još tri studije su koristile nuklearne tehnike za dokaz ishemije kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom i prijavili su perfuzione abnormalnosti kod 39-59 % pacijenata. Jedna studija koristila je ehokardigrafiju sa miokardnim kontrastom da odredi perfuziju kod 1899 asimptomatskih pacijenata.(232) Populacija ispitanika je podeljena na pacijente sa 2 ili više faktora rizika za koronarnu bolest (n = 1.121) ili jednim faktorom rizika (n = 778). Interesantno, prevalence perfuzionih abnormalnosti je bila skoro 60 % i bila je uporediva između grupa. Kod pacijenata sa abnormalnim kontrastnim ehokardiogramom radjena je naknadno invazivna angiografija. Dobijeni rezultati su pokazali da težina koronarne bolesti je manje izražena kod pacijenata sa jednim faktorom rizika ,ili bez faktora rizika, sa nižom prevalencom trosudovne bolesti (7.6 % vs. 33.3 %) , difuzne bolesti (18.0 % vs. 54.9 %) i koronarne okluzije (3.8 % vs. 31.2 %). Široki dijapazon studija i različitih procena dobijenih rezultata, koji procenjuju asimptomatsku koronarnu bolest zavisio je od dizajna studija (retrospektivna ili prospektivna) kao i inkluzionih kriterijuma.

Zellweger i sar. (233) evaluirali su 3 podgrupe pacijenata (bez simptoma, sa simptomima angine, sa simptomima dispneje)i prijavili su godišnje stope težih događaja (srčanu smrt ili infarkt miokarda) . Pacijenti sa abnormalnim skenovima su imali trostruko povećanje stope pomenutih neželjenjih događaja (5.4 % vs. 1.9 %). Nije bilo razlike između stope događaja između asimptomatskih pacijenata i onih sa anginom. Rajaglopalan i sar.(234) evaluirali su 1427 asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom i prijavili su prevalencu abnormalnih SPECT nalaza od 58 % sa godišnjom stopom neželjenjih događaja od 5.9 % kod onih sa abnormalnim skenom , dok kod onih sa normalnim skenom stopa je bila značajno manja 1.6 %.

U jednoj manjoj studiji De Lorenzo i sar. (235) prijavili su abnormalne skenove kod 26 % ispitivanih asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom (ukupan broj ispitanika bio je 180), sa jednogodišnjom stopon neželjenih događaja od 9 % kod abnormalnih nalaza, za razliku od normalnih nalaza gde je stopa neželjenih događaja bila značajno manja do 2 % .

Studija iz 2010 godine, a objavljena 2011 , koju su sprovedi Maffei i sar. (236) pokazala je prognostičku važnost računanja kalcijumskog skora kod pacijenata sa dijabetesom metodom 64-slajsne kompjuterske tomografije. Svha je bila da se odredi koronarni kalcijum putem kompjuterske tomografije i pokaže njegov uticaj na prisustvo opstruktivne koronarne bolesti . Studija je obuhvatala 147 pacijenata sa dijabetesom (89 muškaraca) i 979 bez dijabetesa (567 muškaraca) bez istorije prethodne koronarne bolesti . Svakom bolesniku je urađen 64 – slajnski skener i određen je broj obolelih i kalcifikovanih segmenata , koji su kalsifikovani kao opstruktivne kalcifikacije (> 50 % dijametra) i neopstruktivne kalcifikacije (< 50 % dijametra). Rezultati su pokazali da pacijenti sa dijabetesom imaju više obolelih i kalcifikovanih segmenata ($p < 0.0001$) i viši kalcijumski skor od 400 Agatston ovih jedinica ($p < 0.001$), kao i viši procenat opstruktivne koronarne bolesti (37 % vs. 18 % , $p < 0.001$) , kao i niži procenat normalnih koronarnih segmenata (20 % vs. 42 % $p < 0.001$).Procenat opstruktivne koronarne bolesti je direktno srazmeran višem kalcijumskom skor u obe grupe, dok je nizak kalcijumski skor kod pacijenata sa dijabetesom < 10 češće povezan sa opstruktivnom koronarnom bolešću nego u kontrolnoj grupi (39.6 % vs. 24.5 % $m p = 0.003$).Zaključak studije je bio da je kalcijumski skor izraženiji kod pacijenata sa dijabetesom , kao i da odsustvo kalcifikacija kod obolelih od dijabetesa ne isključuje opstruktivnu koronarnu bolest.

1.11 Potreba za skriningom asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom

Na osnovu visoke prevalencije ateroskleroze i nje ishemijske, kao i visokog rizika za kardiovaskularne događaje, predmet skrininga asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom je osnovni pristup u ranoj detekciji ishemijske.

Američka asocijacija za dijabetes je predložila konsenzusom preporuke za skrining asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom i predlaže stres test za pacijente sa EKG promenama u miru (ishemijska, infarkt), ali ne i za pacijente sa cerebralnom i perifernom vaskularnom bolešću sa 2 ili više faktora rizika za koronarnu bolest. Običan test opterećenjem na traci se preporučuje, ali ima malu dijagnostičku tačnost. Oboleli od dijabetesa sa manje od 2 konvencionalna faktora

rizika mogu imati perfuzione abnormalnosti na SPECT- u ili stress EHO testu. Nažalost , kliničke varijable (uključujući faktore rizika) ne predviđaju koji će pacijenti imati abnormalan nalaz na stres testovima.(231) Mada, nuklerane tehnike prikaza i stresna ehokardiografija nisu uvek idealna sredstava za skrining tih pacijenata u smislu troškova . Anand i sar. (230) su predložili postepeni pristup u skriningu tih pacijenata- prvo se uradi anatomsko testiranje putem računanja kalcijumskog skora putem tehnika kompjuterske tomografije (EBCT i MSCT) . Kod pacijenata sa ekstenzivnim kalcifikacijama na skeneru radi se SPECT za detekciju ishemije. Bazirano na postepenom pristupu, pacijenti sa ozbiljnom aterosklerozom (kalcijumski skor > 400) upućuju se na SPECT. Kod pacijenata sa umerenim kalcifikacijama (od 100- 400 AU- Agatston ovih jedinica) upućivanje na SPECT zavisi od prisustva komorbiditeta , uključujući metabolički sindrom, trajanje dijabetesa > 10 godina, retinopatiju, što predstavlja grupu sa povišenim rizikom , slično onima sa ekstenzivnim kalcifikacijama , odnosno visokim kalcijumskim skorom.

Zatim, u prisustvu srednje do ozbiljne ishemije na SPECT-u, razmatra se invazivna angiografija. Pacijenti bez ishemije treba da budu na maksimalnoj antiishemijskoj terapiji, treba da modifikuju faktore rizika, i treba da budu brižljivo praćeni. Ovaj postepeni pristup zahteva evaluacije u budućim studijama. Nadalje, pre skrininga , sledeće kriterijume treba zadovoljiti :

1. Prevalenca u ispitivanoj populaciji treba da bude dovoljno velika. Tačan procenat asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom u smislu koronarne bolesti je nepoznat; velike retrospektivne studije (233, 234) prijavile su abnormalne skenove kod 39-58 % asimptomatskih pacijenata; jedina prospektivna studija (DIAD) (231) je prijavila samo 21 %.

2. Skrining test treba tačno da definiše pacijente sa niskom i visokim rizikom. U populaciji obolelih od dijabetesa , SPECT može identifikovati visokorizične pacijente, ali niskorizične pacijente ne može sa dovoljnom preciznošću i tačnošću. ; pacijenti sa normalnim SPECT nalazom imaju nisku godišnju stopu neželjenih događaja (< 1 %) (233-235)

3. Identifikacija asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom treba da obezbedi lečenje sa dobrom prognozom. Ne postoji dovoljan broj prospektivnih podataka , osim DIAD studije koja nam daje izvesne informacije. Osim toga, podaci “ Mayo “ klinike pokazuju da pacijenti visokom rizika procenjenog pomoću SPECT-a imaju bolju prognozu posle hirurške revaskularizacije u porednju sa medikamentnom terapijom (236)

4.Strategija skrininga treba da bude isplativija. U tom smislu, postepeni pristup je razuman (EBCT i MSCT provo, zatim kod pojedinih , ukoliko se pokaže značajan kalcijumski skor predlaže se i SPECT)

Sa alarmirajućim porastom populacije, koja boluje od dijabetesa u svetu, i time povećanim morbiditetom/ mortalitetom adekvatna dijagnostička strategija za detekciju koronarne bolesti i stratifikacija rizika je neohodna. Funkcionalne tehnike (SPECT, ehokardiografija i MR) su dostupne u tom smislu da dokažu prisustvo ishemije. Koja će tehnika biti primenjena zavisi od lokalne strategije i varira od institucije do institucije. U poslednje vreme sve veća pažnja se poklanja anatomskim tehnikama (EBCT i MSCT) koje određuju stepen ateroskleroze . Postoji manji broj studija i podataka koji ukazuju na dijagnostičku tačnost funkcionalnih i anatomskih tehnika kod pacijenata sa dijabetesom. Dostupni podaci ukazuju na sličnu tačnost kod pacijenata sa dijabetesom u poredjenju sa opštom populacijom. Prednost anatomskih tehnika je direktna vizuelizacija, bilo opstruktivne ili neopstruktivne (subkličke) koronarne bolesti, dozvoljavajući detekciju ateroskleroze u ranom subkličkom stadijumu. Ali, informacije o hemodinamskim konsekvencama detektovanih promena ostaju i dalje nepoznate bez funkcionalnog testiranja. Time oba pristupa boraju biti integrisana , u smislu detekcije ateroskleroze anatomskim testovima i njenih hemodinamskih posledica funkcionalnim testovima. Kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom, studije su primetile povišenu prevalencu neme ishemije i ateroskleroze i time predložile skrining u opštoj populaciji. Nažalost, postoji malo prospektivnih podataka u smislu poboljšane prognoze bazirane na skriningu . Zato velike prospektivne studije trebalo bi da imaju potencijalnu ulogu u skriningu asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom u smislu koronarne bolesti. (237)

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Rana dijagnostika ishemijske bolesti srca kod pacijenata sa dijabetesom u ranom stadijumu (stadijum “mekog plaka”), dok bolest nije klinički manifestna.
2. Određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao standard u kliničkom ispitivanju i praćenju bolesnika sa dijabetesom.
3. Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja (pojava angine, akutnog infarkta miokarda, revaskularizacije i cerebrovaskularnog insulta) nakon jedne godine od urađenih dijagnostičkih testova (fizikalni pregled, EKG, ehokardiografski pregled, stresehokardiografski pregled, multidetektorska kompjuterska tomografska koronarografija sa određivanjem kalcijumskog skora, koronarna rezerva protoka za prednju descedentnu arteriju , intima /medija kompleks vaskularnim kolor dupleks ehosonografskim pregledom na nivou zajedničke i unutrašnje karotidne arterije , kao i selektivna koronarografija kod odabranih pacijenata na osnovu rezultata i indikacija neinvazivnih testova).

3 MATERIJAL I METODE

U sklopu istraživanja, uključeno je 200 ispitanika od čega muškaraca 91(45,5%), prosečne starosti 58,15±12,56 godina, i 109 žena(54,5 %), prosečne starosti 57,35±11,25 godina, kojima su urađeni fizikalni pregled, biohemijski i metabolički parametri (Holesterol, LDL, HDL, Trigliceridi, glikemija, HbA1C, mikroalbuminurija), inflamatorni markeri ateroskleroze- visokosenzitivni C reaktivni protein- CRP i fibrinogen, EKG, ehokardiografski pregled , procena koronarne rezerve protoka za LAD – CFR LAD , merenje intima –medija kompleksa na novou zajedničke i unutrašnje karotidne arterije- IMK, stresehokardiografski pregled, MSCT koronarografija sa izračunavanjem kalcijumskog skora, a kod odabranih pacijenata sa suspektim i/ili pozitivnim stresehokardiografskim testom i visokom vrednošću skora kalcijuma preko 4, standardna invazivna koronarografija na Klinici za kardiologiju KCS i Klinici ra radiologiju KCS u periodu od 2012 do 2013 godine, a koje su ispunjavale sledeće kriterijume.

- Uzrast raspona 18 do 80
- 101 ispitanik sa dijabetesom , kao i 99 ispitanika bez diabetesa sa prisustvom jednog ili više konvencionalnih faktora rizika za ishemijsku bolest srca
- Verovatnoća prisustva koronarne bolesti određivana je kod svakog ispitanika na osnovu modifikovanog Diamond – Forrester algoritma. (239)

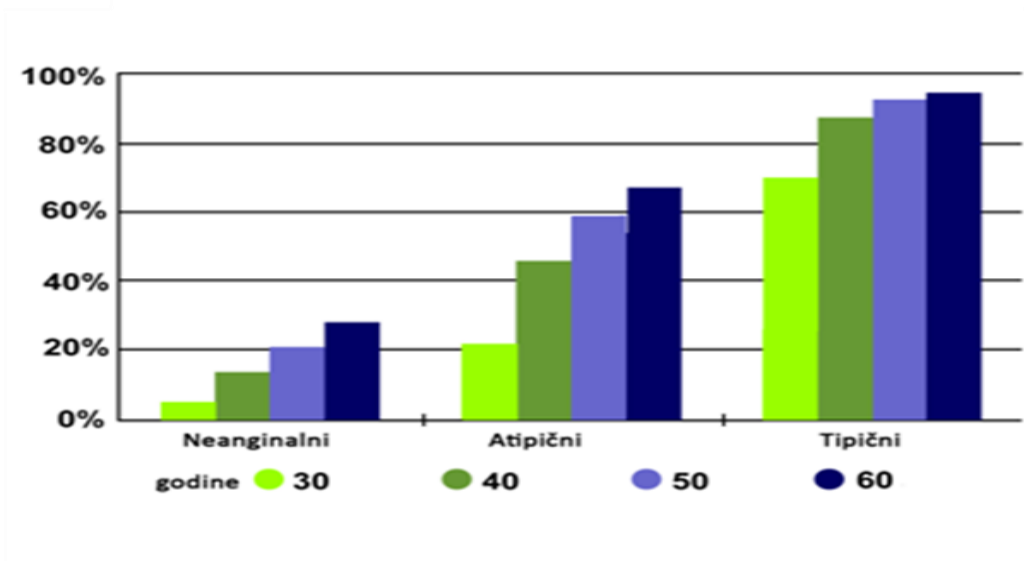
Diamond i Forrester opisali su vezu između kliničkih simptoma i angiografski značajne koronarne bolesti .Autori su opisali tri tipa bola u grudima: neanginalni, atipični i tipični bol. Korist ove kategorizacije je jednostavnost primene i njegoa snažna stratifikacija rizika. Postavljaju se sledeća tri pitanja

1. Da li je bol retrosternalni ?
2. Da li je bol izazvan stresom ?
3. Da li bol prestaje posle uzimanja nitroglicerina ?

Pacijenti koji odgovore pozitivno na dva pitanja imaju atipičan bol u grudima, dok pacijenti koji pozitivno odgovore na jedno pitanje imaju neanginalni bol u grudima. U našoj studiji obuhvatili smo ispitanike bez ikakvih simptoma kao i one sa neanginalnim i atipičnim bolom u grudima.

Nalazi na osnovu pomenutog algoritma pokazuju veliki razliku u stopi angiografski značajne koronarne bolesti prema kategoriji bola u grudima. Na primer, muškarac u svojim tridesetim godinama života sa neanginalnim bolom u grudima ima relativno nizak rizik za koronarnu bolest (oko 5%); ukoliko je bol tipičan rizik se povećava i do 70%. (slika 6.)

Slika 6.- Pretestna verovatnoća za kardiovaskularne bolesti kod muškaraca po tipu bola u grudima



Apsolutne vrednosti se razlikuju kod žena, međutim primenjuje se isti princip. Žene sa neanginalnim bolom u grudima imaju niži rizik nego žene sa tipičnim bolom u grudima. Na primer, žena u pedesetim godinama života sa neanginalnim bolom u grudima ima relativno nizak rizik za koronarnu bolest (10%) dok žena istih godina života sa anginalnim bolom ima 8 puta veći rizik.

3.1 Ehokardiografija

Standardni transtorakalni ehokardiografski pregled (dvodimenzionalni-2D i M-mode) je urađen svim ispitanicima u smislu određivanja ejakcione frakcije leve komore (EF) po Simpsonu korišćenjem preseka 2 i 4 šupljine, M mode procena enddiastolnog (EDD) i endsistolnog dijametra (ESD) leve komore, kao i analiza globalne i segmentne pokretljivosti leve komore. (Acuson Sequoia C256; Siemens Medical Solutions USA, Inc, Mountain View, CA)

3.2 Stresehokardiografija

Korišćen je standardni stresehokardiografski test, po modifikovanom Bruce-vom portokolu (Doan AJC , 1966) upotrebom automatizovanog Quinton treadmill sistema za testove fizičkim opterećenjem , a pre testa je uradjena ehokardiografska procena globalne i segmentne pokretljivosti leve komore, kao i neposredno posle testa. (Acuson Sequoia C256; Siemens Medical Solutions USA, Inc, Mountain View, CA)..Za segmentnu analizu kontraktilne funkcije leve komore , analiziran je 16-segmentni model ,prema preporukama američkog udruženja za ehokardiografiju . Ishemija je definisana kao nova ili pogošana abnormalnost pokretljivosti segmenta zida leve komore,tokom stresa . Nije razmatrana pojava prelaska akinezije segmenta u diskineziju segmenta

Test je dijagnostički za ishemiju ukoliko postoje sledeći kriterijumi:

1. Horizontalna ili nishodna ST depresija \geq od 1 mm na 60 msec od " J " tačke
2. Ushodna ST depresija \geq 1,5 mm na 80 msec od " J " tačke
3. Elevacija ST segmenta (sa elevacijom " J " tačke) \geq 1 mm na 60 msec od " J " tačke
4. Globalna ili segmentna jasna hipokinezija nakon opterećenja

Test je suspektan na miokardnu ishemiju ukoliko postoje sledeći kriterijumi:

1. Horizontana ili nishodna ST depresija između 0,5 i 1 mm na 60 msec od " J " tačke
2. Ushodna ST depresija > 0.7 mm i $< 1,5$ mm na 80 msec od " J " tačke
3. Elevacija ST segmenta (sa elevacijom " J " tačke) između 0,5 mm i 1 mm
4. Bolu grudima tokom opterećenja koji imponuje kao anginalni
5. Komorska ektopična aktivnost visokog stepena , naročito pri manjem opterećenju
6. Hipotenzija tokom opterećenja
7. Novonastali S3 pri maksimalnom opterećenju
8. Diskretna globalna ili segmentna hipokinezija ili prelazak hipokinezije u akineziju nakon opterećenja

3.3 Koronarna rezerva protoka

Nakon standardnog ehokardiografskog pregleda uradjena je procena koronarne rezerve protoka za LAD pomoću sonde od 4 MHz.. Budući ,da zbog lošijeg akustičkog prozora , kod većine

ispitanika nije mogla biti uradjena procena koronarne rezerve protoka za Pd-RCA, te ista nije uzimana u statističko i kliničko razmatranje. Za mapping protoka kolor Doplera, nivoi brzina su podešeni na nivo od 16-24 cm/sec. Vizualizacija distalnog segmenta LAD je postignuta pomoću modifikovanog preseka 3 šupljine. Sonda je rotirana suprotno kazaljke na satu i usmerena napred, sve dok se ne ukaže koronarni protok u distalnom segmentu LAD prema mappingu kolor Dopler protoka. Brzina koronarnog protoka je merena pulsним talasom, upotrebom uzorka širine 3-5 mm., kao i usmeravanjem ultrazvučnog snopa direktno na distalni segment LAD, što paralelnije moguće sa protokom, sa stabilnom pozicijom sonde. Procena je vršena u stanju normalnog protoka, kao i stanju maksimalne hiperemije. Najviša dijastolna brzina protoka je merena u bazalnim uslovima i uslovima maksimalne hiperemije, koja je postignuta Adenozinom (0.14 mg/kg/min intravenski, tokom 2 min). Rezultati su procenjeni nakon 3 optimalna merenja brzina protoka u miru i stanju hiperemije.. Apsolutna koronarna rezerva protoka je računana je kao odnos hiperemijske i bazalne maksimalne dijastolne brzine (V_{max}/V_o). Sva merenja su zabeležena na VHS video traci, i ehokardiografski prikazi i klipovi su sačuvani na magnetooptičkom disku za finalnu analizu. Merenja brzina koronarnog protoka su naknadno procenjena preko integrisanog softverskog paketa ultrazvučnog aparata od strane 2 iskusna istraživača.

3.4 Karotidni intima-medija kompleks –IMK

Ispitivanje je vršeno na ultrazvučnom dupleks aparatu marke Toshiba u B modu, sa smanjenjem dubine insonacije do granice od 5 cm radi postizanja uvećanja slike i ručnim merenjem debljine IMK. Korišćena je sonda frekvencije 7,5MHz koj daje najbolju prostornu rezoluciju. U B-modu sonografije IMK kompleks dvostruka je linija koja se vidi na oba zida zajedničke i unutrašnje karotidne arterije kada je arterija longitudinalno prikazuje Dvostruka linija je hiperehogena i jedna od njih se graniči sa lumenom krvnog suda, a druga sa hipoehogenim slojem adventicije. Beleži se debljina tog prvog, hiperehogenog sloja koji se neposredno graniči sa lumenom krvnog suda. Vrednost IMK se beleži na tri različita mesta i rezultat dobija kao prosečna vrednost iz tri zabeležena merenja. Merenje je uvek vršeno na zadnjem zidu, u predelu gde nije bilo aterosklerotskih plakova, tri puta na delu krvnog suda dužine oko 1 cm. Merenje na zajedničkoj karotidnoj arteriji vršeno je na delu suda na oko 1,5–2,5 cm proksimalno od bifurkacije karotidne arterije, Merenje je vršeno obostrano, a rezultati obrađeni kao nezavisni

uzorci, iako veoma često postoje ispitivači koji smatraju da je potrebno određivati IMK samo na jednoj strani.

3.5 Multi –detektorska kompjuterizovana tomografska angiografija i procena skora kalcijuma

Svim pacijentima je nakon strehokardiografskog testa uradjena multislajsna kompjuterizovana tomografska angiografija upotrebom Siemens Somatom Sensation 64-slajsnog skenera, sa određivanjem kalcijumskog skora. Ispitanici su smesteni u ležeći položaj, što olakšava njihov monitoring , kao i eventualnu intravensku primenu beta blokatora ili nitroglicerina. Skenovi su EKG vodjeni i to tokom dijastole i sa zadržavanjem daha tokom nekoliko sekundi da bi se eliminisali artefakti tokom pokreta , a kompjuterski softver kojim je računana površina zahvaćena kalcijumom i gustina kalcifikacija na koronarnim arterijama. Efektivna apsorbovana doza tokom jednog skenta je 10-v 20 mSv, eksponencionalna doza zračenja bila je 0,1 – 0,4 mSv dok samo snimanje traje samo 8-12 sekundi.

Svi ispitanici moraju biti u sinusnom ritmu, dok prisustvo ekstrasistola ili atrijalne fibrilacije remeti tačnost testa. Potrebno je imati i odsustvo

1. Kontraindikacije za eventualnu aplikaciju nitroglicerina (hipotenzija sa sistolnim pritiskom < 100 mmHg, veći stepen aortne stenozе, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, intolerancija nitroglicerina sa glavoboljama, kao i prethodno uzimanje inhibitora fosfodiesteraze 4 kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil)

2. Kontraindikacije za primenu beta blokatora (opstruktivna bolest pluća, bradikardija sa ritmom <50 otkucaja u minuti, II ili III stepen AV bloka).

Računanje kalcijumskog skora se vrši u okviru 3 mm kolimacionog preseka bez injekcije kontrasta.

3.6 Tehnika pregleda

Pacijent je u ležećem položaju sa rukama iznad glave i stopalima ka izvoru rentgenske cevi , koja rotira oko pacijenta , a sa druge strane cevi nalaze se –takodje rotirajući detektori . Zatim se postave torakalne elektrode koje registruju EKG, a kompjuter registruje R-R interval.

Sublingvalna primena nitroglicerina omogućuje koronarnu vazodilataciju i egzaktnu evaluaciju prisustva mesta koronarne kalcifikacije.

Primena beta blokatora služi da smanji frekvencu i poboljša tačnost skena(atenolol 50 mg 1 h pre skeniranja, ili 2,5- 5 mg metoprolol intravenski).

U toku skeniranja potrebno je da ispitanik zadrži dah kako bi se anulirali artefakti zbog pokreta disanja.

Nakon registrovanja EKG –pacijent prolazi kroz helikoidni skener dok detektori sa suprotne strane detektuju signal i pretvaraju ga u električni impuls koji se kompjuterski obrađuje.

Debljina detektovanih preseka iznosi 0,4-0,5 mm što što dozvoljava dobru prostornu rezoluciju sa veličinom polja 180-200 mm kao i veličinu piksela 0,35 x 0,35 mm² (0,12 mm²). Ukoliko se koristi polje 320 mm rezultujuća površina piksela se 0,625 x 0,625 mm² (0,4 mm²)

Vremenska rekonstrukcija dozvoljava analizu tokom sredine dijastole i sredine sistole odnosno analizu koronarnih arterija između R-R intervala.

Kompjuterska tomografija, posebno multi sjajsna (multidetektorska) je pogodna i senzitivna za detekciju koronarnih kalcifikacija i računanje kalcijumskog skora.

Odsustvo kalcijuma na koronarnim arterijama ne odbacuje postojanje aterosklerotskog plaka, uključujući nestabilan plak , međutim odbacuje prisustvo značajne opstruktivne bolesti, dok prisustvo koronarnih kalcifikacija upućuje na prisustvo koronarnog plaka, a što su veće kalcifikacije, veći je i stepen opstruktivne koronarne bolesti. Ukupni broj kalcifikacija korelira najbolje sa Ukupnim brojem aterosklerotskih plakova , ali je stvarna granica plaka uglavnom podcenjena. Visok kalcijumski skor upućuje na srednji do visoki rizik od kardiovaskularnih događaja u sledećih 5 godina.

Odredjivanje kalcijumskog skora zahteva ultra brz skener, ne zahteva primjenu jednog kontrasta, ima visoku rezolutivnu moć, trajanje snimanja je 100 ms, snimanje je rukovodjeno EKG zapisom odnosno R-R intervalom, zadržavanjem disanja , ležećim položajem ispitanika, malom dozom zračenja, kao maksimalnim trajanjem procedure do 10 minuta.

Kalcijumski skor smo izračunavali putem Agatston ove jednačine za ekstenzivnost lezije, koja podrazumeva gustinu kalcifikacija, izraženu u Hounsfield-ovim jedinicama (HU), pomnoženu sa površinom kalcifikacija izraženu u pikselima (1 piksel - 1 mm²). Tako je na primer CT gustina do 130 HU za 1 mm² (1 piksel) odgovara skor 0, skor 1 je od 130- 199 HU, skor 2 od 200- 299, skor 3 od 300-399, i skor 4 preko 400. Tako se Ukupnoni kalcijumski skor dobija zbirom svih skorova pojedinačnih lezija za sve sekvencijalne preseke.

Verovatnoća koronarne bolesti računata je prema modelu Framingham-ske studije korišćenjem godina starosti, pola, kliničke prezentacije, visine krvnog pritiska, Ukupnog holesterola, LDL holesterola, HDL holesterola, prisustva diabetesa, pušenja, odnosno kombinovanjem ovih konvencionalnih faktora rizika za koronarnu bolest i kalcijumskog skora.

Odabranim pacijentima sa visokim vrednostima kalcijumskog skora, pozitivnim strehokardiografskim testom i vrednostima koronarne rezerve protoka za prednju descedentnu koronarnu arteriju ≤ 2 , radjena je i selektivna koronarografija koja je "zlatni standard" za potvrđivanje uzapredovale koronarne bolesti. Koronarna bolest je definisana na osnovu prisustva stenozе sa redukcijom lumena do 50 % na sledećim krvnim sudovima: prednja descedentna koronarna arterija, cirkumfleksna arterija, desna koronarna arterija, kao i glavno stablo leve koronarne arterije ("left main"). U zavisnosti od nalaza bolest je označena kao "jednosudovna, dvosudovna ili trosudovna koronarna bolest".

3.7 Neželjeni kardiovaskularni događaj

U toku minimum jedne godine praćenja pacijenata; ishodi su određeni kod pacijenata na osnovu pregleda na klinici, na osnovu telefonskih razgovora sa pacijentima.

Od neželjenih kardiovaskularnih događaja praćeni su pojava kardiovaskularne smrti, moždanog udara (CVI), nefatalnog infarkta miokarda (IM), novi početak nestabilne angine (AP) i klinički vodjena perkutana koronarna intervencija (PCI) ili koronarna hirurška revaskularizacija miokarda (CABG).

Dijagnoza smrti od kardiovaskularnog uzroka potvrđena je rezultatima ispitivanja postmortem i analizom detaljne u dokumentacije bolnice (otpusna lista).

Infarkt miokarda je definisan tipičnim simptomima, elektrokardiografskim promenama i porastom srčanih enzima, dok je moždani udar bio definisan kao pojava fokalnog ili globalnog neurološkog deficita u trajanju od ≥ 24 h .

Nestabilna angina je dijagnostifikovana na osnovu kliničkih karakteristika akutnog koronarnog sindroma bez dijagnostičkih promena enzima ili potreba za prijemom u bolnicu ili oboje.

Podaci vezani za vreme praćenja pacijenata su analizirani za predviđanje ishoda značajnih štetnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (MACCE).

3.8 Statistička metodologija

U radu su primenjene sledeće statističke metode za obradu i analizu podataka , distribucija frekvencija varijabli koje se prate i analiziraju ,kao i neposredna analiza tabelarnih podataka i analiza na osnovu grafikona.

- Deskriptivna statistika je korišćena da se sumiraju karakteristike analiziranih grupa po osnovnim demografskim, biohemijskih i kliničkim karakteristikama, kao i pojedinačni i udruženi faktori rizika .

Od univarijantnih statističkih metoda korišćeni su:

- Atributivna obeležja/ varijable su upoređene korišćenjem χ^2 testa(sa Fišerovim testom) , test proporcije.
- Kao pokazatelji odnosa medju grupama za statističko opisivanje kod kontinuiranih obeležja korišćene su i analizirane mere varijabiliteta statističkih serija, intervali varijacije, standardna devijacija , koeficijent varijacije, a od mera centralne tendencije analizirane su aritmetička sredina , a kod podataka čija serija odstupa od normalne raspodele zaključivalo se nakon određivanja medijana , adekvatnim testovima .
- Kontinuirano varijable su upoređeni korišćenjem Simple t test, i / ili ANOVA - test-jednofaktorska analizavarijanse- univarijantna analiza ispitivanja uticaja odabranog prediktora na nezavisnu varijablu, ili Kruskal Wallis test (za promenljive kojoj se nisu normalno raspodelili) Studentov Ttest- za parametrijska obeležja (za nezavisne uzorke).

- Spirmanova i Pirsonova korelaciona analiza ispitivanja medjusobnog uticaja odabranih varijabli, odnosa visine Ca skora, rezultata neinvazivnih dijagnostičkih metoda i pojave dijabetesa
- Odd Ratio (OR), relativni rizik (RR), za identifikaciju i kvantifikaciju faktora rizika unakrsnim odnosima-odnosima šansi.

Od multivarijantnih statističkih metoda korišćeni su:

- Multivarijanta regresiona analiza –linearna regresiona analiza , kao i logistička regresiona analiza (za dihotomnu zavisnu varijablu)-izdvajanje prediktora i moć njihovog uticaja .
- Kaplan-Meier kumulativna verovatnoća preživljavanja- za ispitivanje verovatnoće preživljavanja (poredjenje dva ili više događaja i izračunavanje mogućnosti njihovog odigravanja u odredjenom vremenu praćenja, a Log Rank test za izračunavanje razlike u ukupnom preživljavanju između dve grupe u odnosu na pojavu neželjenog događaja ,kao i u odnosu na dijabetes .
- Cox-ova analiza izdvajanje prediktora i moć njihovog uticaja na pojavu neželjenog događaja u vremenu praćenja
- R.O.C. kriva – određivanje senzitivnosti i specifičnosti, kao i analiza uticaja prediktora i moć njihovog uticaja na zavisnu varijablu. su konstruisani da se odredi, cut - off vrednosti Ca Skora, CFR kao i Framingham skora, stopa 10-godišnjeg rizika za KVO (oblast ispod krive , 95% CI) i da se identifikuje prognostički uticaj Ca skora , CFR na pojavu: DM , neželjeni događaj , ili DM i neželjeni događaj.

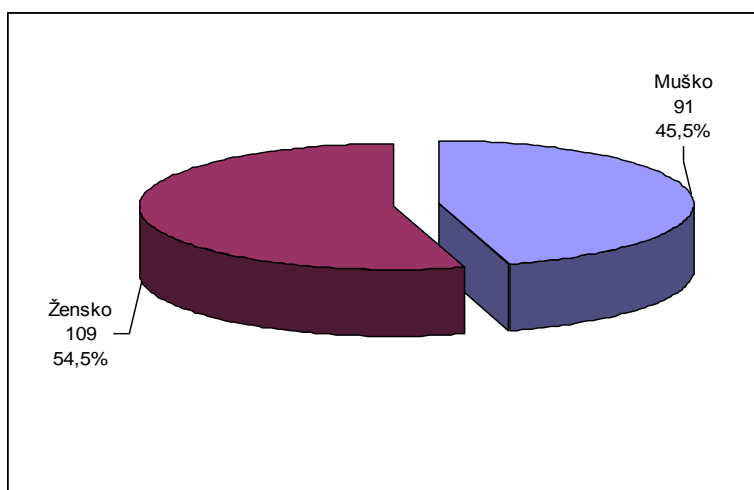
P vrednosti < 0.05 su prihvaćene kao značajne . Statistička obrada i analiza urađena je u SPSS-u ver. 22.0(SPSS , Inc, Chicago, IL).

4 REZULTATI

4.1 Karakteristike ispitanika u odnosu na pojavu DM

4.1.1 Demografske karakteristike , pojava HTA ,hereditet ,navika pušenja kao faktor rizika u odnosu na pojavu DM

U sklopu istraživanja, u koje je bilo uključeno 200 ispitanika, 91(45,5%) muškarac, prosečne starosti 58,15±12,56 godina, kao i 109 žena (54,5%), prosečne starosti 57,35±11,25 godina, na Klinici za kardiologiju KCS i Klinici za radiologiju KCS u periodu od 2012 do 2013 godine (Grafikon 1.). Nije dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika polu DM, $\chi^2=1,620, p=0,203$.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu

Bilo je 99(49,5%) ispitanika bez DM, a 101 (50,5%) ispitanik je imao DM. Nije dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema pojavi DM, $\chi^2=0,020, p=0,888$.

Prosečna starost ispitanika iznosila je 57,7±11,84 godine, najmladji ispitanik imao je 23 godine, dok je najstariji ispitanik imao 80 godina. Ispitanicima je određen BMI a u odnosu na visinu BMI niži od 25 i BMI 25 i više podeljeni su u grupe normalno uhranjenih i gojaznih.

Prosečan BMI ispitanika iznosilo je 27,39 ± 4,73, najniža vrednost BMI bila je 17 ,dok je najviši BMI iznosio 51,83. Prosečan BMI muškaraca iznosilo je 27,1 ± 3,98, a kod žena je BMI bio 27,63 ± 5,28. Ispitanicima sa BMI do 25 su normalno uhranjeni a njih je bilo 72(36%) dok je gojaznih ispitanika sa BMI preko 25 bilo 128(64%). Dokazana je statistički značajna razlika u

zastupljenosti ispitanika prema uhranjenosti, značajno su zastupljeniji gojazni ispitanici, $\chi^2=15,680$, $p<0,0001$.

U tabeli 2 prikazana je distribucija ispitanika prema polu i stepenu uhranjenosti u odnosu na pojavu DM.

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema polu i prema stepenu uhranjenosti u odnosu na pojavu DM

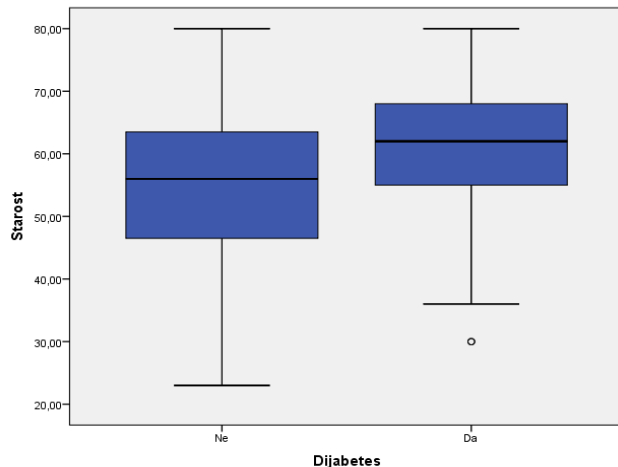
		Bez DM (n=99)		Sa DM (n=101)		Ukupno	%	χ^2 , sign
		Broj	%	Broj	%			
Pol	Muško	42	42,4%	49	48,5%	91	45,5%	0,387/ns
	Žensko	57	57,6%	52	51,5%	109	54,5%	
Starost prosek-ukupno 57,7±11,84 godina Starost prosek-Muško 58,15±12,56 godina Starost prosek-Žensko 57,35±11,25 godina								
Gojaznost	Normalno uhranjeni	52	52,5%	20	19,8%	72	36,0%	23,236 0,000***
	Gojazni	47	47,5%	81	80,2%	128	64,0%	
BMI prosek-ukupno 27,39 ± 4,73 BMI /muško prosek 27,1 ± 3,98 BMI /žensko prosek 27,63 ± 5,28 p=ns BMI -Normalno uhranjeni 22,87±1,53 BMI -Gojazni 29,93±3,95, p<0,0001 Prosečna starost kod normalno uhranjenih 54,21±13,45 godina Prosečna starost kod gojaznih 59,69±10,38 godina, p<0,002								

U tabeli 2 su prikazane prosečne vrednosti BMI u odnosu na pol, stepen uhranjenosti, kao i prosečna starost u odnosu na gojaznost. Prosečan BMI nije značajno različit u odnosu na pol. Od ukupno 200 ispitanika u grupi bez DM bilo je 42 (42,4%) muškaraca i 57 žena (57,6%), dok je u grupi ispitanika sa dijabetesom bilo 49 (48,5%) muškaraca i 52 žena (51,5%). Medju grupama nije bilo značajnije razlike medju ispitanicima u odnosu na pol.

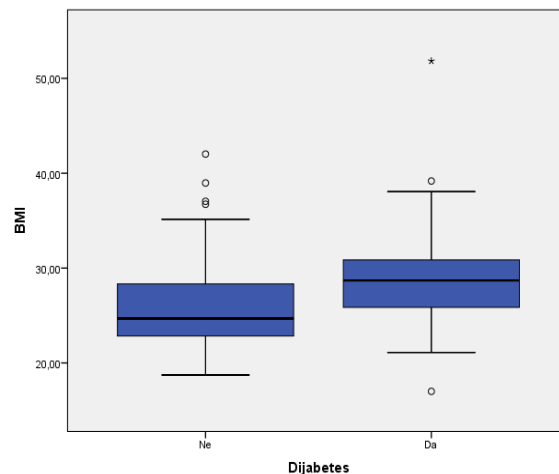
Prosečna starost ispitanika u grupi bez DM iznosila je 55,04±12,81godine, dok je u grupi sa DM starost iznosila 60,34±10,21godine.

Dokazana je statistički značajna razlika u starosti ispitanika prema grupama formiranim u odnosu na osnovnu bolest-DM, značajno su stariji ispitanici sa DM, $F=10,475$, $p<0,001$. (Grafikon 2)

Medju grupama je dokazana statistički značajna razlika medju ispitanicima u odnosu na stepen uhranjenosti, značajno je više gojaznih u grupi sa DM ($p<0,0001$). (Grafikon 3)



Grafikon 2. Prosečne vrednosti starosti prema grupama



Grafikon 3. Prosečne vrednosti BMI prema grupama

Prosečan BMI ispitanika u grupi bez DM iznosilo je $26,01 \pm 4,39$, a prosečan BMI ispitanika u grupi sa DM iznosilo je $28,74 \pm 4,68$. (Grafikon 3)

Dokazana je statistički značajna razlika u prosečnom BMI ispitanika prema grupama formiranim u odnosu na osnovnu bolest-DM , značajno su gojazniji ispitanici sa DM, $F=18,071$, $p<0,0001$.

4.1.2 Pojava faktora rizika u ukupnom uzorku

U ukupnom analiziranom uzorku je bilo 58 (29,3%) ispitanika bez HTA, a 140 (70,7%) ispitanika je imao HTA, što ukazuje na značajno više ispitanika sa hipertenzijom, $\chi^2=33,960$, $p<0,0001$.

Takođe, 64 (32,3%) ispitanika je bilo bez terapije hipertenzije, monoterapiju je primalo 45 (22,7%) ispitanika, dvostruku terapiju je primalo 61 (30,8%) ispitanika, trostruku terapiju je primalo 28 (14,1%) ispitanika. Ovi podaci ukazuju da je značajno manje ispitanika sa trostrukom terapijom za hipertenziju, $\chi^2=16,667$, $p<0,001$.

Hipertenziju nije regulisalo 42 (21,2%) ispitanika, a 156 (78,8%) ispitanika je regulisalo hipertenziju što ukazuje na značajno više ispitanika sa regulisanom hipertenzijom, $\chi^2=65,636$, $p<0,0001$.

Pokazano je i da je bilo značajno je više ispitanika sa pozitivnim nasledjem, $\chi^2=24,500$, $p<0,0001$ obzirom da je 65 (32,5%) ispitanika bilo bez herediteta, a 135 (67,5%) ispitanika je imalo pozitivno nasledje.

Dokazana je i statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema rizikofaktoru pušenje, jer je bilo značajno više ispitanika nepušača, $\chi^2=55,510$, $p<0,0001$.

4.1.3 Pojava faktora rizika u odnosu na DM

U grupi bez DM bilo je 43 (44,3%) bez HTA, kao i 54 (55,7%) sa HTA, dok je u grupi ispitanika sa dijabetesom bilo 15 (14,9%) bez HTA, kao i 86 (85,1%) sa HTA. Značajno je više ispitanika sa HTA je u grupi sa DM ($p<0,0001$). (Tabela 3)

U grupi bez DM bilo je 46 (47,4%) bez terapije, sa monoterapijom je bilo 22 (22,7%), sa dvostrukom terapijom bilo je 20 (20,6%) ispitanika, a sa trostrukom terapijom u grupi bez DM bilo je 9 (9,3%) ispitanika. U grupi sa DM bilo je 18 (17,8%) bez terapije, sa monoterapijom je bilo 23 (22,8%), sa dvostrukom terapijom bilo je 41 (40,6%) ispitanika a sa trostrukom terapijom u grupi sa DM bilo je 19 (18,8%) ispitanika. Značajno je više ispitanika sa dvostrukom i trostrukom terapijom hipertenzije je u grupi sa DM ($p<0,0001$). (Tabela 3)

Tabela 3. Distribucija ispitanika prema hipertenziji, navici pušenja i nasledju u odnosu na pojavu DM

	Bez DM N=97		Sa DM N=101		Ukupno N=198	%	χ^2 , †KW, F, sign
	Broj	%	Broj	%			
HTA	54	55,70%	86	85,10%	140	70,70%	0,0001***
Sistolni KP	125,91±11,28		130,10±11,27		128,03±11,44		0,009**
Dijastolni KP	79,85±8,76		82,69±8,69		81,29±8,82		†0,005**
	Terapija hipertenzije						
Bez Th	46	47,40%	18	17,80%	64	32,30%	0,0001***
Monoterapija	22	22,70%	23	22,80%	45	22,70%	
Dvostruka	20	20,60%	41	40,60%	61	30,80%	
Trostruka	9	9,30%	19	18,80%	28	14,10%	
Neregulisana HTA	16	16,50%	26	25,70%	42	21,20%	0,112/ns
	Bez DM N=99		Sa DM N=101		Ukupno N=198	%	χ^2 , sign
	Broj	%	Broj	%			
Hereditet	65	65,70%	70	69,30%	135	67,50%	0,582/ns
Pušač, bivši pušač	44	44,40%	40	39,60%	84	42,00%	0,261/ns

U grupi bez DM bilo je 16 (16,5%) sa neregulisanom hipertenzijom, kao i 81 (83,5%) sa regulisanom hipertenzijom, dok je u grupi ispitanika sa dijabetesom bilo 26 (25,7%) sa neregulisanom hipertenzijom, kao i 75 (74,3%) sa regulisanom hipertenzijom. Medju grupama

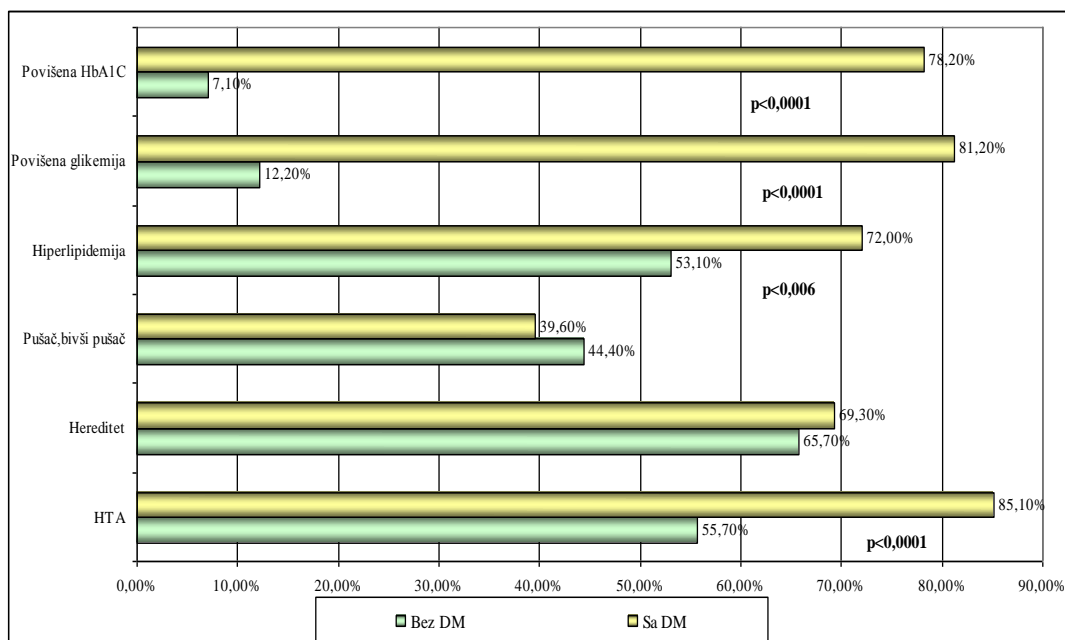
nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na regulisanu hipertenziju, iako je nešto više ispitanika sa neregulisanom HTA je u grupi sa DM ($p=0,112$). (Tabela 3)

U grupi bez DM bilo je 34 (34,3%) bez nasledja, kao i 65 (65,7%) sa nasledjem, dok je u grupi ispitanika sa dijabetesom bilo 31(30,7%) bez nasledja, kao i 70 (69,3%) sa nasledjem. Medju grupama nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na nasledni faktor, iako je nešto više ispitanika sa pozitivnim hereditetom je u grupi sa DM ($p=0,582$). (Tabela 3)

Medju grupama nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na pušenje ($p=0,261$). (Tabela 3)

4.1.4 Biohemijske karakteristike- Lipidni status i glikoregulacija i terapija u odnosu na DM

Analizom lipidnog statusa dobijeni su sledeći rezultati, bilo je 74 (37,4%) ispitanika bez hiperlipidemije, a 124 (62,6%) ispitanik je imao hiperlipidemiju. Značajno je više ispitanika sa dijabetesom sa hiperlipidemijom, $\chi^2=12,626$, $p<0,0001$. Statistički je značajno više ispitanika bez terapije hiperlipidemije, $\chi^2=33,305$, $p<0,0001$. Nije dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema regulisanoj hiperlipidemiji, $\chi^2=0,127$, $p=0,722$.(Grafikon 4)



Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema faktorima rizika u odnosu na pojavu DM

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema biohemijskim merenjima i karakteristikama lipidnog statusa u odnosu na pojavu DM

	Bez DM N=99		Sa DM N=101		Ukupno	%	χ^2 , sign
	Broj	%	Broj	%			
Lipidni status							
Hiperlipidemija (N=98)	52	53,10%	72	72,00%	124	62,60%	0,006**
Th.hiperlipidemije (N=97)	15	15,50%	43	43,00%	58	29,40%	0,0001***
Neregulisana hiperlipidemija (N=97)	52	53,60%	44	44,00%	96	48,70%	0,177/ns
Holesterol (mmol/l)	5,54±0,93		5,36±0,91		5,45±0,92		0,160/ns
LDL (mmol/l)	3,40±0,87		3,26±0,81		3,33±0,84		0,253/ns
HDL (mmol/l)	1,38±0,33		1,19±0,26		1,28±0,31		0,0001***
Trigliceridi (mmol/l)	1,52±0,80		2,10±1,12		1,82±1,02		0,0001***
Glikoregulacija							
Povišena glikemija (N=98)	12	12,20%	82	81,20%	94	47,20%	0,0001***
Glikemija (mmol/l)	5,37±0,74		8,31±2,76		6,86±2,51		0,0001***
Povišena HbA1C (N=99)	7	7,10%	79	78,20%	86	43,00%	0,0001***
HbA1C (%)	5,51 ±0,81		7,13± 1,32		6,33±1,36		0,0001***
Nema th	98	99,00%	10	9,90%	107	53,80%	0,0001***
Oralna (N=98)	1	1,00%	65	64,40%	66	33,20%	
Insulinska th (N=98)	0	0,00%	26	25,70%	26	13,10%	

U uzorku pacijenata sa DM, 107 (53,8%) ispitanika je bilo bez terapije, oralnu terapiju je primalo 66 (33,2%) ispitanika, a insulin je primalo 26 (13,1%) ispitanika. Dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema terapiji DM, značajno je manje ispitanika sa terapijom insulinom, $\chi^2=49,457$, $p<0,0001$. (Tabela4)

Takođe, u grupi pacijenata sa DM je bilo značajno više ispitanika sa hiperlipidemijom u grupi sa DM ($p<0,006$). Među grupama nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na terapiju hiperlipidemije, nešto je više ispitanika sa regulisanom hiperlipidemijom je u grupi sa DM ($p=0,177$). (Tabela 4)

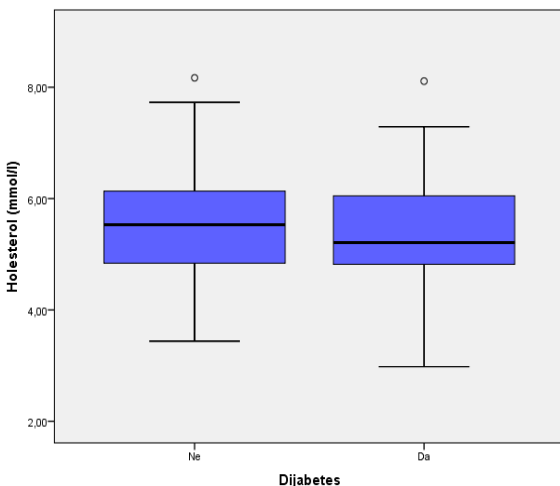
Medju grupama je dokazana statistički značajna razlika u odnosu na visinu HbA1C, značajno više ispitanika sa povišenom HbA1C je u grupi sa DM ($p<0,0001$). (Tabela 4)

4.1.5 Biohemijske karakteristike- prosečna vrednost glikemije i parametara lipidnog statusa u odnosu na pojavu DM

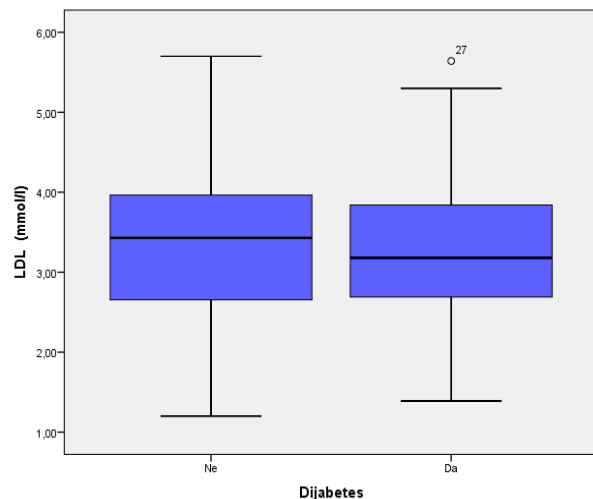
Prosečna visina glikemije kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $5,37 \pm 0,74$ mmol/l, a prosečna visina glikemije kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $8,31 \pm 2,76$ mmol/l, a visina HbA1C kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $5,51 \pm 0,81\%$, a prosečna visina HbA1C kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $7,13 \pm 1,32\%$, značajno je viša glikemija, $F=103,492$, $p<0,0001$, kao i HbA1C u ispitanika sa DM, $F=107,903$, $p<0,0001$. (Tabela 4)

Prosečna visina holesterola kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $5,54 \pm 0,93$ mmol/l, a prosečna visina holesterola kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $5,36 \pm 0,91$ mmol/l, bez značajnije razlike među grupama, $F=1,988$, $p=0,160$. (Grafikon 5) Nije dokazana statistički značajna razlika u visini LDL holesterola prema grupama $F=1,314$, $p=0,253$, (bez DM - $3,40 \pm 0,87$ mmol/l, vs sa DM - $3,26 \pm 0,81$ mmol/l). (Grafikon 6) Prosečna visina HDL holesterola kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $1,38 \pm 0,33$ mmol/l, a prosečna visina HDL holesterola kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $1,19 \pm 0,26$ mmol/l. Značajno je niža vrednost HDL holesterola u ispitanika sa DM, $F=21,011$, $p<0,0001$. (Grafikon 7)

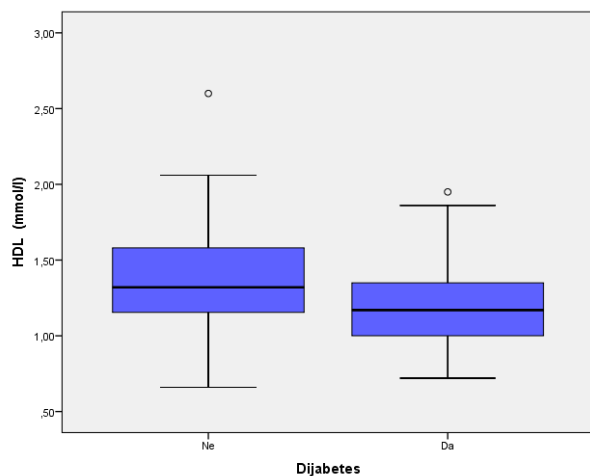
Prosečna visina triglicerida kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $1,52 \pm 0,80$ mmol/l, a prosečna visina triglicerida kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $2,10 \pm 1,12$ mmol/l. Značajno je viša triglicerida u ispitanika sa DM, $F=17,601$, $p<0,0001$. (Grafikon 8)



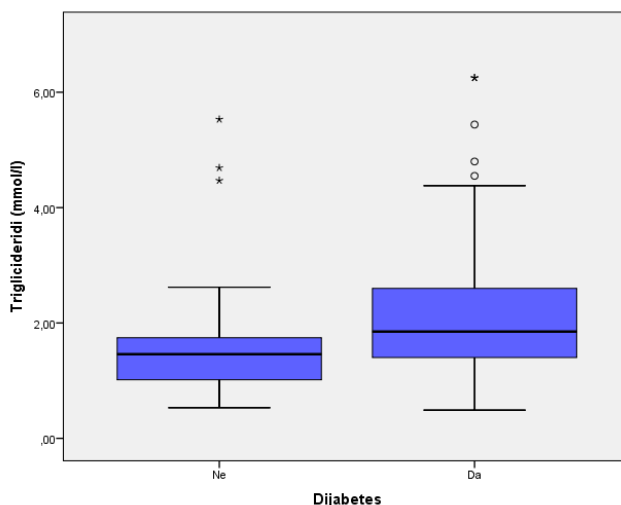
Grafikon 5. Prosečna visina holesterola u odnosu na dijabetes



Grafikon 6. Prosečna visina LDL holesterola u odnosu na dijabetes



Grafikon 7. Prosečna visina HDLholesterola u odnosu na dijabetes



Grafikon 8. Prosečna visina triglicerida u odnosu na dijabetes

4.1.6 Biohemijske karakteristike- mikroalbuminurija i parametri inflamacije u odnosu na pojavu DM

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema prisustvu mikroalbuminurije i parametrima inflamacije u odnosu na pojavu DM

	Bez DM N=99		Sa DM N=101		Ukupno	%	χ^2 , sign
	Broj	%	Broj	%			
Mikroalbuminurija	0	0,00%	26	25,70%	26	13,00%	0,0001***
Povišen CRP	22	22,20%	33	32,70%	55	27,50%	0,098/ns
CRP	2,13 ±1,71		2,89±3,47		2,51±2,77		0,052/ns
Povišen fibrinogen	45	45,50%	49	48,50%	94	47,00%	0,665/ns
Fibrinogen	3,63±1,04		3,58±1,05		3,61±1,05		0,734/ns

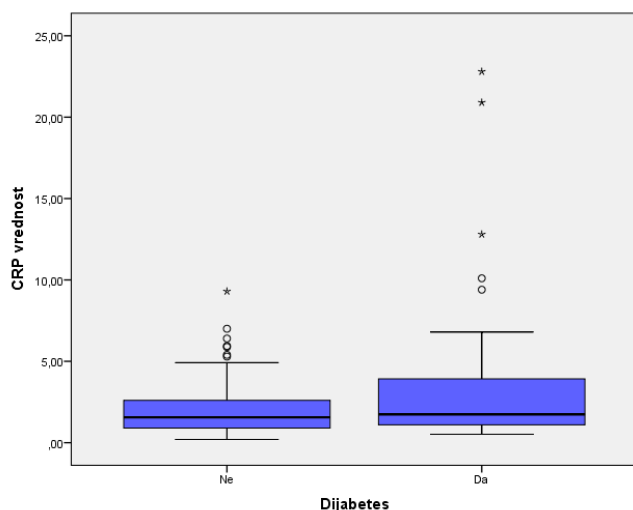
U ukupnom uzorku, 174 (87%) ispitanika je bilo bez mikroalbuminurije, kao i 26(13%) ispitanika sa mikroalbumin-urijom, što ukazuje da je značajno manje ispitanika sa mikroalbuminurijom, $\chi^2=109,52$, $p<0,0001$. (Tabela 5)

Takođe je u ukupnom uzorku, bilo 145(72%) ispitanika sa normalnim CRP-am, kao i 55 (28%) ispitanika sa povišenim CRP-om, značajno je manje ispitanika sa povišenim CRP-om, $\chi^2=40,50$, $p<0,0001$. (Tabela 5)

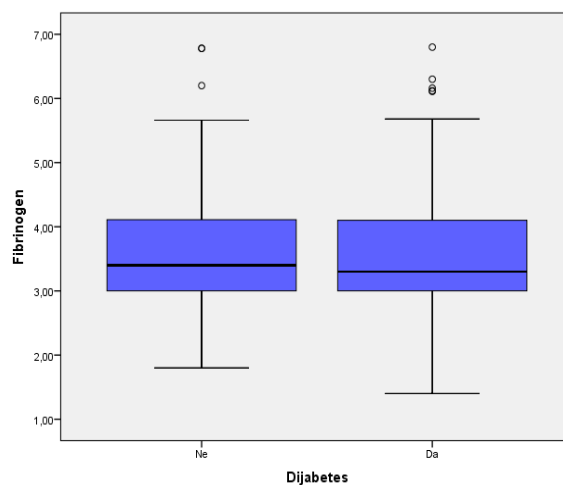
Između ispitanika sa normalnim fibrinogenom (106 ispitanika, 53%) i ispitanika sa povišenim fibrinogenom (94 ispitanika, 47%) nije bilo značajnije razlike, $\chi^2=0,720$, $p=0,396$. (Tabela 5)

U grupi bez DM bilo je 99 (100%) bez mikroalbuminurije. U grupi ispitanika sa dijabetesom bilo je 75 (74,3%) bez mikroalbuminurije, a 26(25,7%) sa mikroalbuminurijom, značajno više ispitanika sa mikroalbuminurijom je u grupi sa DM ($p<0,0001$). (Tabela 5)

Medju grupama nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na visinu CRP-a, nešto je više ispitanika sa povišenim CRP je u grupi sa DM ($p=ns$). Medju grupama nije dokazana statistički značajna razlika u odnosu na visinu fibrinogena, nešto je više ispitanika sa povišenim fibrinogenom je u grupi sa DM ($p=ns$). (Tabela 5)



Grafikon 9. Prosečne vrednosti CRP ukupno i u odnosu na pojavu DM



Grafikon 10. Prosečne vrednosti fibrinogena ukupno i u odnosu na pojavu DM

Prosečna visina CRP-a kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $2,13 \pm 1,71$, a prosečna visina CRP-a kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $2,89 \pm 3,47$, čime nije pokazana značajnija razlika u odnosu na dijabetes, $F=3,828$, $p=0,052$. (Grafikon 9)

Prosečna visina fibrinogena kod ispitanika u grupi bez DM iznosila je $3,63 \pm 1,04$, a prosečna visina fibrinogena kod ispitanika u grupi sa DM iznosila je $3,58 \pm 1,05$, čime nije pokazana značajnija razlika u odnosu na dijabetes, $F=0,116$, $p=0,734$. (Grafikon 10)

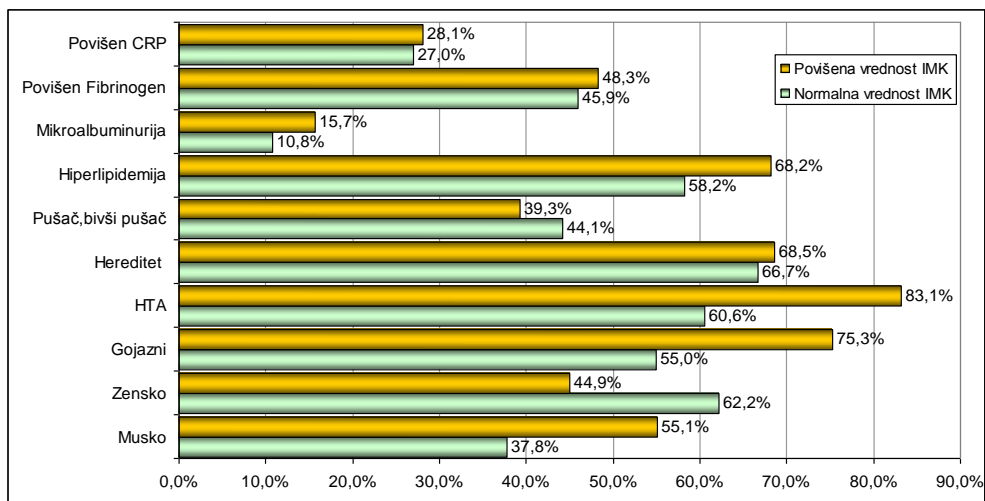
4.2 Intima - medija kompleks

Rezultat pregleda vaskularnim **kolor dupleks ehosonografskim pregledom** na nivou **zajedničke i unutrašnje karotidne arterije** - intima /medija kompleks prikaz u odnosu na normalne vrednosti je imalo 111(55,5%) ,dok je povišene vrednosti imalo 89(44,5%) analiziranih. Više ispitanika ima normalne rezultate IMK, bez statističke značajnosti, $\chi^2=2,420$, $p=0,120$. Analizom dobijenih rezultata IMK u odnosu na pol , rizikofaktore , faktore inflamacije , prisustvo mikroalbuminurije, dobijeni su sledeći rezultati (tabela 6,grafikon 11):

Tabela 6.Distribucima prema rezultatu intima /medija kompleks po polu i prema RF i parametrima inflamacije

Intima medija kompleks	Normalna vrednost(n=111)		Povišena vrednost (n=89)		Ukupan broj	%	x2, F test sign
	Broj	%	Broj	%			
	x2±SD		x2±SD		x2±SD		p
Intima medija kompleks	0,815±0,788		1,57±0,40		1,15±0,47		0,0001***
Muško	42	37,84%	49	55,06%	91	45,50%	0,015**
Žensko	69	62,16%	40	44,94%	109	54,50%	
Gojazni	61	54,95%	67	75,28%	128	64,00%	0,003**
HTA (n=198)	66	60,55%	74	83,15%	140	70,71%	0,001**
Hereditet	74	66,67%	61	68,54%	135	67,50%	0,779/ ns
Pušač,bivši pušač	49	44,14%	35	39,33%	84	42,00%	0,493/ ns
Hiperlipidemija	64	58,18%	60	68,18%	124	62,63%	0,148/ ns
Mikroalbuminurija	12	10,81%	14	15,73%	26	13,00%	0,304/ ns
Povišen Fibrinogen	51	45,95%	43	48,31%	94	47,00%	0,739/ ns
Povišen CRP	30	27,03%	25	28,09%	55	27,50%	0,867/ns

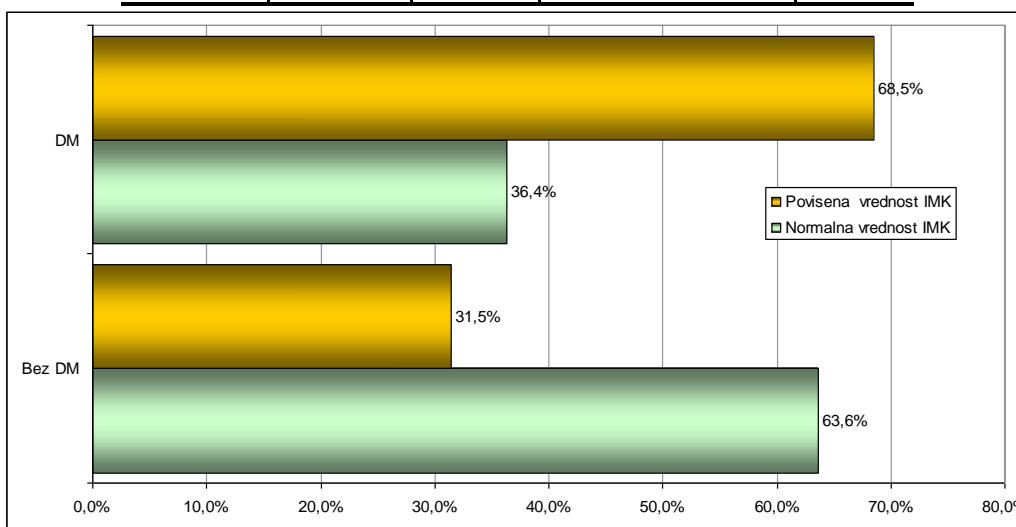
1. da povišene vrednosti IMK imaju značajno češće muškarci u odnosu na žene (55,1% vs 44,5%), $p<0,015$, takodje
2. značajno češće povišene vrednosti IMK imaju gojazni u odnosu na normalno uhranjene (75,2% vs 24,8%), $p<0,003$,
3. značajno češće povišene vrednosti IMK imaju ispitanici sa HTA u odnosu na ispitanike bez hipertenzije (83,2% vs 16,8%), $p<0,001$,
4. nasledni faktor, navika pušenja, prisustvo hiperlipidemije, kao i mikroalbuminurija, povišeni inflamatorni faktori CRP i fibrinogen nisu značajno frekventniji u odnosu na poviše vrednosti dobijene vaskularnim kolor dupleks ehosonografskim pregledom za Intima medija kompleks.



Grafikon 11. Distribucija u odnosu na rezultat- intima /medija kompleks i prisutne faktore rizika

Tabela 7. Distribucija u odnosu na rezultat- intima /medija kompleks i pojavu dijabetesa

IMK	Grupe	Broj	Prosek±SD	sign.
	Povišen nalaz /non DM 28 (31,4%)			0,0001
Normalna	Bez DM	71	0,804±0,081	ns
	DM	40	0,835±0,073	
	Ukupno	111	0,82±0,08	
Povišena	Bez DM	28	1,507±0,405	ns
	DM	61	1,587±0,400	
	Ukupno	99	1,65±0,34	



Grafikon 12. Intima medija kompleks – ucestalost u % u odnosu na pojavu DM

Dokazano je da značajno češće povišene vrednosti IMK imaju sa dijabetesom. i u odnosu na ispitanike bez dijabetesa (68,5% vs 31,4%), $p < 0,0001$ (tabela 7, grafikon 12).

4.3 Eho –ejakciona frakcija leve komore u odnosu na pojavu dijabetesa

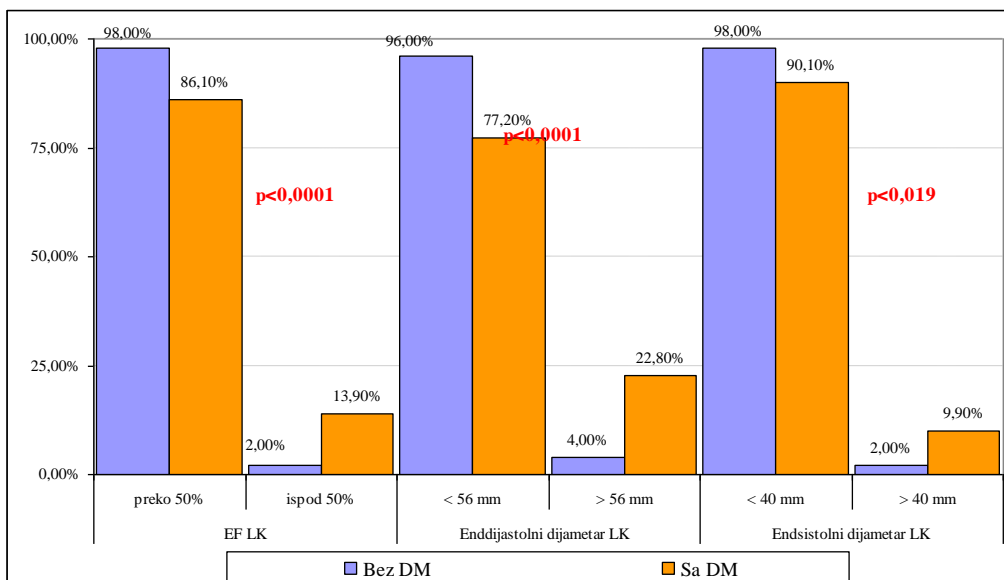
Analizom u odnosu na ehokardiografske parametre i kinetiku LK dobijeni su rezultati koji su prikazani u daljem tekstu i tabeli 8.

Prosečna EF LK u iznosila je $62,07 \pm 5,41\%$ kod pacijenata bez dijabetesa, a kod pacijenata sa dijabetesom je iznosila $58,83 \pm 6,81\%$, i bila je statistički značajno niža, $F=13,827, p<0,001$. (Grafikon 14) .

Prosečna vrednost enddijastolnog dijametra LK iznosila je $51,77 \pm 2,29$ mm kod pacijenata bez dijabetesa, a kod pacijenata sa dijabetesom je iznosila $53,13 \pm 3,37$ mm, te je statistički značajno viša, $F=11,11, p<0,001$ (Grafikon 15), a prosečna vrednost endsistolnog dijametra LK iznosila je $32,23 \pm 2,98$ mm kod pacijenata bez dijabetesa, a kod pacijenata sa dijabetesom je iznosila $32,64 \pm 3,66$ mm, nije statistički značajno različita u odnosu na osnovnu bolest, $F=0,757, p=0,385$. (Grafikon 16).

Tabela 8. Distribucija ispitanika prema ejakcionoj frakciji LK, diajmetrima LK i kinetici LK ,prosečne EF,EDD i EDS LK vrednosti prema pojavi DM

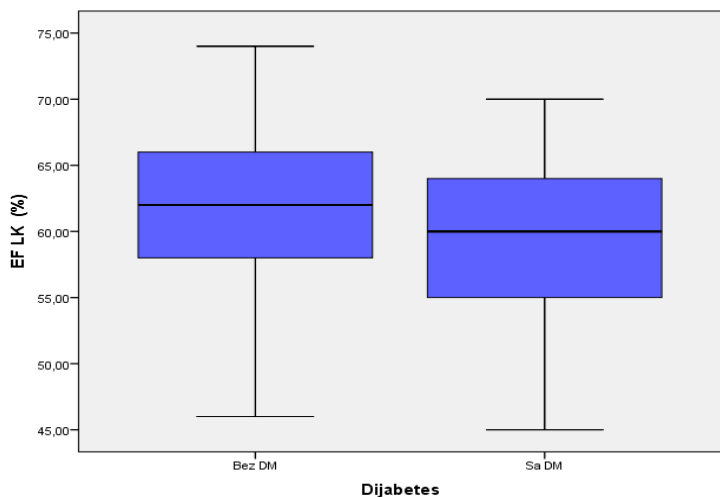
		Bez DM (n=99)		Sa DM (n=101)		Ukupno	%	χ^2 , ANOVA sign
		Broj	%	Broj	%			
Prosečna vrednost		$x \pm SD$		$x \pm SD$		$x \pm SD$		
Ejakciona frakcija LK ($x \pm SD$)		$62,07 \pm 5,41$		$58,83 \pm 6,81$		$60,44 \pm 6,35$		$p<0,001^{**}$
EF LK	preko 50%	97	98,0%	87	86,1%	184	92,0%	$p<0,002^{**}$
	ispod 50%	2	2,0%	14	13,9%	16	8,0%	
Enddijastolni dijametar LK		$51,77 \pm 2,29$		$53,13 \pm 3,37$		$52,46 \pm 2,96$		$p<0,001^{**}$
Enddijastolni dijametar LK	< 56 mm	95	96,0%	78	77,2%	173	86,5%	$p<0,0001^{***}$
	> 56 mm	4	4,0%	23	22,8%	27	13,5%	
Endsistolni dijametar LK		$32,23 \pm 2,98$		$32,64 \pm 3,66$		$32,44 \pm 3,34$		$p=0,385/ns$
Endsistolni dijametar LK	< 40 mm	97	98,0%	91	90,1%	188	94,0%	$p<0,019^*$
	> 40 mm	2	2,0%	10	9,9%	12	6,0%	
Kinetika leve komore	normokinezija	97	98,0%	84	83,2%	181	90,5%	$p<0,003^{**}$
	difuzna hipokinezija	1	1,0%	8	7,9%	9	4,5%	
	segmentna hipokinezija	0	0,0%	5	5,0%	5	2,5%	
	segmentna akinezija	1	1,0%	0	0,0%	1	0,5%	
	segmentna diskinezija	0	0,0%	4	4,0%	4	2,0%	



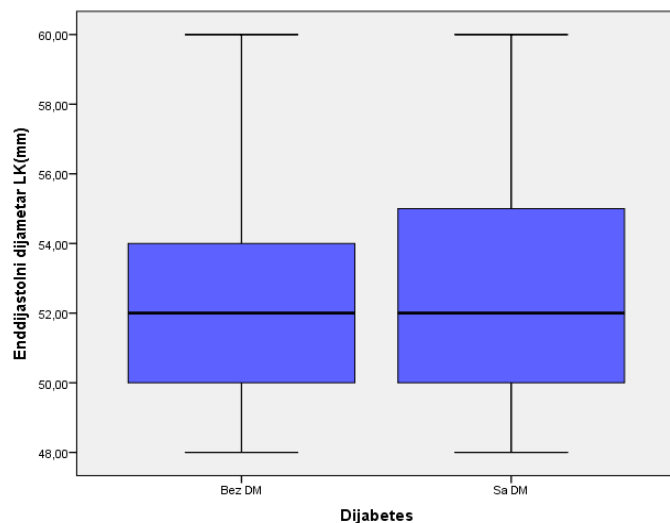
Grafikon 13. Distribucija ispitanika prema ejakcionoj frakciji LK, dijajmetrima LK prema pojavi DM

Uočava se da je statistički značajno veća učestalost ispitanika sa EF LK nižom od 50% kod pacijenata sa dijabetesom (13,9% vs 2,0%) , $\chi^2=9,524$, $p<0,002$ kao i učestalost ispitanika sa enddijastolnim dijametrom LK > 56 mm kod pacijenata sa dijabetesom (22,8% vs 4,0%) , $\chi^2=15,022$, $p<0,0001$ (grafikon 13).

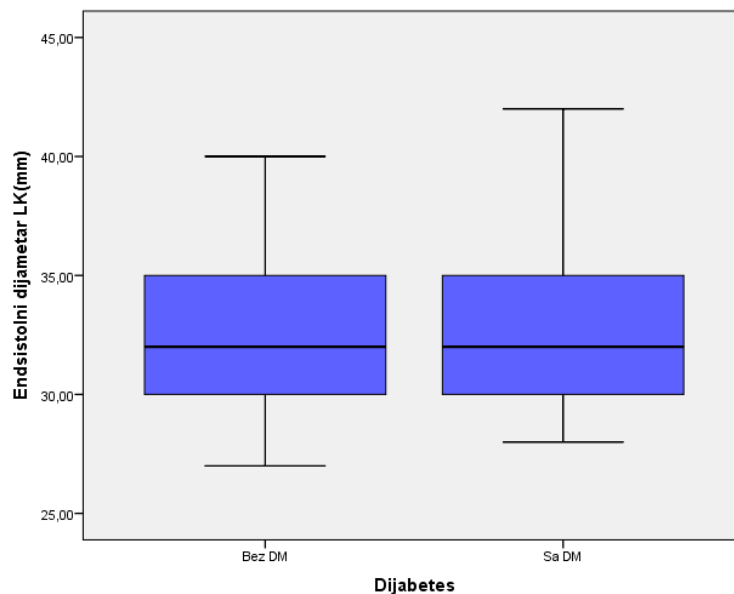
Takođe je statistički značajno veća učestalost ispitanika sa endsistolnim dijametrom LK > 40 mm medju pacijentima sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa (10% vs 2,0%) , $\chi^2=5,505$, $p<0,019$). (Tabela 8)



Grafikon 14. Prosečna vrednost ejakcione frakcije u odnosu na dijabetes



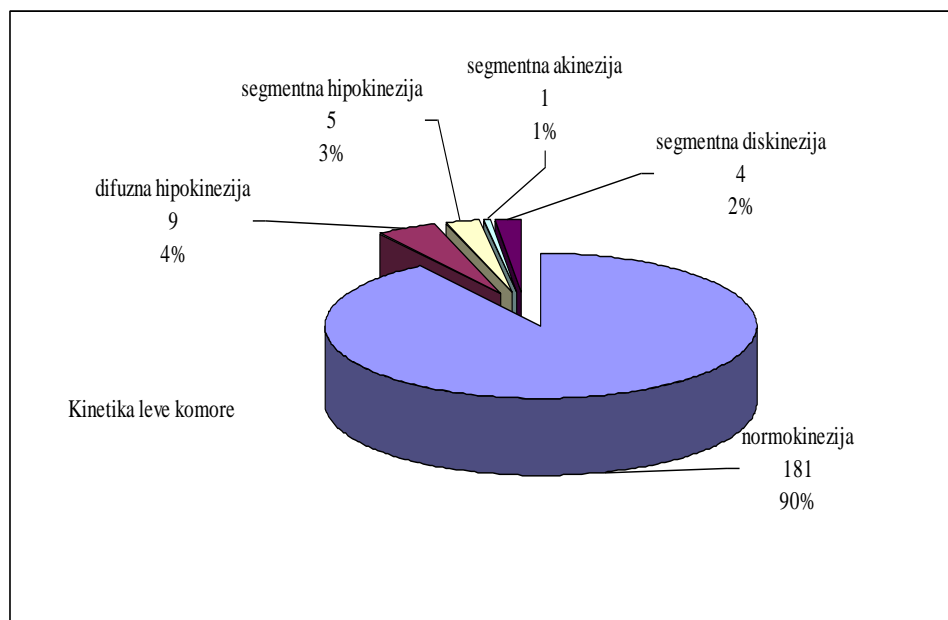
Grafikon 15. Prosečna vrednost enddijastolnog dijametra LK u odnosu na dijabetes



Grafikon 16. Prosečna vrednost endsistolnog dijametara LK u odnosu na dijabetes

Analizom rezultata kinetike leve komore prema pojavi DM kod ispitanika dokazano je:

- ima 98% ispitanika sa normokinezom medju ispitanicima bez dijabetesa, a 83,2% medju pacijentima sa dijabetesom.
- 1% ispitanika sa difuznom hipokinezijom medju ispitanicima bez dijabetesa, a 7,9% medju pacijentima sa dijabetesom, nema ispitanika sa segmentnom hipokinezijom medju ispitanicima bez dijabetesa, dok je 5% (Grafikon 17)



Grafikon 17. Distribucija ispitanika prema kinetici leve komore

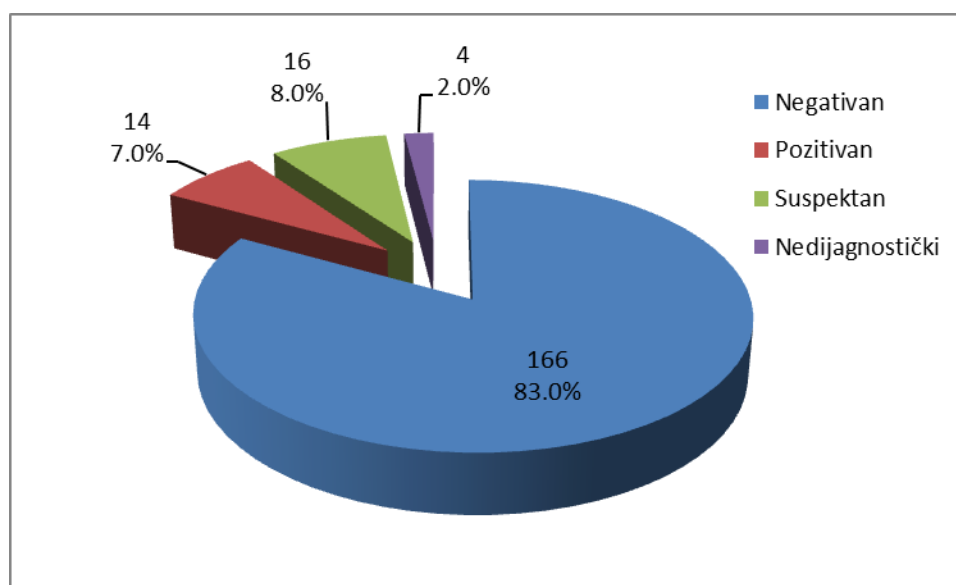
- ispitanika sa segmentnom hipokinezijom medju pacijentima sa dijabetesom.
- 1% ispitanika sa segmentnom akinezom medju ispitanicima bez dijabetesa, a nema ispitanika sa segmentnom akinezom medju pacijentima sa dijabetesom.
- nema ispitanika sa segmentnom diskinezom medju ispitanicima bez dijabetesa, dok je 4% ispitanika sa segmentnom diskinezom akinezom pacijentima sa dijabetesom.

Analiza kinetike leve komore dokazala je da je statistički značajno najviše ispitanika sa normokinezom, $p < 0,001$ (Grafikon 17)

4.4 Stres eho test

Analizom rezultata stres-ehokardigrafskog testa utvrđeno je da je od 200 ispitanika 166 (83%) imalo negativan test, 14(7%) je imalo pozitivan test, suspektan nalaz imalo je 16(8%) Suspekti nalaz je prikazan u grupi pozitivnih rezultata testa.

Nedijagnostički stres-ehokardigrafski test imalo je 4 (2%) ispitanika, odnosno statistički značajno manje , a oni su izostavljeni iz dalje analize, $p < 0,0001$. (Grafikon 18).



Grafikon 18. Distribucija ukupnog broja ispitanika i rezultat stres-eho testa

4.4.1 Rezultat stres eho testa u odnosu na pojavu dijabetesa i framigamskih faktora rizika za koronarnu bolest

Tabela 9. Distribucija u odnosu na rezultat Stres eho testa i pojavu dijabetesa

	Kontrolna (n=99)	Sa DM (n=101)	Ukupno (n=200)	Sign. p
	Mean±SD	Mean±SD		
STRES EHO TEST				
Negativan Stres Eho (-)	93(93.9%)	73(75.2%)	166(84.7%)	$\chi^2=13.191$ $p<0.0001^{***}$
Pozitivan Stres Eho (+)	6 (6.1%)	24(24.8%)	30(15.3%)	

Kod pacijenata sa dijabetesom je značajno veća učestalost pozitivnog rezultata stres –eho testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa ,(24.8% vs 6.1%) $p<0,0001$, (taabela 9).

Među ispitanicima sa Cs skorom ispod 200 bilo je 139 ispitanika, od čega je bilo 55 sa dijabetesom, a 5 sa pozitivnim Stres Eho testom, a 84 ispitanika je bilo bez dijabetesa ,od čega je dva imalo pozitivan Stres Eho test. Među ispitanicima sa Cs skorom ≥ 200 bilo je 57 ispitanika, od čega je bilo 42 sa dijabetesom i 19 sa pozitivnim Stres Eho testom, a 15 ispitanika je bilo bez dijabetesa ,od čega je 4 imalo pozitivan Stres Eho test

Tabela 10. Distribucija u odnosu na rezultat Stres eho testa i pojavu dijabetesa

		Kontrolna (n=99)	Sa DM (n=101)	Ukupno (n=200)	Sign. p
Ca score and Stres-echo test					
Ca skor ≤ 199	Negativan Stres Eho (-)	82(97.6%)	50(90.9%)	132(95%)	$\chi^2=3.129$ $p=0.077$
	Positivan Stres Eho (+)	2(2.4%)	5(9.1%)	7(5%)	
Ca skor ≥ 200	Negativan Stres Eho (-)	11(73.3%)	23(54.8%)	34(59.6%)	$\chi^2=1.584$ $p=0.208/ns$
	Positivan Stres Eho (+)	4 (26.7%)	19 (45.2%)	23(40.4%)	

Kod pacijenata sa dijabetesom i sa Ca skorom do 200 veća je učestalost pozitivnog rezultata stres –eho testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa ,(9,1% vs 2,4%) $p=ns$, ali ne statisticki značajno (tabela 10).

Kod pacijenata sa dijabetesom i sa Ca skorom preko 200 veća je učestalost pozitivnog rezultata stres –eho testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa ,(45,2% vs 26,7%) p=ns,ali ne statisticki znacajno.

Analizom rezultata stres-ehokardigrafskog testa u odnosu na faktore rizika dobijeni su sledeći rezultati (tabela 11):

Tabela 11. Distribucija u odnosu na rezultat Stres eho testa i pojavu faktora rizika

Ukupno	Negativan Stres Eho (-) (n=166)		Pozitivan Stres Eho (+) (n=30)		Ukupno (n=196)		χ ² test, Sign. p
Pol							
Muško	73	43.98%	18	60.00%	91	46.43%	χ ² =2.623 p=0,105
Žensko	93	56.02%	12	40.00%	105	53.57%	
DM							
Kontrolna grupa	93	56.02%	6	20.00%	99	50.51%	χ ² =13.191 p<0.001***
DM	73	43.98%	24	80.00%	97	49.49%	
HTA							
Bez HTA	53	32.30%	5	16.70%	58	29.90%	χ ² =2.964 p=0.085
HTA	111	67.70%	25	83.30%	136	70.10%	
Nasleđe							
Negativan hereditet (-)	55	33.13%	10	33.33%	65	33.16%	χ ² =0.001 p=0.983
Hereditet (+)	111	66.87%	20	66.67%	131	66.84%	
Pušenje							
Nepušači	96	57.83%	18	60.00%	114	58.16%	χ ² =0.049 p=0.825
Pušači	70	42.17%	12	40.00%	82	41.84%	
Hiperholesterolemija							
Bez HLP	59	35.76%	13	44.83%	72	37.11%	χ ² =0.869 p=0.351
HLP	106	64.24%	16	55.17%	122	62.89%	
Dobne grupe ispitanika <60>							
do 59	89	53.61%	6	20.00%	95	48.47%	χ ² =11,495 p<0.001***
60+	77	46.39%	24	80.00%	101	51.53%	
Gojaznost							
BMI<=25	64	38.55%	7	23.33%	71	36.22%	χ ² =2.548 p=0.110
BMI>25	102	61.45%	23	76.67%	125	63.78%	
CaSkor							
Ca skor≤199	132	79.5%	7	23.3%	139	70.9%	χ ² =38.890 p<0.0001*
Ca skor ≥200	34	20.5%	23	76.7%	57	29.1%	
Ca Skor							
Ca Skor 0-10	83	50.0%	4	13.3%	87	44.4%	χ ² =27,711 p<0.0001*
Ca Skor 11-100	29	17.5%	3	10.0%	32	16.3%	
Ca Skor 101-400	39	23.5%	12	40.0%	51	26.0%	
Ca Skor 401-1000	11	6.6%	6	20.0%	17	8.7%	
Ca Skor > =1001	4	2.4%	5	16.7%	9	4.6%	

1. kod muškaraca je učestaliji pozitivan Stres-eho test u odnosu na žene , p=ns, (60 % vs 40%),
2. kod pacijenata sa dijabetesom je značajno veća učestalost pozitivnog rezultata stres –eho testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa ,(80% vs 20%) p<0,0001,
3. učestaliji su ispitanici koji imaju HTA i pozitivan nalaz, u odnosu na HTA sa negativnim nalazom, ali bez dokazane značajnosti.
4. su učestaliji ispitanici koji imaju pozitivan nasledni faktor i pozitivan nalaz (66,6%), bez dokazane značajnosti.
5. neznatno su učestaliji ispitanici nepušači i pozitivan nalaz, bez dokazane značajnosti.
6. nešto su učestaliji ispitanici sa hiperlipidemijom i sa pozitivnim testom, u odnosu na ispitanike bez ovog FR, bez statistički dokazane značajnosti.
7. učestaliji je pozitivan Stres-eho test u dobi preko 60 godina , p<0,0001
8. učestaliji su ispitanici koji su gojazni i imaju pozitivan nalaz (76,7%) u odnosu na normalno uhranjene (23,3%) , ali bez dokazane značajnosti u odnosu na negativan test i gojaznost,
9. kod pacijenata sa Cs skorom ispod 10 je značajno najveća učestalost negativnog rezultata stres –eho testa u odnosu na pacijente sa Cs isiznad 401 koji imaju značajno veće učešće pozitivnog Stres Eho testa, p<0,0001.

4.4.2 Stres eho- test i neželjeni događaji

Analizom rezultata stres-ehokardigrafskog testa u odnosu na pojavu neželjenog događaja dobijeni su rezultati prikazani u tabeli 12.

Kod pacijenata u kontrolnoj grupi bila veća je učestalost negativnog rezultata stres –eho testa bez događaja u odnosu na ispitanike sa dijabetesom i pozitivnim testom,(96,8% vs 88,5%) statistički značajno.

Kod pacijenata sa neželjenim događajem u kontrolnoj grupi bila veća je učestalost negativnog rezultata stres –eho testa (40%) u odnosu na ispitanike sa dijabetesom i pozitivnim testom,(78,9%).

Tabela 12. Distribucija u odnosu na rezultat Stres eho testa, dijabetes i pojavu neželjenog događaja

Neželjeni događaj			Grupe				Ukupno(n=196)	
			Kontrolna (n=99)	%	Sa DM (n=97)	%	Broj	%
Bez događaja	Stres eho test	(-)	91	96.8%	69	88.5%	160	93.0%
		(+)	3	3.2%	9	11.5%	12	7.0%
	Ukupno		94	54.7%	78	45.3%	172	87.8%
Neželjeni događaj	Stres eho test	(-)	2	40.0%	4	21.1%	6	25.0%
		(+)	3	60.0%	15	78.9%	18	75.0%
	Ukupno		5	20.8%	19	79.2%	24	12.2%
Ukupno	Stres eho test	(-)	93	93.9%	73	75.3%	166	84.7%
		(+)	6	6.1%	24	24.7%	30	15.3%
	Ukupno		99	50.5%	97	49.5%	196	100.0%

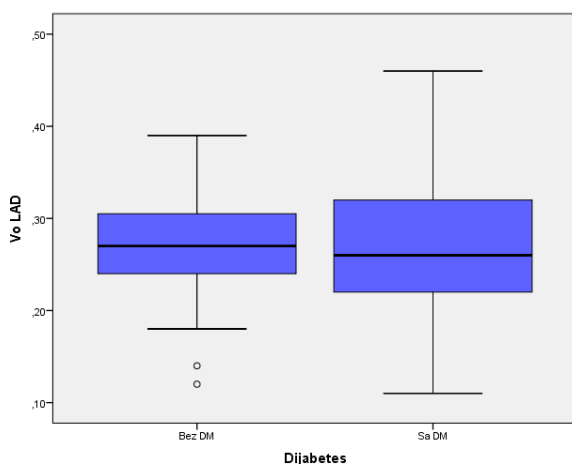
4.5 Koronarna rezerva protoka cfr (coronary flow reserve)

U tabeli koja sledi (Tabela 13) prikazane su vrednosti dijastolnog i sistolnog pritiska, pulsa u mirovanju i u hiperemiji kao i brzine u mirovanju (V_0 LAD) i hiperemiji (V_{max} LAD) i CFR LAD i distribucija u odnosu na pojavu dijabetesa. Kod ispitanika su analizirani krvni pritisak, puls u mirovanju i puls u hiperemiji, kako kod ukupnog broja ispitanika tako i u odnosu na dijabetes. Kolmogorov-Smirnov Z testiranje normalnosti distribucije u odnosu na DM testirane su distribucije odabranih parametara koronarne rezerve protoka u odnosu na njihovu raspodelu.

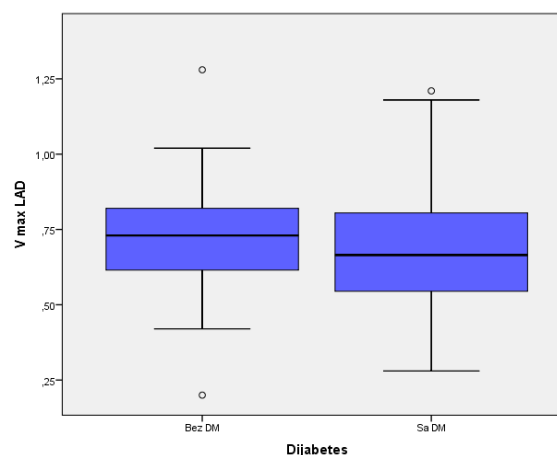
Dokazano je da svi parametri imaju normalan raspored vrednosti u datoj seriji osim visine dijastolnog pritiska. Sve analizirane serije brzine protoka imaju normalnu distribuciju i testirani su ANOVA testom (tabela 13).

Tabela 13. Prosečna vrednost dijastolnog i sistolnog KP ,pulsa u mirovanju i u hiperemiji Vo LAD, V max LAD i CFR LAD i distribucija u odnosu na rezultat Stres eho testa i pojavu dijabetesa

	Bez DM (n=99)	Sa DM (n=101)	Ukupno %	F test , †KW test sign
Prosečna vrednost	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Sistolni KP	125,91±11,28	130,10±11,27	128,03±11,44	0,009**
Dijastolni KP	79,85±8,76	82,69±8,69	81,29±8,82	† 0,005**
Puls Mirovanje	71,27±10,86	70,70±9,11	70,98±10,00	0,687/ns
Puls Hiperemija	76,23±12,36	75,89±10,82	76,06±11,58	0,663/ns
Vo LAD	0,27±0,05	0,27±0,07	0,27±0,06	p=0,663
V max LAD	0,72±0,16	0,67±0,19	0,70±0,18	p=0,061/ns
CFR LAD	2,65±0,41	2,48±0,44	2,56±0,44	0,011*



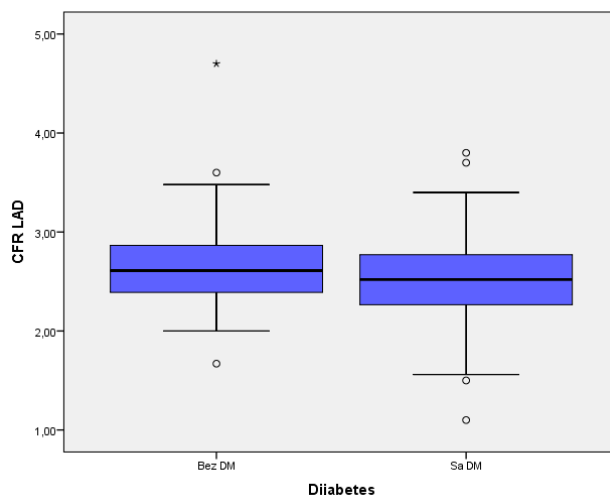
Grafikon 19. Prosečna vrednost Vo LAD prema pojavi DM



Grafikon 20. Prosečna vrednost Vmax LAD prema pojavi DM

Ispitanici bez DM imaju približno iste brzine protoka u miru (V_o) LAD kao sa dijabetesom. i , ali bez značajnije razlike, $F=0,190$, $p=0,663$. (Grafikon 19)

Ispitanici bez DM imaju veću brzinu protoka u hiperemiji nakon davanja adenzina po protokolu 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (V_{max}) LAD od pacijenata sa dijabetesom, ali bez značajnije razlike, $F=3,552$, $p=0,061$. (Grafikon 20)



Grafikon 21. Prosečna vrednost CFR LAD prema pojavi DM

Ispitanici bez DM imaju viši CFR LAD od pacijenata sa dijabetesom, statistički značajno, $F=6,531$, $p<0,011$, (Grafikon 21).

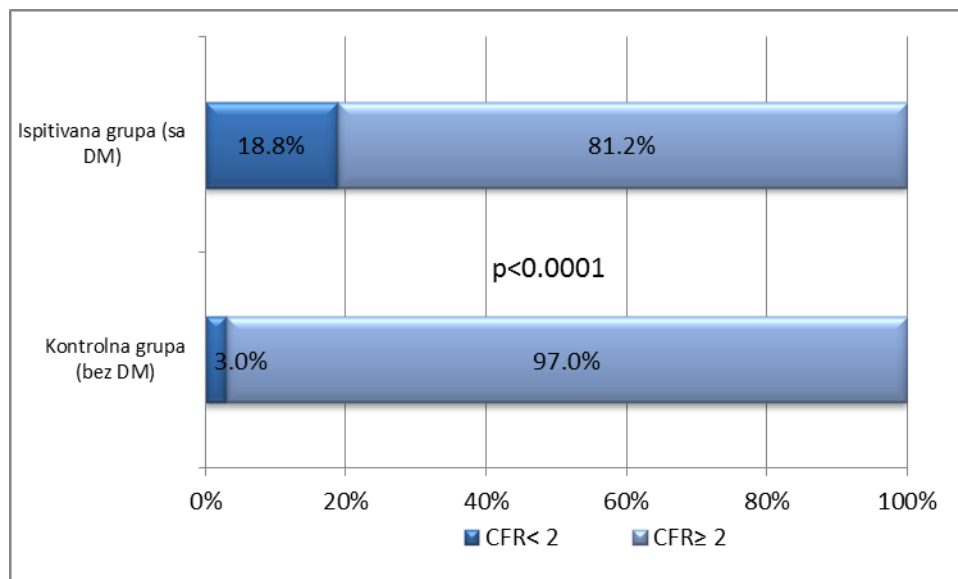
4.5.1 Koronarna rezerva protoka (CFR LAD) u odnosu na pojavu dijabetesa i kardiovaskularnog rizika

U daljoj analizi je ispitana koronarna rezerva protoka LAD u odnosu na prisustvo DM i dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 14.

Tabela 14. CFR LAD u odnosu na dijabetes –učestće u %

CFR LAD	Bez DM		DM		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
do 2	3	3.00%	19	18.81%	22	11.00%
vise od 2	96	97.00%	82	81.19%	178	89.00%
Ukupno	99	49.50%	101	50.50%	200	100.00%

- 22 (11%) ispitanika je imalo CFR ispod dva, dok je CFR LAD iznad 2 imalo 178(89%).
- Medju ispitanicima bez DM bilo je 3 (3%) sa CFR ispod dva ,a 96(97,0%) je bilo sa CFR LAD iznad 2. (Tabela 14)
- Medju ispitanicima sa DM bilo je 19 (18.8%) sa CFR ispod dva ,a 82 (81,2%) je bilo sa CFR LAD iznad 2. (Tabela 14)
- Verovatnoća da ispitanici sa dijabetesom imaju i CFR LAD ispod 2 je 7,2 puta veća nego kod pacijenata bez dijabetesa (OR=7,2, 95% CI (2,05-25.15)



Grafikon 22. CFR LAD u odnosu na dijabetes –učesće u %

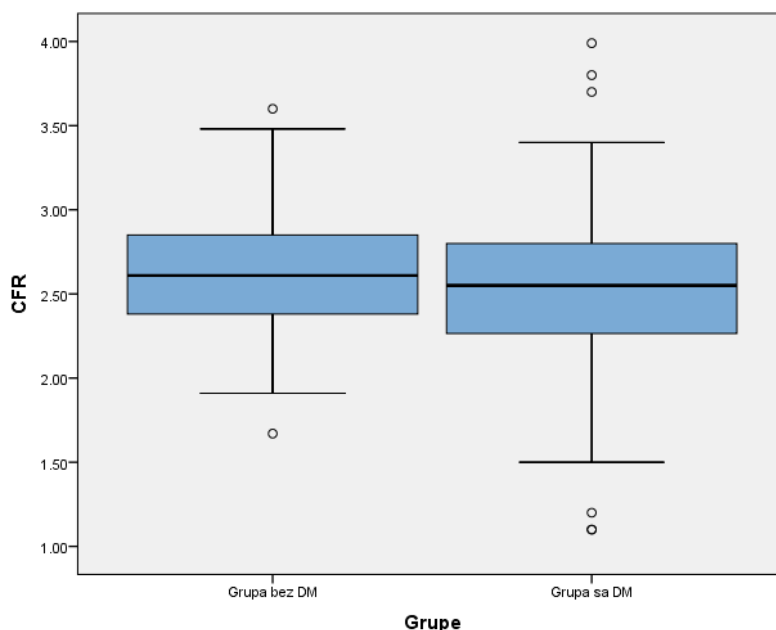
Dokazana je statistički veća zastupljenost ispitanika sa CFR do 2 medju pacijentima sa dijabetesom , $\chi^2=12,719, df=1, p<0,0001$. (Grafikon 22).

Tabela 15. CFR LAD u odnosu na dijabetes –prosečne vrednosti

		Kontrolna grupa	Grupa sa DM
		Statistic	Statistic
Prosek		2.64	2.48
95% Interval	Donja	2.56	2.39
	Gornja	2.73	2.57
Medijana		2.61	2.52
Variansa		0.17	0.20
SD		0.41	0.45
Minimum		1.67	1.10
Maximum		4.70	3.80
Rang		3.03	2.70

Dokazana je statistički značajna razlika u prosečnoj visini CFR medju pacijentima sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika bez dijabetesa, $F=7.556, p<0,007$, (tabela 15)

Na grafikonu 23 prikazane su prosečne vrednosti CFR LAD u odnosu na pojavu dijabetesa.



Grafikon 23. CFR LAD u odnosu na dijabetes –prosečne vrednosti

U tabeli 16 je prikazan povezanost koronarne rezerve protoka LAD u odnosu na 10- godišnji rizik za pojavu KVB dok su u tabeli 16 prikazani rezultati koji prikazuju povezanost svih prethodno analiziranih parametara: koronarne rezerve protoka LAD, 10 godišnjeg rizika za nastanak KVB i prisustva DM.

Tabela 16. CFR LAD u odnosu na 10 godišnji rizik za KVB

Ukupno svi ispitanici		N	Mean	SD	95% Confidence		Min	Max
					Donja	Gornja		
CFR LAD	Nizak rizik	50	2.61	0.35	0.05	2.51	2.71	1.90
	Umeren rizik	90	2.57	0.41	0.04	2.49	2.66	1.10
	Umereno visok rizik	50	2.55	0.54	0.08	2.40	2.71	1.50
	Visok rizik	8	2.21	0.42	0.15	1.86	2.56	1.56
	Ukupno	198	2.56	0.44	0.03	2.50	2.62	1.10

- Prosečan CFR LAD ($F=1.956, p=0.122$), nije statistički značajno različit u odnosu na stepen rizika od KVB. (Tabela 16).

Tabela 17. CFR LAD u odnosu na 10 godišnji rizik za KVB i u odnosu na dijabetes

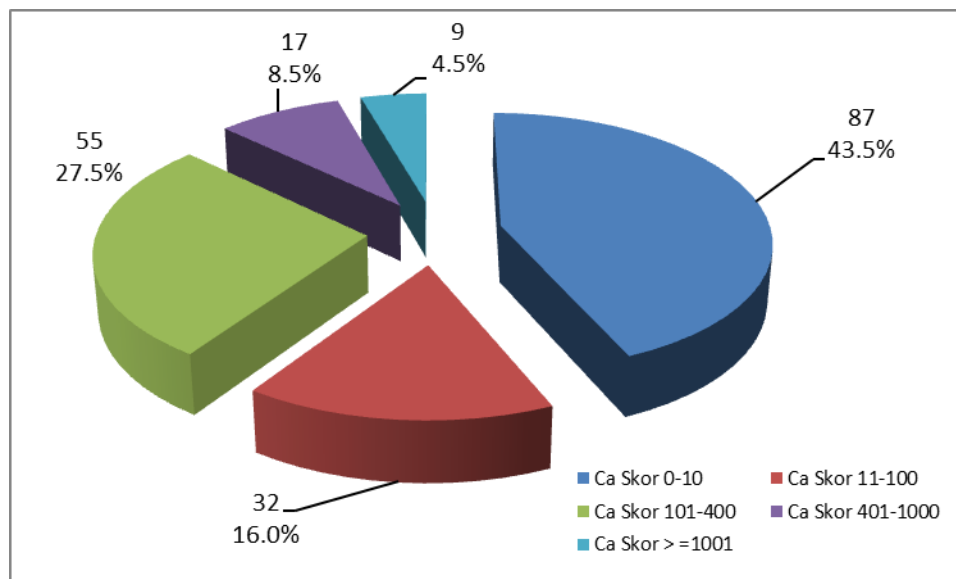
		Kontrolna grupa				Gupa sa DM			
		N	Mean	SD	F test	N	Mean	SD	F test
Vo LAD	Rizik 0%	13	0.28	0.06	0.17 0.84	5	0.30	0.04	1.36 0.26
	Nizak i umeren rizik 1-10%	70	0.27	0.04		67	0.26	0.07	
	Umereno visok i visok rizik >10%	16	0.27	0.08		28	0.28	0.05	
	Ukupno	99	0.27	0.05		100	0.27	0.07	
V max LAD	Rizik 0%	13	0.76	0.21	0.88 0.42	5	0.76	0.13	0.72 0.49
	Nizak i umeren rizik 1-10%	70	0.72	0.13		67	0.66	0.20	
	Umereno visok i visok rizik >10%	16	0.68	0.21		28	0.68	0.18	
	Ukupno	99	0.72	0.16		100	0.67	0.19	
CFR LAD	Rizik 0%	13	2.65	0.33	0.03 0.97	5	2.25	0.67	0.62 0.54
	Nizak i umeren rizik 1-10%	70	2.63	0.36		66	2.50	0.46	
	Umereno visok i visok rizik >10%	16	2.61	0.67		28	2.50	0.57	
	Ukupno	99	2.63	0.41		99	2.49	0.50	

Prosečan CFR LAD , Vo LAD , Vmax LAD nije statistički značajno različit u odnosu na 10-godišnji stepen rizika od KVB kod pacijenata bez dijabetesa, kao ni kod ispitanika sa dijabetesom , niti izmedju grupa u odnosu na dijabetes , u odredjenom stepenu rizika od KVB. (Tabela 17).

4.6 Skor kalcijuma (CS)

Od ukupno 200 ispitanika ,bilo je 87 (43,5%) ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10, dok je 32 (16%) ispitanika sa Skorom kalcijuma 11-100, sledecih 55 (27,5%) ispitanika je bilo sa skorom kalcijuma 101-400, 17 (78,5%) ispitanika sa skorom kalcijuma 401-1000, kao i 9 (4,5%) ispitanika sa skorom kalcijuma 1000 i više.

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini Skora kalcijuma , značajno je najviše ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10, $p < 0,0001$. (Grafikon 24).



Grafikon 24. Distribucija ispitanika prema visini skora kalcijuma

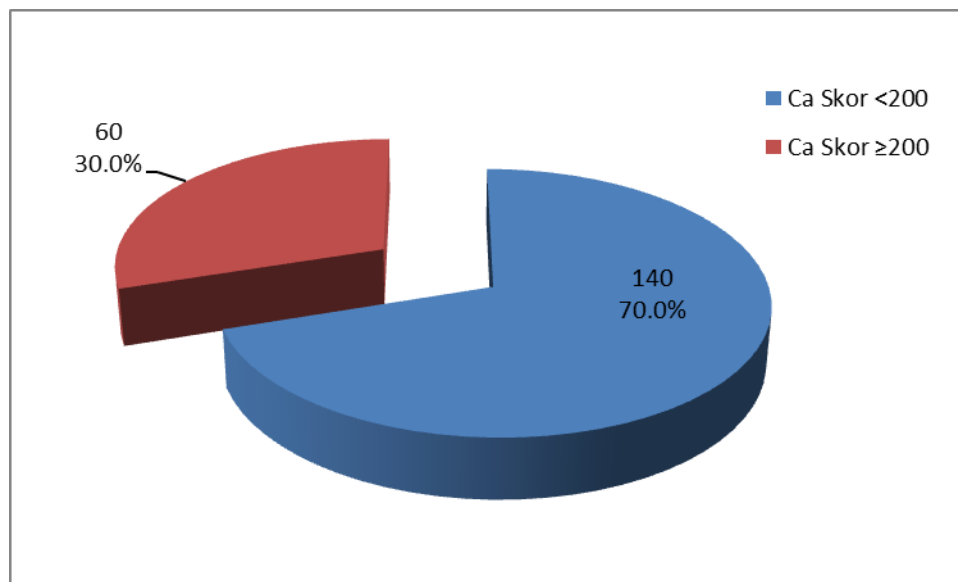
Analizom odnosa visine kalcijum skora grupisane u pomenute grupe prema visini CS u odnosu na pojavu dijabetesa dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini Skora kalcijuma , u odnosu na pojavu dijabetesa , značajno je najviše ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10, medju nedijabeticarima ,dok je značajno više ispitanika sa dijabetesom i CS visim od 101 $p < 0,0001$.(tabela 18)

Tabela 18. Ca skor u odnosu na dijabetes

		Bez DM (n=99)	DM (n=101)	Ukupno (n=200)	p: Bez DM vs. DM
CS - Ukupno		93,10±196,59	322,76±534,84	209,09±419,56	$p < 0,001$
CS - LAD		46,16±93,24	142,32±232,88	96,24±184,40	$p < 0,001$
CS, broj (%)	0-10	56 (56,6%)	31 (30,7%)	87 (43,5%)	$p < 0,0001$
	11-100	18 (18,2%)	14 (13,9%)	32 (16,0%)	
	101-400	20 (20,2%)	35 (34,6%)	55 (27,5%)	
	401-1000	3 (3,0%)	14 (13,9%)	17 (8,5%)	
	≥1001	2 (2,0%)	7 (6,9%)	9 (4,5%)	
Cs do i preko 200					
CS 0-199		84 (84,8%)	56 (55,4%)	140 (70,0%)	$p < 0,001$
CS ≥200		15 (15,2%)	45 (44,6%)	60 (30,0%)	

Analizom odnosa visine kalcijum skora grupisane u grupe do i preko 200 CS u odnosu na pojavu dijabetesa dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini Skora

kalcijuma , u odnosu na pojavu dijabetesa , značajno je najviše ispitanika sa skorom kalcijuma 200 i više medju dijabetecarima ,dok je značajno više ispitanika bez dijabetesa i CS do 200 $p<0,001$.(tabela 18, grafikon 25)



Grafikon 25. Distribucija ispitanika prema visini skora kalcijuma

4.6.1 Skor kalcijuma i faktori rizika za koronarnu bolest – ispitanici ukupno

U tabeli 18. je prikazan odnos ispitanika prema Skor kalcijuma u u odnosu na pol i faktore rizika stepen uhranjenosti pojavu hipertenzije, hiperlipidemije, mikroalbuminurije , visinu CRP-a i fibrinogen i u odnosu na hereditet (tabela 19).

U ukupnom uzorku bilo je statistički značajno više muškaraca sa CS skorom iznad 401 u odnosu na žene ($p<0,0001$) . (Tabela 19, Grafikon 26)

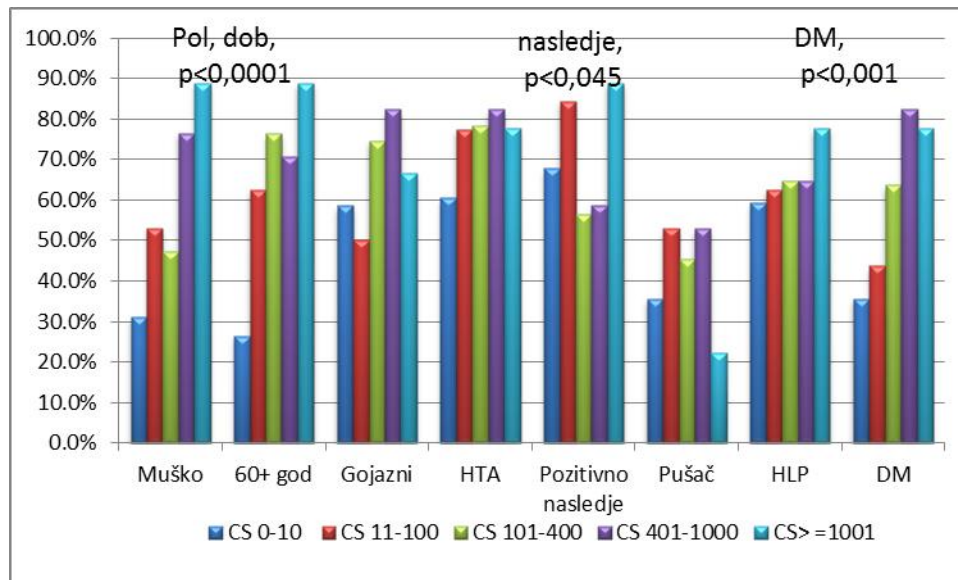
U ukupnom uzorku bilo je statistički značajno više ispitanika starijih od 60 godina sa CS skorom iznad 101 u odnosu na mlađe od 60 godina ($p<0,0001$) . (Tabela 19, Grafikon 26)

Tabela 19. Kalcijum skor u odnosu na faktore rizika

	Ca Skor					Ukupno	X ² ,p sign.
	0-10 n=87	11-100, n=32	101-400, n=55	401-1000, n=17	CS≥1001 n=9		
Muško	27	17	26	13	8	91	21.570 0.000**
Žensko	60	15	29	4	1	109	
Muško %	31.0%	53.1%	47.3%	76.5%	88.9%	95.8%	
Žensko%	69.0%	46.9%	52.7%	23.5%	11.1%	114.7%	44.551 0.000**
do 59	64	12	13	5	1	95	
60+	23	20	42	12	8	105	
do 59 %	73.6%	37.5%	23.6%	29.4%	11.1%	47.5%	8.983 0.062
60+ u %	26.4%	62.5%	76.4%	70.6%	88.9%	52.5%	
Normalno uhranjeni	36	16	14	3	3	72	
Gojazni	51	16	41	14	6	128	7.844 0.097
%Normalno uhranjeni	41.4%	50.0%	25.5%	17.6%	33.3%	36.0%	
%Gojazni	58.6%	50.0%	74.5%	82.4%	66.7%	64.0%	
Ne	34	7	12	3	2	58	9.727 0.045*
HTA	52	24	43	14	7	140	
%Ne	39.5%	22.6%	21.8%	17.6%	22.2%	29.0%	
%HTA	60.5%	77.4%	78.2%	82.4%	77.8%	70.0%	5.624 0.229
Nema nasledni faktor	28	5	24	7	1	65	
Pozitivno nasledje	59	27	31	10	8	135	
%Nema nasledni faktor	32.2%	15.6%	43.6%	41.2%	11.1%	32.5%	1.431 0.839
%Pozitivno nasledje	67.8%	84.4%	56.4%	58.8%	88.9%	67.5%	
Nepusac	56	15	30	8	7	116	
Pusac	31	17	25	9	2	84	0.229
%Nepusac	64.4%	46.9%	54.5%	47.1%	77.8%	58.0%	
%Pusac	35.6%	53.1%	45.5%	52.9%	22.2%	42.0%	
Bez HLP	35	12	19	6	2	74	1.431 0.839
HLP	51	20	35	11	7	124	
%Bez HLP	40.7%	37.5%	35.2%	35.3%	22.2%	37.0%	
%HLP	59.3%	62.5%	64.8%	64.7%	77.8%	62.0%	

U ukupnom uzorku bilo više ispitanika gojaznih sa CS skorom iznad 101 u odnosu normalno uhranjene (p=ns) ali ne statistički značajno. (Tabela 19,Grafikon 26)

Takodje je u ukupnom uzorku bilo više ispitanika sa HTA sa CS skorom iznad 101 u odnosu one sa normalnim krvnim pritiskom (p=ns) ali ne statistički značajno. U ukupnom uzorku bilo više ispitanika sa pozitivnim hereditetom sa CS skorom iznad 101 u odnosu na ispitanike bez naslednog faktora (p<0,0001) , statistički značajno. (Tabela 19,Grafikon 26.)



Grafikon 26 . Ca skor u odnosu na faktore rizika

U ukupnom uzorku nije bilo značajnije razlike u visini kalcijum skora u odnosu na pušenje i HLP (p=ns). (Tabela 19,Grafikon 26)

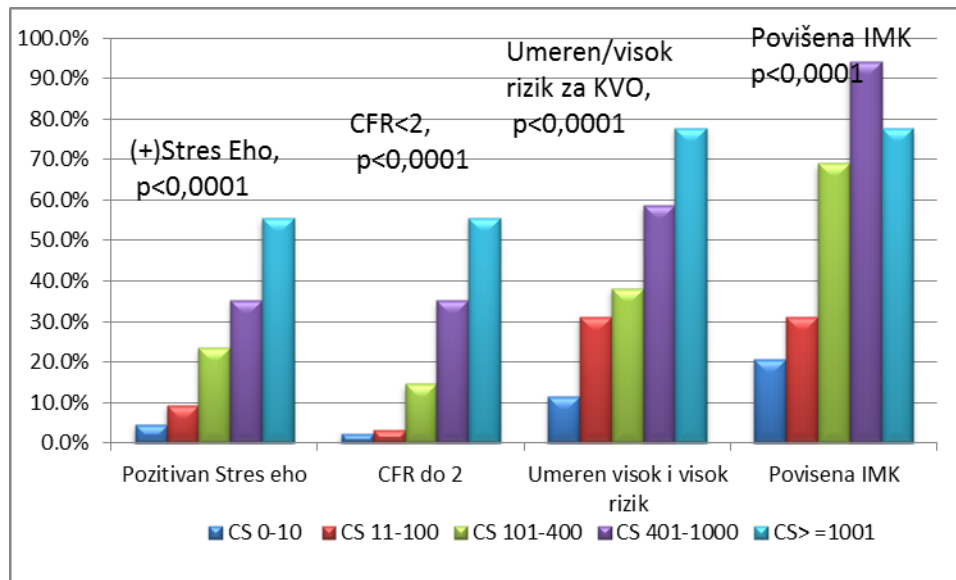
U tabeli 20 prikazana je distribucija pacijenata u odnosu na grupe formirane u odnosu na kalcijum skor i analiziran je odnos visine kalcijum skora i pojave faktora rizika za kardiovaskularnu bolest.

Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini Skora kalcijuma medju grupama u odnosu na dijabetes ,značajno je više ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10 u grupi bez DM,a značajno više ispitanika sa skorom kalcijuma 101-400 i preko ovog skora u grupi sa DM, u odnosu na ispitanike sa istim skorom u grupi .

Takodje je dokazano da je prosečan Agatston skor ukupno statistički značajno viši kod ispitanika sa dijabetesom (p<0,01). U ukupnom uzorku nije bilo značajnije razlike u visini kalcijum skora u odnosu na mikroalbuminuriju,povišen fibrinogen (p=ns). (Tabela 20,grafikon 27)

Tabela 20. Ca skor u odnosu na faktore rizika -nastavak

	Ca Skor					Ukupno	X2,p sign.
	0-10 n=87	11-100, n=32	101-400, n=55	401-1000, n=17	CS≥1001 n=9		
Nema mikroalbuminur.	79	28	46	14	7	174	2,672 0,614
Mikroalbuminurija	8	4	9	3	2	26	
% Nema mikroalb.	90.8%	87.5%	83.6%	82.4%	77.8%	87.0%	
% Mikroalbuminurija	9.2%	12.5%	16.4%	17.6%	22.2%	13.0%	
Normalan	46	16	29	8	7	106	2,577 0,631
Povisen fibrinogen	41	16	26	9	2	94	
%Normalan	52.9%	50.0%	52.7%	47.1%	77.8%	53.0%	
%Povisen fibrinogen	47.1%	50.0%	47.3%	52.9%	22.2%	47.0%	
Bez DM	56	18	20	3	2	99	21.652 0.000**
DM	31	14	35	14	7	101	
Bez DM	64.4%	56.3%	36.4%	17.6%	22.2%	49.5%	
DM	35.6%	43.8%	63.6%	82.4%	77.8%	50.5%	
Normalna IMK	69	22	17	1	2	111	56.694 0.000**
Povisena IMK	18	10	38	16	7	89	
%Normalna IMK	79.3%	68.8%	30.9%	5.9%	22.2%	55.5%	
%Povisena IMK	20.7%	31.3%	69.1%	94.1%	77.8%	44.5%	
-Stres Eho	83	29	39	11	4	166	27.711 0.000**
+ Stres eho	4	3	12	6	5	30	
%-Stres Eho	95.4%	90.6%	76.5%	64.7%	44.4%	83.0%	
%+ Stres eho	4.6%	9.4%	23.5%	35.3%	55.6%	15.0%	
CFR do 2	2	1	8	6	5	22	37.960 0.000**
CFR>2	85	31	47	11	4	178	
% CFR do 2	2.3%	3.1%	14.5%	35.3%	55.6%	11.0%	
% CFR>2	97.7%	96.9%	85.5%	64.7%	44.4%	89.0%	
Nizak / umeren rizik	77	22	34	7	2	142	33.023 0.000**
Umeren /visok rizik	10	10	21	10	7	58	
%Nizak /umeren rizik	88.5%	68.8%	61.8%	41.2%	22.2%	71.0%	
%Umeren/visok rizik	11.5%	31.3%	38.2%	58.8%	77.8%	29.0%	



Grafikon 27 . Ca skor u odnosu na faktore rizika

U ukupnom uzorku bilo je statistički značajno više ispitanika povišenim IMK sa CS skorom iznad 101 u odnosu na SC ispod 100 i IMK normalnih vrednosti ($p < 0,0001$) .kao što je bilo značajno više ispitanika sa pozitivnim Stres Eho testom sa CS skorom iznad 101 u odnosu negativan Stres Eho test ($p < 0,0001$), zatim vrednosti CFR ispod 2 i CS iznad 101 ($p < 0,0001$), kao i umeren i visok rizik za kardiovaskularnu bolest i CS iznad 101 ($p < 0,0001$) . (Tabela 20, Grafikon 27)

4.6.2 Skor kalcijuma i faktori rizika u odnosu na dijabetes

Prikazan je odnos ispitanika prema Skor kalcijuma u u odnosu na pojavu DM i faktore rizika, i to u odnosu na (tabela 21):

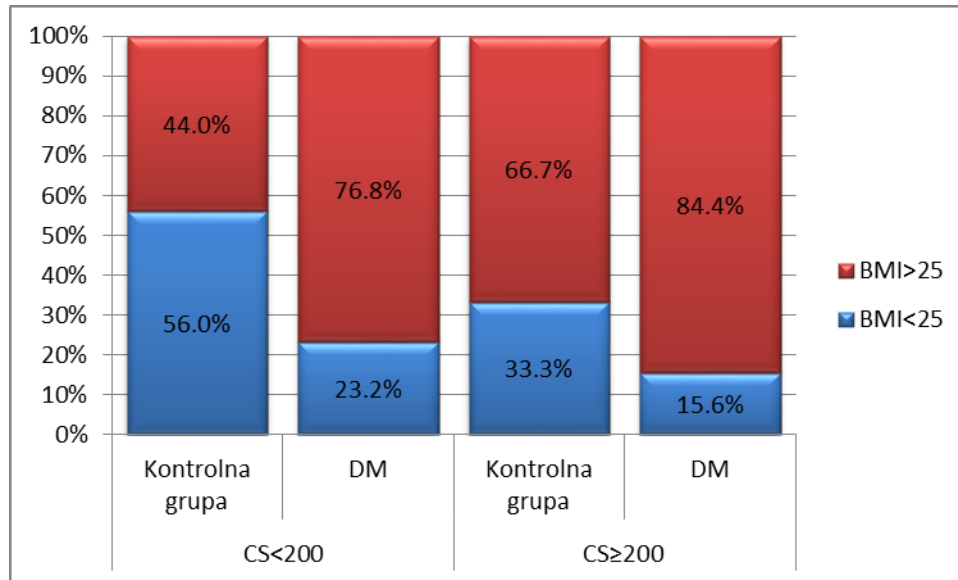
- stepen uhranjenosti , naviku pušenja , u odnosu na hereditet, u odnosu na pojavu hipertenzije .

Od ukupno 200 ispitanika u odnosu na CS do i preko 200, u grupi bez DM nije bilo značajnije razlike u odnosu na grupu obolelih od DM u odnosu na pol ni u grupi sa CS do 200 ($p = ns$), niti u podgrupi sa CS preko 200 ($p = ns$).

Tabela 21. Ca skor u odnosu na faktore rizika i dijabetes

Ca skor/DM/FR		Kontrolna grupa		DM	
		Broj	%	Broj	%
CS<200	Muško	34	40.5%	21	37.5%
	Žensko	50	59.5%	35	62.5%
	p sign	x ² =0.125, p= 0.724			
CS≥200	Muško	8	53.3%	28	62.2%
	Žensko	7	46.7%	17	37.8%
	p sign	x ² =0.370, p= 0.543			
CS<200	do 59	56	66.7%	28	50.0%
	60+	28	33.3%	28	50.0%
	p sign	x ² =3.889, p< 0.049*			
CS≥200	do 59	0	0.0%	11	24.4%
	60+	15	100.0%	34	75.6%
	p sign	x ² =4.490, p< 0.034*			
CS<200	BMI<25	47	56.0%	13	23.2%
	BMI>25	37	44.0%	43	76.8%
	p sign	x ² =14.705, p< 0.000**			
CS≥200	BMI<25	5	33.3%	7	15.6%
	BMI>25	10	66.7%	38	84.4%
	p sign	x ² =2.222, p= 0.136			
CS<200	Bez HTA	38	46.3%	10	17.9%
	HTA	44	53.7%	46	82.1%
	p sign	x ² =11.902, p< 0.001**			
CS≥200	Bez HTA	5	33.3%	5	11.1%
	HTA	10	66.7%	40	88.9%
	p sign	x ² =4.000, p< 0.046*			
CS<200	Bez nasljedja	25	29.8%	16	28.6%
	Nasljedje	59	70.2%	40	71.4%
	p sign	x ² =0.023, p= 0.879			
CS≥200	Bez nasljedja	9	60.0%	15	33.3%
	Nasljedje	6	40.0%	30	66.7%
	p sign	x ² =3.333, p= 0.068			
CS<200	Nepusac	44	52.4%	36	64.3%
	Pusac	40	47.6%	20	35.7%
	p sign	x ² =1.944, p= 0.163			
CS≥200	Nepusac	11	73.3%	25	55.6%
	Pusac	4	26.7%	20	44.4%
	p sign	x ² =1.481, p= 0.224			

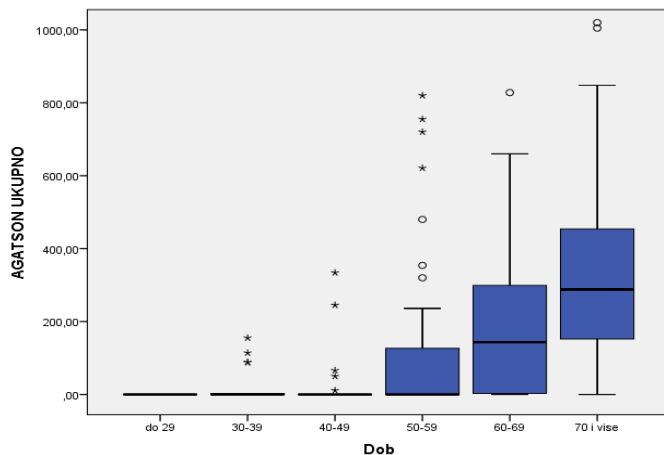
Dokazana je statistički značajna razlika između pojave dijabetesa i skora kalcijuma, kod ispitanika u odnosu na dobne grupe i pojavu dijabetesa, i u grupi sa CS do 200 p<0,049, kao i u grupi preko 200, p<0,034 (grafikon 29, grafikon 30).



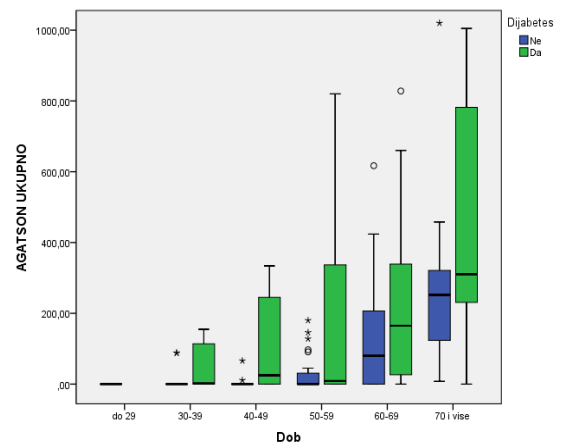
Grafikon 28. Gojaznost u odnosu na skor kalcijuma i DM

Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na pojavu DM ($p=ns$) kod BMI iznad 25, ali je dokazano da je kod ispitanika sa CS ispod 200 i sa BMI < 25 bilo značajno više kod ispitanika sa DM ($p < 0,000$) (grafikon 28).

Nije dokazana statistički značajna razlika u visini skora kalcijuma, kod ispitanika u odnosu na pojavu DM ($p=ns$) kod naslednog faktora, niti kod pušenja kao faktora rizika ($p=ns$) (Tabela 21)

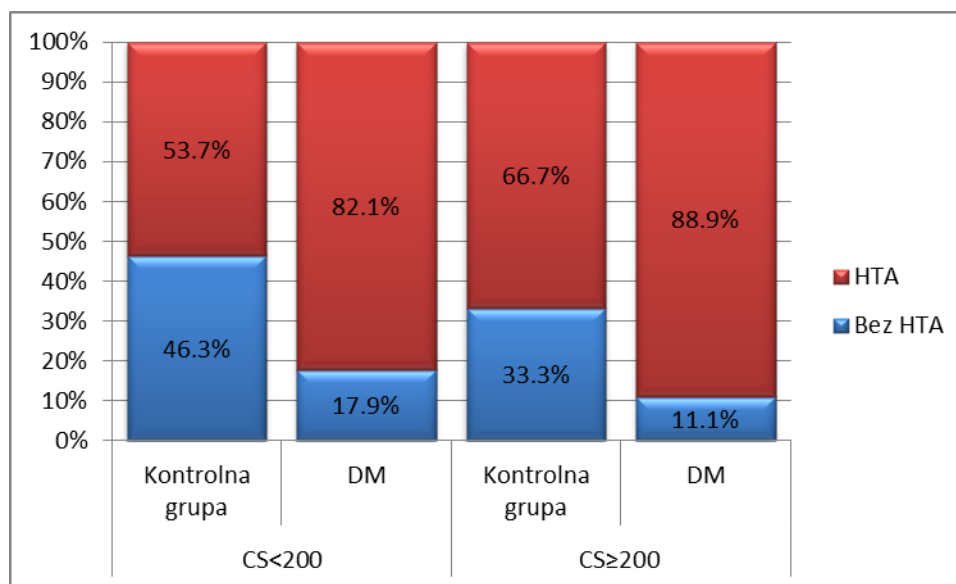


Grafikon 29. Uticaj dobi na visinu skora kalcijuma u ukupnom broju ispitanika



Grafikon 30. Uticaj dobi i DM na visinu Skora kalcijuma

Dokazana je statistički značajna razlika između pojave dijabetesa i skora kalcijuma ukupno, kod ispitanika u odnosu na HTA, $p < 0,0001$. Pri tome je pokazano da su vrednosti ukupnog skora kalcijuma ispod 200 kao i iznad 200 vezuju za HTA i značajno češće vezane su za dijabetes. (Tabela 21, grafikon 31).



Grafikon 31. Rizikofaktor HTA u odnosu na skor kalcijuma i DM

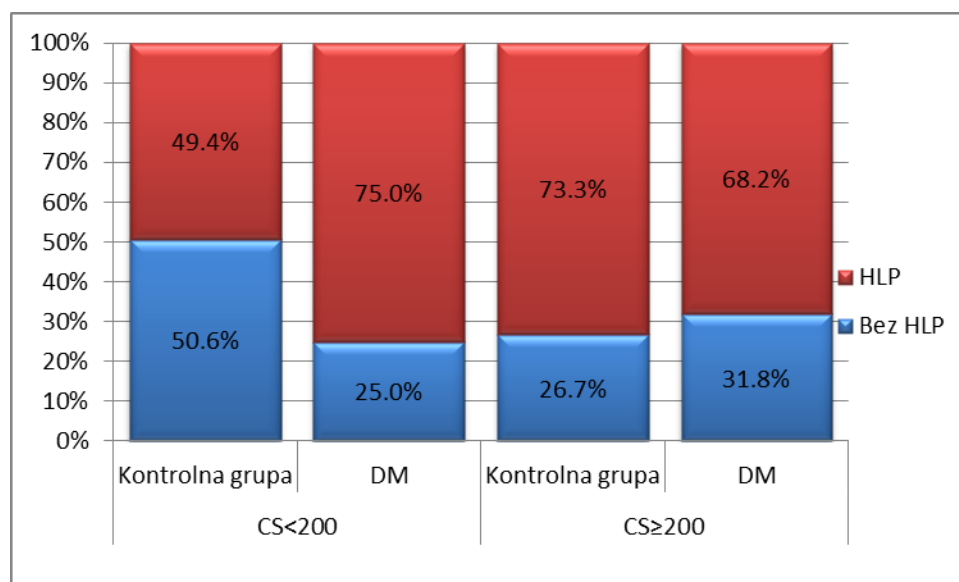
Prikazan je odnos ispitanika prema Skor kalcijuma u odnosu na pojavu DM i ostale faktore rizika za kardiovaskularnu bolest, i to u odnosu na (tabela 22):

- u odnosu na pojavu hiperlipidemije, prisustvo mikroalbuminurije, nivo fibrinogena.

Dokazana je statistički značajna razlika kod Skora kalcijuma ispod 200 kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa i u odnosu na hiperlipidemiju. Statistički značajno su zastupljeniji ispitanici sa dijabetesom koji imaju skor kalcijuma ispod 200 i hiperlipidemiju $p < 0,003$. (Tabela 22, Grafikon 32), dok kod ispitanika u podgrupi sa $CS \geq 200$ nije dokazana značajnija razlika među grupama formiranim u odnosu na DM i distribuciju u odnosu na hiperlipidemiju.

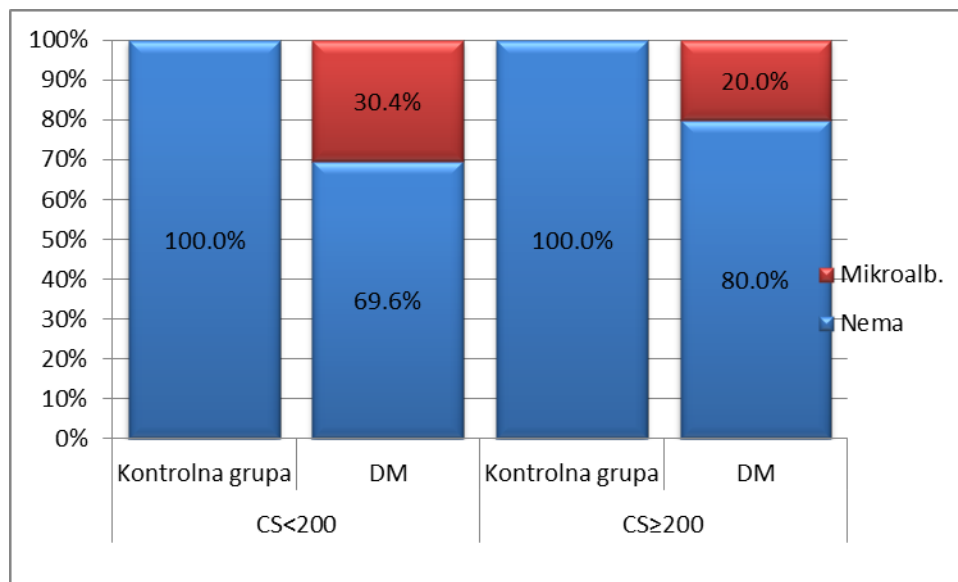
Tabela 22. Ca skor u odnosu na faktore rizika i dijabetes

Ca skor/DM/FR		Kontrolna grupa		DM	
		Broj	%	Broj	%
CS<200	Ne	42	50.6%	14	25.0%
	HLP	41	49.4%	42	75.0%
	p sign	x ² =9.111, p< 0.003 **			
CS≥200	Ne	4	26.7%	14	31.8%
	HLP	11	73.3%	30	68.2%
	p sign	x ² =0.140, p= 0.708			
CS<200	Ne	84	100.0%	39	69.6%
	Mikroalb.	0	0.0%	17	30.4%
	p sign	x ² =29.024, p< 0.000 **			
CS≥200	Ne	15	100.0%	36	80.0%
	Mikroalb.	0	0.0%	9	20.0%
	p sign	x ² =3.529, p= 0.060			
CS<200	Normalan	43	51.2%	29	51.8%
	Povisen fibrinogen	41	48.8%	27	48.2%
	p sign	x ² =0.005, p= 0.945			
CS≥200	Normalan	11	73.3%	23	51.1%
	Povisen fibrinogen	4	26.7%	22	48.9%
	p sign	x ² =2.262, p= 0.133			



Grafikon 32. Hiperlipidemija u odnosu na skor kalcijuma i DM

Dokazana je i statistički značajna razlika kod kalcijum skora ispod 200 kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa i u odnosu na pojavu mikroalbuminurije. Znatno su zastupljeniji ispitanici sa dijabetesom koji imaju kalcijum skor niži od 200 i mikroalbuminuriju, $p < 0,000$. (Grafikon 33).



Grafikon 33. Mikroalbuminurija u odnosu na skor kalcijuma i DM

Kod povišenih vrednosti fibrinogena u odnosu na Skor kalcijuma do 200 i Skor kalcijuma 200+ u odnosu na dijabetes nije dokazana značajnija razlika.

Kod rezultata Stres Eho testa kod Skor kalcijuma do 200 ,nije dokazana razlika medju ispitanicima bez dijabetesa u odnosu na ispitanike sa DM, iako je bilo nešto više pozitivnih rezultata medju ispitanicima iz grupe sa DM (9,1% vs 2,4%) (Tabela 23).

Kod ispitanika sa Skorom kalcijuma 200+ , u odnosu na dijabetes i rezultat Stres Eho testa nije dokazana značajnija razlika, iako je bilo nešto više pozitivnih rezultata medju ispitanicima iz grupe sa DM (45,2 % vs 26,7%). Ni kod umerenog /visokog rizika za KVB u odnosu na nizak/umeren rizik za KVB u odnosu na Skor kalcijuma do 200 i Skor kalcijuma 200+ , u odnosu na dijabetes nije dokazana značajnija razlika. (Tabela 23,Grafikon 34).

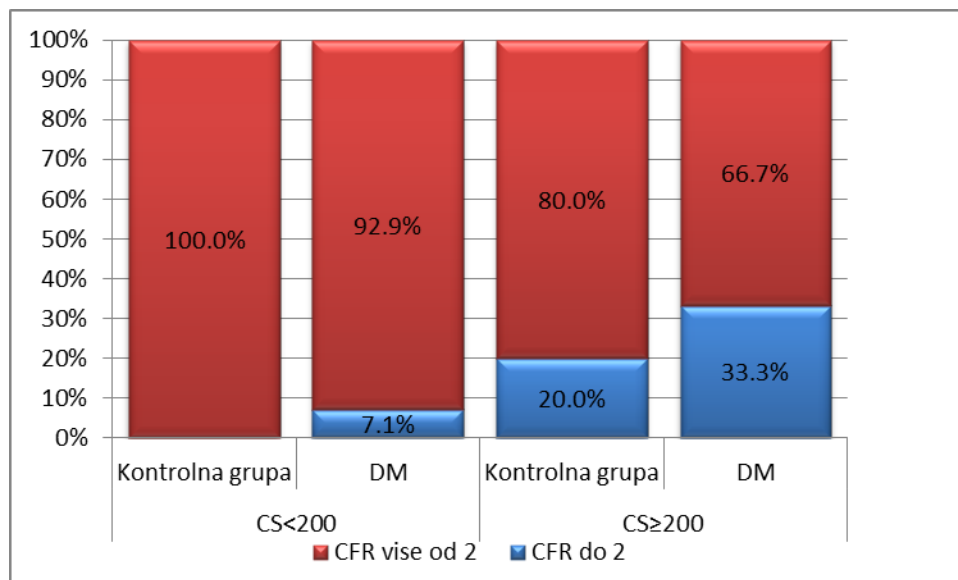
Tabela 23. Ca skor u odnosu na faktore rizika i dijabetes

Ca skor/DM/FR		Kontrolna grupa		DM	
		Broj	%	Broj	%
CS<200	Negativan SE	82	97.6%	50	90.9%
	Pozitivan SE	2	2.4%	5	9.1%
	p sign	x ² =3.129, p= 0.077			
CS≥200	Negativan SE	11	73.3%	23	54.8%
	Pozitivan SE	4	26.7%	19	45.2%
	p sign	x ² =1.584, p= 0.208			
CS<200	Normalna IMK	67	79.8%	35	62.5%
	Povisena IMK	17	20.2%	21	37.5%
	p sign	x ² =5.063, p< 0.024 *			
CS≥200	Normalna IMK	4	26.7%	5	11.1%
	Povisena IMK	11	73.3%	40	88.9%
	p sign	x ² =2.135, p= 0.144			
CS<200	CFR do 2	0	0.0%	4	7.1%
	CFR vise od 2	84	100.0%	52	92.9%
	p sign	x ² =6.176, p< 0.013 *			
CS≥200	CFR do 2	3	20.0%	15	33.3%
	CFR vise od 2	12	80.0%	30	66.7%
	p sign	x ² =0.952, p= 0.329			
CS<200	Nizak i umeren rizik	68	81.0%	43	76.8%
	Umeren visok i visok rizik	16	19.0%	13	23.2%
	p sign	x ² =0.355, p= 0.551			
CS≥200	Nizak / umeren rizik	8	53.3%	23	51.1%
	Umeren / visok rizik	7	46.7%	22	48.9%
	p sign	x ² =0.022, p= 0.881			

Dokazana je i statistički značajna razlika kod kalcijum skora ispod 200 kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa i u odnosu na IMK.

Znatno su zastupljeniji ispitanici sa dijabetesom koji imaju kalcijum skor niži od 200 i povišenu IMK , p<0,024, dok kod visine Skora kalcijuma 200+ , u odnosu na dijabetes nije dokazana značajnija razlika između ispitanika sa normalnom IMK u odnosu na povišenu IMK.

Dokazana je i statistički značajna razlika kod kalcijum skora ispod 200 kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa i u odnosu na CFR iviši od 2.



Grafikon 34. CFR u odnosu na skor kalcijuma i DM

Znatno su zastupljeniji ispitanici sa dijabetesom koji imaju kalcijum skor niži od 200 i CFR viši od 2, $p < 0,013$ dok kod visine Skora kalcijuma 200+, u odnosu na dijabetes nije dokazana značajnija razlika između ispitanika sa CFR ispod 2, iako ih je više među obolelima od DM (33,3% vs 20%). (Grafikon 34).

4.7 Agatston skor ukupno, LM, LAD, CX I RCA u ukupnom uzorku i u odnosu na dijabetes

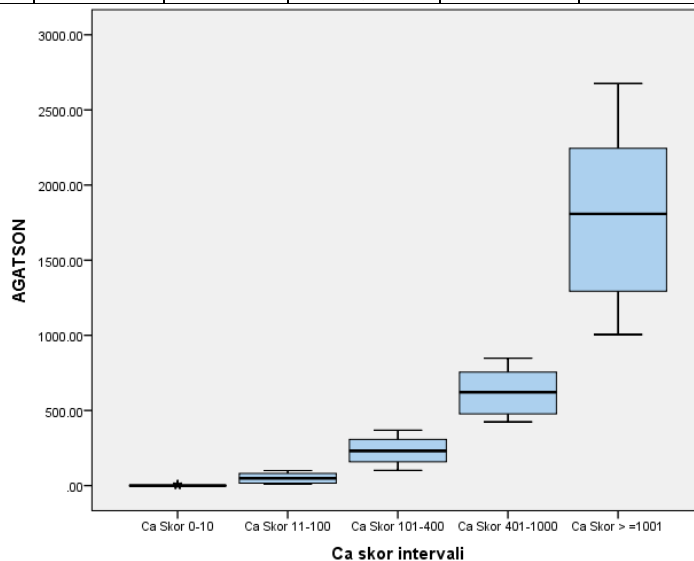
U ukupnom uzorku dobijene su prosečne vrednosti koronarnih arterija u odnosu na visinu podgrupa kalcijum skora 0-10, 11-100, sa skorom kalcijuma 101-400, ispitanika sa skorom kalcijuma 401-1000, kao i ispitanika sa skorom kalcijuma 1000 i više.

Određene su SD, Medijana, gornja i donja granica-95% CI, kao i minimalne i maksimalne izmerene vrednosti.

Zbog velike disperzije vrednosti prikazane su i medijane svake podgrupe formirane na osnovu visine kalcijum skora (tabela 20 a).

Tabela 24a. Agatston skor koronarnih arterija u odnosu na grupe prema CS skoru grupisanom u pet kategorija

		N	Prosek	SD	Medijana	95% CI		Min.	Maks.	sign
						Donja	Gornja			
AGATSTON	CS 0-10	87	0.48	1.79	0.00	0.10	0.86	0.00	10.00	0.000
	CS 11-100	32	50.94	31.21	49.00	39.68	62.19	11.00	100.00	
	CS 101-400	55	231.33	77.53	231.00	210.37	252.29	101.00	368.00	
	CS 401-1000	17	622.94	148.90	621.00	546.38	699.50	424.00	848.00	
	CS >=1001	9	1825.22	614.43	1808.00	1352.93	2297.51	1005.00	2676.00	
	Ukupno	200	207.06	417.95	36,00	148.78	265.34	0.00	2676.00	



Grafikon 35. Agatston skor u odnosu na grupe

Dokazane su statistički značajne razlike među ispitanicima u odnosu na kalcijum skor podgrupe kod Agatston ukupno, kao i kod svih izmerenih koronarnih arterija (prikaz tabela 24a).

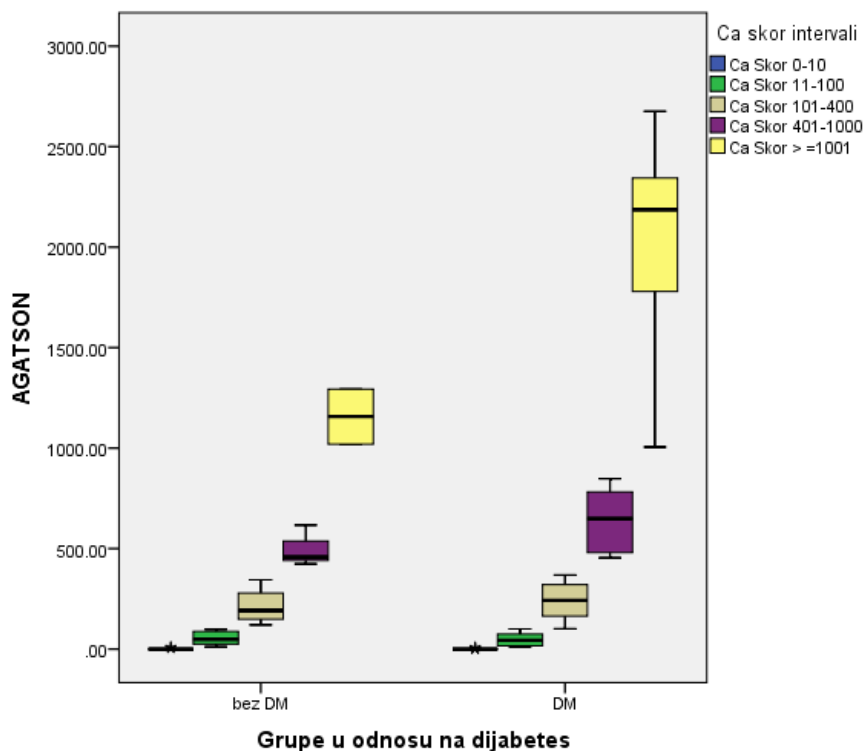
Tabela 24b. Agatston skor u odnosu na grupe prema pojavi DM

Dijabetes		N	Prosek	SD	MEDIJANA	sign
Kontrolna grupa	CS 0-10	56	0.39	1.77	0.00	0.000
	CS 11-100	18	54.00	32.01	49.00	
	CS 101-400	20	215.85	76.50	192.00	
	CS 401-1000	3	499.67	103.03	458.00	
	CS >=1001	2	1157.00	193.75	1157.00	
	Ukupno	99	92.16	195.81	0,00	
DM	CS 0-10	31	0.65	1.85	0.00	0.000
	CS 11-100	14	47.00	30.88	43.50	
	CS 101-400	35	240.17	77.82	242.00	
	CS 401-1000	14	649.36	146.27	649.50	
	CS >=1001	7	2016.14	552.94	2186.00	
	Ukupno	101	319.68	533.07	152,00	

Agatston skor (skor za kvantifikaciju koronarnog kalcijuma) je iznosio $92,16 \pm 195,81$ (Med=0), kod ispitanika bez DM, a kod ispitanika obolelih od DM prosečan ukupni Agatston skor je iznosio $319,68 \pm 533,07$, (Med=152). (Tabela 24c, Grafikon 36)

Tabela 24c. Agatston skor koronarnih arterija u odnosu na grupe prema CS skoru grupisanom u pet kategorija

		N	Prosek	SD	Medijana	95% CI		Min.	Maks.	sign
						Donja	Gornja			
AGATSTON LM	CS 0-10	87	0.05	0.34	0.00	0.03	0.12	0.00	3.00	0.000
	CS 11-100	32	4.84	12.81	2.53	0.23	9.46	0.00	67.00	
	CS 101-400	55	19.16	37.77	6.00	8.95	29.38	0.00	250.00	
	CS 401-1000	17	67.71	75.48	64.00	28.90	106.51	0.00	266.00	
	CS ≥ 1001	9	166.22	174.97	104.00	31.73	300.72	0.00	457.00	
	Ukupno	200	19.30	58.94	0,00	11.08	27.52	0.00	457.00	
AGATSTON LAD	CS 0-10	87	0.14	0.95	0.00	-0.07	0.34	0.00	8.00	0.000
	CS 11-100	32	24.47	22.85	19.00	16.23	32.71	0.00	95.00	
	CS 101-400	55	115.45	57.79	122.00	99.83	131.08	0.00	248.00	
	CS 401-1000	17	291.18	154.31	267.00	211.84	370.52	51.00	550.00	
	CS ≥ 1001	9	774.67	212.39	843.00	611.41	937.93	480.00	1050.00	
	Ukupno	200	95.34	183.70	12,50	69.72	120.95	0.00	1050.00	
AGATSTON Cx	CS 0-10	87	0.13	0.99	0.00	-0.08	0.34	0.00	9.00	0.000
	CS 11-100	32	11.47	15.94	0.00	5.72	17.22	0.00	48.00	
	CS 101-400	55	47.95	56.67	36.00	32.63	63.27	0.00	305.00	
	CS 401-1000	17	118.24	112.53	108.00	60.38	176.09	0.00	432.00	
	CS ≥ 1001	9	210.00	198.97	109.00	57.06	362.94	0.00	511.00	
	Ukupno	200	34.58	78.52	0,00	23.63	45.52	0.00	511.00	
AGATSTON RCA	CS 0-10	87	0.26	1.34	0.00	0,02	0.55	0.00	10.00	0.000
	CS 11-100	32	9.69	17.42	0.00	3.41	15.97	0.00	70.00	
	CS 101-400	55	51.15	60.90	34.00	34.68	67.61	0.00	342.00	
	CS 401-1000	17	181.29	196.33	142.00	80.35	282.24	0.00	820.00	
	CS ≥ 1001	9	674.33	467.95	804.00	314.63	1034.03	75.00	1345.00	
	Ukupno	200	61.49	182.40	0,00	36.05	86.92	0.00	1345.00	



Grafikon 36 . Agatston skor u odnosu na grupe prema pojavi DM

4.7.1 Proseci Agatston skora , LM, LAD, Cx i RCA u odnosu na dijabetes

Određivanje skora kalcijuma koronarnih arterija kao standard u kliničkom ispitivanju i praćenju ispitanika sa dijabetesom. Agatston skor je skor za kvantifikaciju koronarnog kalcijuma (200) . Skor < 10 predstavlja nesigifikantni kalcijum, 11-100 blaži kalcijum, 101- 400 srednju vrednost, 401- 1000 ozbiljno nakupljanje kalcijuma, dok > 1000 ekstenzivno nakupljanje kalcijuma.

Testiranjem Kolmogorov-Smirnov Z dokazano je da serije nemaju normalnu distribuciju.

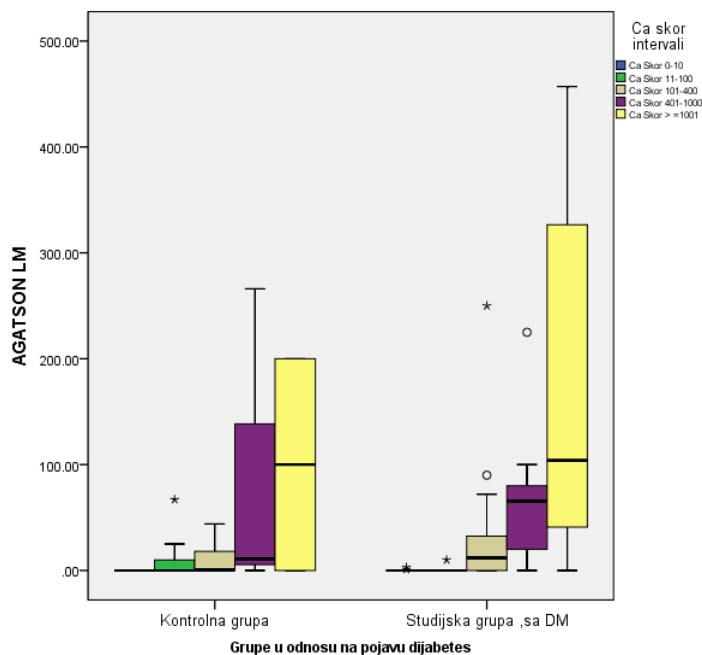
Za testiranje razlika u visini Agatston skora u odnosu na pojavu DM , za serije koje nemaju normalan raspored korišćen je neparametrijski test koji je ekvivalent jednofaktorskoj ANOVA, Kruskal Wallis Test.

Tabela 25a. Agatston skor koronarnih arterija u odnosu na grupe prema pojavi DM

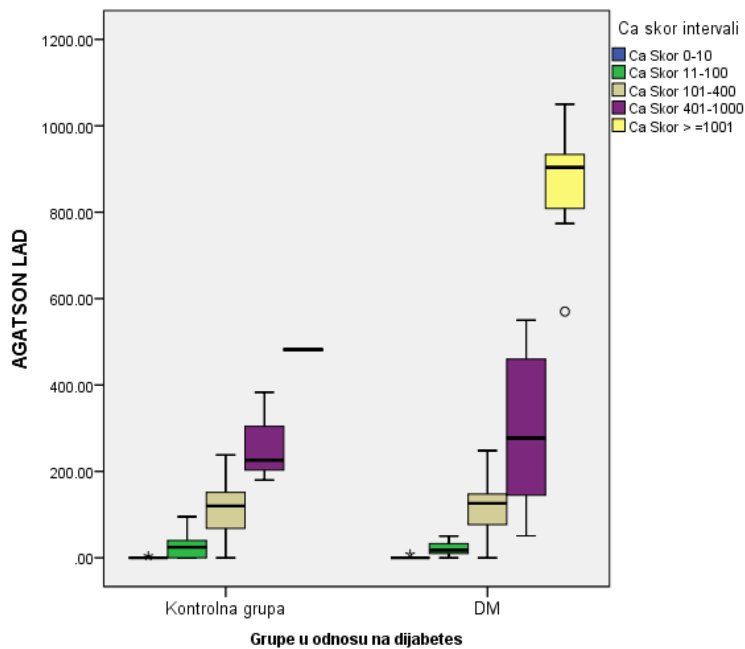
Grupe		Kontrolna Grupa (bez DM)			Studijska Grupa (sa DM)			p sign
		N	Prosek	SD	N	Prosek	SD	
AGATSTON LM	Ca Skor 0-10	56	0.00	0.00	31	0.13	0.56	15.273 0.000
	Ca Skor 11-100	18	8.06	16.39	14	0.71	2.67	
	Ca Skor 101-400	20	9.05	12.56	35	24.94	45.64	
	Ca Skor 401-1000	3	92.33	150.50	14	62.43	57.95	
	Ca Skor > =1001	2	100.00	141.42	7	185.14	188.70	
	Ukupno	99	8.11	34.22	101	30.27	74.30	
Dijabetes		N	Prosek	SD	N	Prosek	SD	
AGATSTON LAD	Ca Skor 0-10	56	0.07	0.53	31	0.26	1.44	177.197 0.000
	Ca Skor 11-100	18	27.39	26.92	14	20.71	16.43	
	Ca Skor 101-400	20	113.70	61.97	35	116.46	56.17	
	Ca Skor 401-1000	3	263.00	106.44	14	297.21	165.35	
	Ca Skor > =1001	2	482.00	2.83	7	858.29	153.10	
	Ukupno	99	45.70	92.88	101	143.99	232.10	
Dijabetes		N	Prosek	SD	N	Prosek	SD	
AGATSTON Cx	Ca Skor 0-10	56	0.04	0.27	31	0.29	1.62	22.346 0.000
	Ca Skor 11-100	18	12.00	17.52	14	10.79	14.27	
	Ca Skor 101-400	20	31.35	32.85	35	57.43	65.14	
	Ca Skor 401-1000	3	29.67	25.93	14	137.21	115.25	
	Ca Skor > =1001	2	372.00	192.33	7	163.71	188.07	
	Ukupno	99	16.95	58.67	101	51.85	91.03	
Dijabetes		N	Prosek	SD	N	Prosek	SD	
AGATSTON RCA	Ca Skor 0-10	56	0.29	1.55	31	0.23	0.88	49.227 0.000
	Ca Skor 11-100	18	6.56	13.50	14	13.71	21.32	
	Ca Skor 101-400	20	61.75	85.96	35	45.09	40.71	
	Ca Skor 401-1000	3	114.67	137.43	14	195.57	208.07	
	Ca Skor > =1001	2	203.00	140.01	7	809.00	439.88	
	Ukupno	99	21.40	60.15	101	100.77	243.95	

Prvo će biti prikazane prosečne vrednosti Skora kalcijuma .Odredjen je kalcijum skor koronarnih arterija , LM, LAD,Cx I RCA u odnosu na pojavu DM .(Tabela 25a)

Agatston skor LM je kod ispitanika bez DM iznosio $8,1 \pm 34,22$, a kod ispitanika obolelih od DM prosečan Agatston LM je iznosio $30,27 \pm 74,3$. (Grafikon 38)

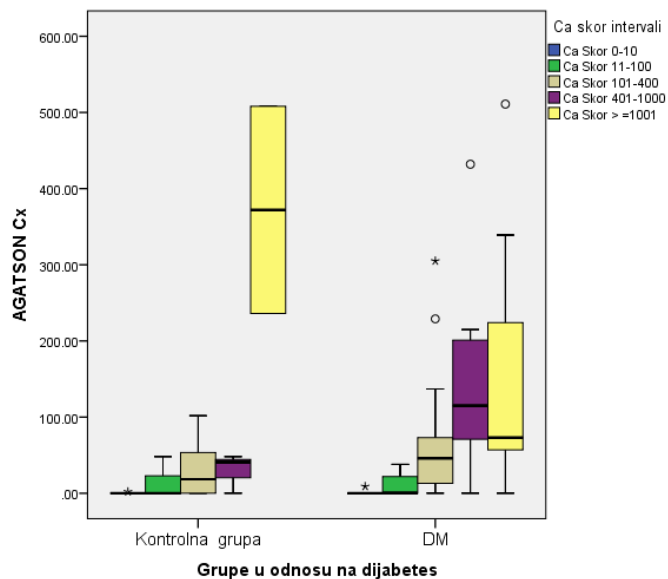


Grafikon 38. Prosečna vrednost Skora kalcijuma LM prema grupama u odnosu na dijabetes



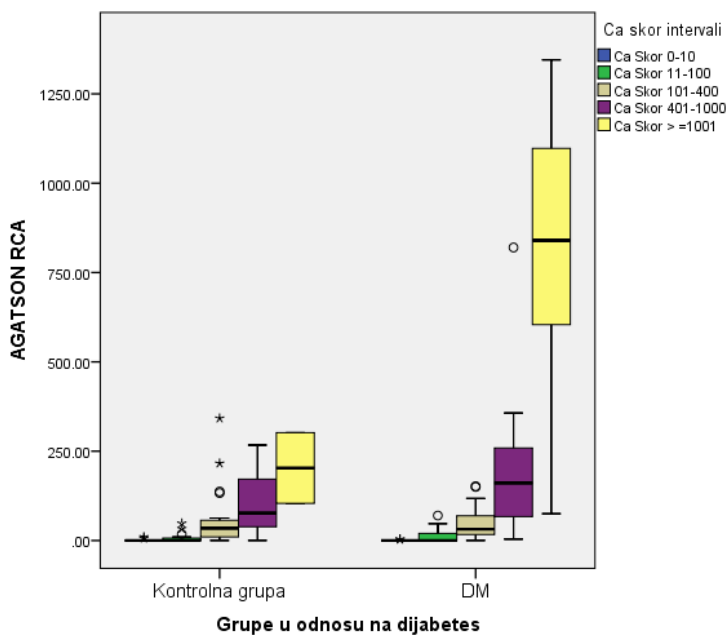
Grafikon 39. Prosečna vrednost Skora kalcijuma LAD prema grupama u odnosu na dijabetes

Agatston skor LAD je kod ispitanika bez DM iznosio $45,7 \pm 92,88$, a kod ispitanika obolelih od DM prosečan Agatston LAD je iznosio $143,99 \pm 232,10$. (Grafikon 39)



Grafikon 40. Prosečna vrednost Skora kalcijuma Cx prema grupama u odnosu na dijabetes

Agatston skor Cx je kod ispitanika bez DM iznosio $16,95 \pm 58,67$, a kod ispitanika obolelih od DM prosečan Agatston Cx je iznosio $51,85 \pm 91,03$ (Grafikon 40).



Grafikon 41. Prosečna vrednost Skora kalcijuma RCA prema grupama u odnosu na dijabetes

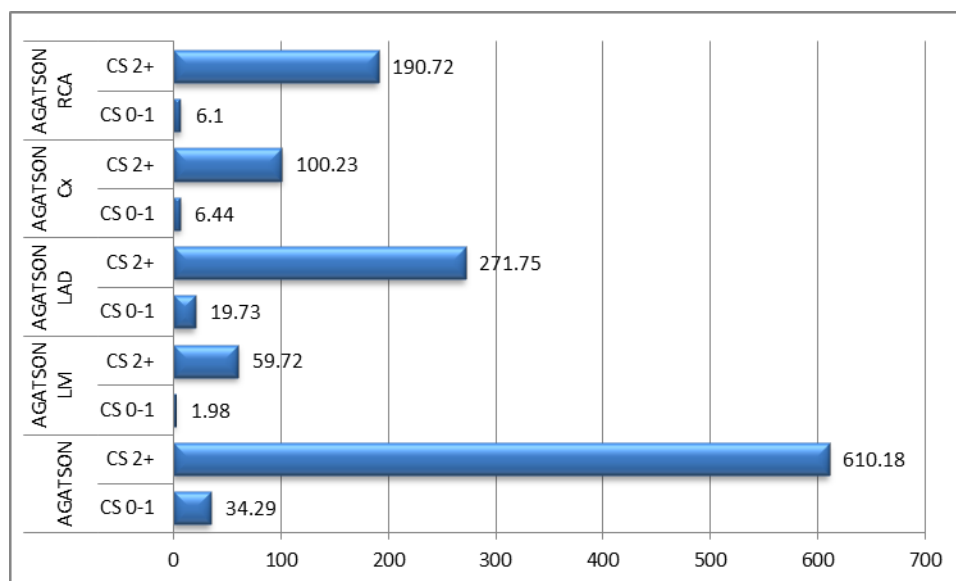
Agatston skor RCA je kod ispitanika bez DM prosečan Agatston RCA je iznosio $21,40 \pm 60,15$, a kod ispitanika obolelih od DM prosečan Agatston RCA je iznosio $100,77 \pm 244,95$ (Grafikon 41).

Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u visini kalcijum skor koronarnih arterija , LM, LAD, Cx i RCA u odnosu na pojavu DM, kao i u odnosu na CS skor i pojavu dijabetesa (grafikoni 38-41).

Tabela 25b. Agatston skor koronarnih arterija u odnosu na grupe prema CS skor do i preko 200

		N	Prosek	SD	95% CI		Min.	Maks.	sign
					Donja	Gornja			
AGATSTON	Ca Skor<200	140	34.29	55.32	25.05	43.54	0.00	189.00	0.000
	Ca Skor≥200	60	610.18	588.11	458.26	762.11	200.00	2676.00	
	Ukupno	200	207.06	417.95	148.78	265.34	0.00	2676.00	
AGATSTON LM	Ca Skor<200	140	1.98	7.62	0.70	3.25	0.00	67.00	0.000
	Ca Skor≥200	60	59.72	95.95	34.93	84.50	0.00	457.00	
	Ukupno	200	19.30	58.94	11.08	27.52	0.00	457.00	
AGATSTON LAD	Ca Skor<200	140	19.73	38.10	13.36	26.10	0.00	174.00	0.000
	Ca Skor≥200	60	271.75	255.31	205.80	337.70	0.00	1050.00	
	Ukupno	200	95.34	183.70	69.72	120.95	0.00	1050.00	
AGATSTON Cx	Ca Skor<200	140	6.44	15.00	3.93	8.94	0.00	78.00	0.000
	Ca Skor≥200	60	100.23	118.32	69.67	130.80	0.00	511.00	
	Ukupno	200	34.58	78.52	23.63	45.52	0.00	511.00	
AGATSTON RCA	Ca Skor<200	140	6.10	14.64	3.65	8.55	0.00	78.00	0.000
	Ca Skor≥200	60	190.72	295.71	114.33	267.11	0.00	1345.00	
	Ukupno	200	61.49	182.40	36.05	86.92	0.00	1345.00	

Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u visini kalcijum skor koronarnih arterija , LM ($p<0,0001$), LAD($p<0,0001$), Cx ($p<0,0001$) i RCA ($p<0,0001$) u odnosu podelu Cs na podgrupe do i preko 200 (tabela 25b,grafikon 42).



Grafikon 42. Prosečna vrednost Skora kalcijuma koronarnih arterija prema grupama CS do i preko 200

Tabela 25c. Agatston skor koronarnih arterija ukupno prema CS skoru do i preko 200

		Kontrolna grupa			DM		
		Broj	Prosek	SD	Broj	Prosek	SD
AGATSTON	Ca Skor<200	84	29.89	52.52	56	40.89	59.15
	Ca Skor≥200	15	440.87	313.82	45	666.62	647.63
	Ukupno	99	92.16	195.81	101	319.68	533.07
AGATSTON LM	Ca Skor<200	84	2.49	8.78	56	1.21	5.44
	Ca Skor≥200	15	39.60	80.54	45	66.42	100.48
	Ukupno	99	8.11	34.22	101	30.27	74.30
AGATSTON LAD	Ca Skor<200	84	17.23	35.90	56	23.48	41.24
	Ca Skor≥200	15	205.13	143.70	45	293.96	280.75
	Ukupno	99	45.70	92.88	101	143.99	232.10
AGATSTON Cx	Ca Skor<200	84	6.11	15.48	56	6.93	14.36
	Ca Skor≥200	15	77.67	134.22	45	107.76	113.18
	Ukupno	99	16.95	58.67	101	51.85	91.03
AGATSTON RCA	Ca Skor<200	84	4.07	11.15	56	9.14	18.40
	Ca Skor≥200	15	118.47	112.66	45	214.80	332.93
	Ukupno	99	21.40	60.15	101	100.77	243.95

Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u visini kalcijum skor koronarnih arterija u grupi bez DM, LM ($p < 0,0001$), LAD ($p < 0,0001$), Cx ($p < 0,0001$) i RCA ($p < 0,0001$) u odnosu podelu Cs na podgrupe do i preko 200 (tabela 25c.).

Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u visini kalcijum skor koronarnih arterija u grupi sa dijabetesom kod koronarne arterije LM ($p < 0,0001$), LAD ($p < 0,0001$), Cx ($p < 0,0001$) i RCA ($p < 0,0001$) u odnosu podelu Cs na podgrupe do i preko 200 (tabela 23.).

U grupi sa dijabetesom sve vrednosti koronarnih arterija su vise nego u grupi bez dijabetesa (tabela 25c.)

4.7.1.1 Korelacija u odnosu na dijabetes i visinu agatsom skora lm,lad,cx i rca

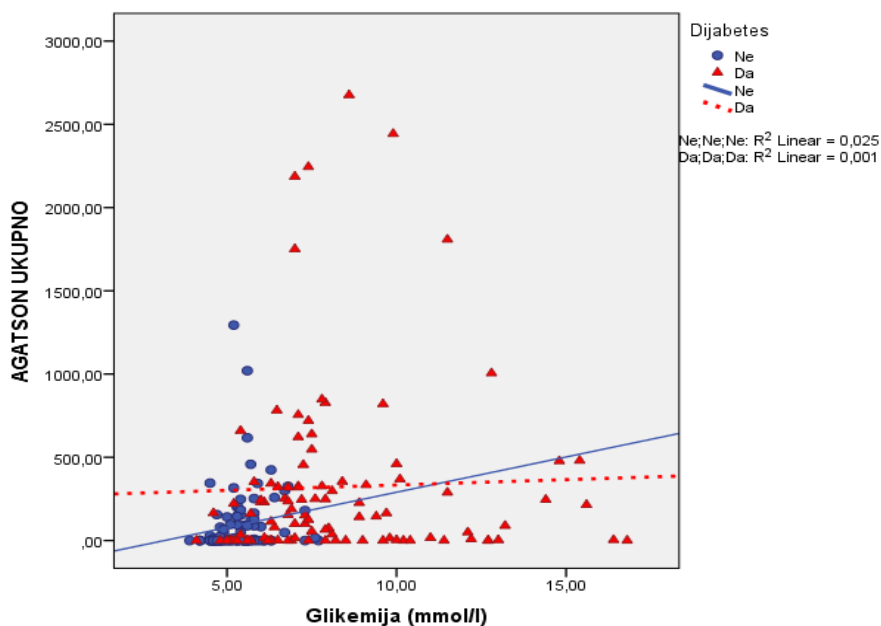
U tabeli 23. opisana je korelacija izmedju skora kalcijuma koronarnih arterija , LM, LAD, Cx i RCA u odnosu na intervalnu distribuciju ukupnog kalcijum skora od 0-10 do skora kalcijuma , 11-100, 101-400 ,401-1000 , ka i podgrupe sa CS iznad 1000, zatim i korelaciju inervalu CS do i preko 200 i skorova koronarnih arterija, a sve korelacije su prikazane u odnosu na pojavu dijabetesa.

Tabela 26. Korelacija Agatston skora u odnosu na grupe prema pojavi dijabetesa , Skor kalcijuma

Grupe	AGATSTON	AGATSTON LM	AGATSTON LAD	AGATSTON Cx	AGATSTON RCA	CS interval	CS < 200>
R	0.339**	0.250**	0.313**	0.294**	0.315**	0.319**	0.321**
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
N	200	200	200	200	200	200	200

Na grafikonu 43. je prikazana korelacija visine Skora kalcijuma ukupno i visine glikemije kod ispitanika bez DM tako i kod obolelih od DM.

Dokazana je statistički značajna korelacija izmedju pojave dijabetesa i skora kalcijuma za sve koronarne arterije ukupno kao i pojedinačno , $p < 0,0001$, više vrednosti skora kalcijuma značajno češće su vezane za dijabetes. (Tabela 26).



Grafikon 43. Korelacija Skora kalcijuma i visine glikemije prema grupama u odnosu na dijabetes

4.8 Koronarna angiografija

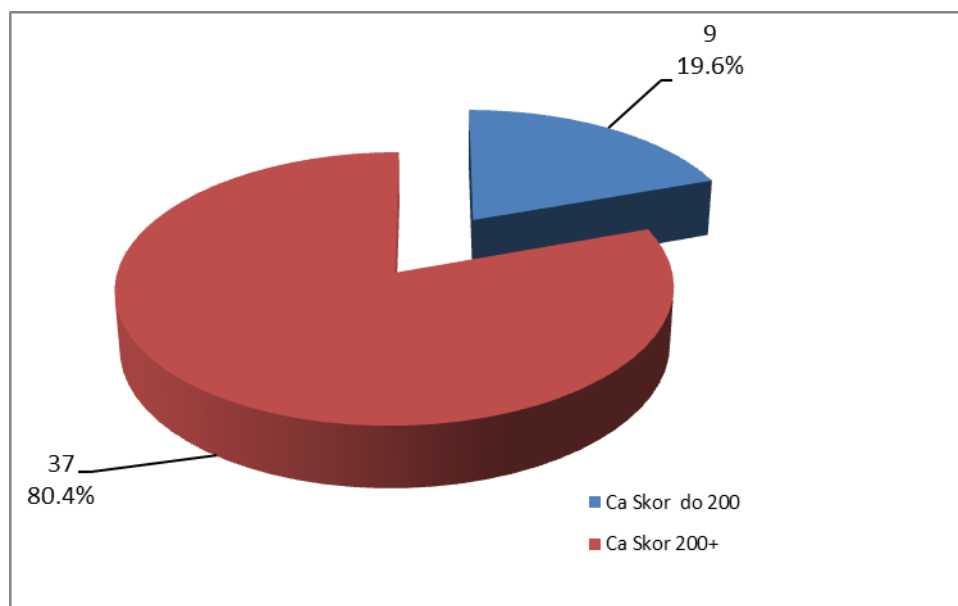
Selektivna koronarografija kod odabranih ispitanika na osnovu rezultata indikacija neinvazivnih testova prikazana je u tabeli 27a:

Tabela 27. Distribucija ispitanika prema selektivnoj koronarografiji i u odnosu na pojavu DM

	Bez DM		Sa DM		Ukupno	%
	Broj	%	Broj	%		
Koronarografija	11/99	11,1%	35/101	34,7%	46/200	23,0%

Koronarografija je rađena kod 46(23%) ispitanika. Medju pacijentima bez dijabetesa koronarografija je radjena kod 11(11,1%) ispitanika, a medju pacijentima sa dijabetesom koronarografija je radjena kod 35 (34,7%) ispitanika. Pokazano je da je potreba za koronarografijom bila statistički značajno češća kod ispitanika sa DM, $\chi^2=15,646$, $p<0,0001$. (Tabela 27)

U tabelama 28a.i 28b. i na grafikonu 45. opisane su stepen stenozu koronarnih arterija, LM, LAD,Cx I RCA , u odnosu na pojavu dijabetesa,dok je na grafikonu 44 prikazana distribucija ispitanika u odnosu na skor kalcijuma do i preko 200 Agatsonovih jedinica u odnosu na potrebu za koronarnom angiografijom.

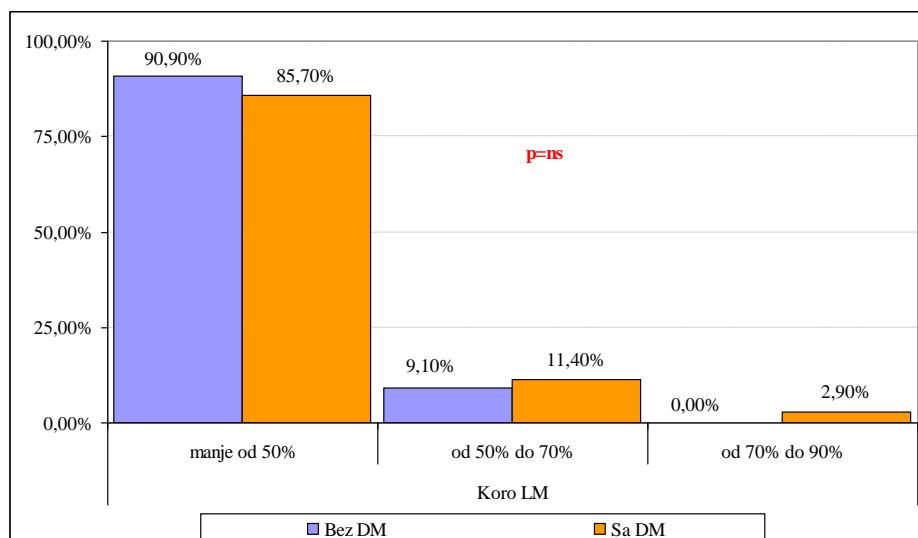


Grafikon 44. Distribucija ispitanika prema CS skoru kod koronarografije

Tabela 28a. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozu LM u odnosu na pojavu DM

Koro LM	Bez DM		Sa DM		Ukupno	%	c2, sign
	Broj	%	Broj	%			
manje od 50%	10	90,9%	30	85,7%	40	87,0%	0,382 0,826/ns
od 50% do 70%	1	9,1%	4	11,4%	5	10,9%	
od 70% do 90%	0	0,0%	1	2,9%	1	2,2%	
Ukupno	11	23,9%	35	76,1%	46	100,0%	

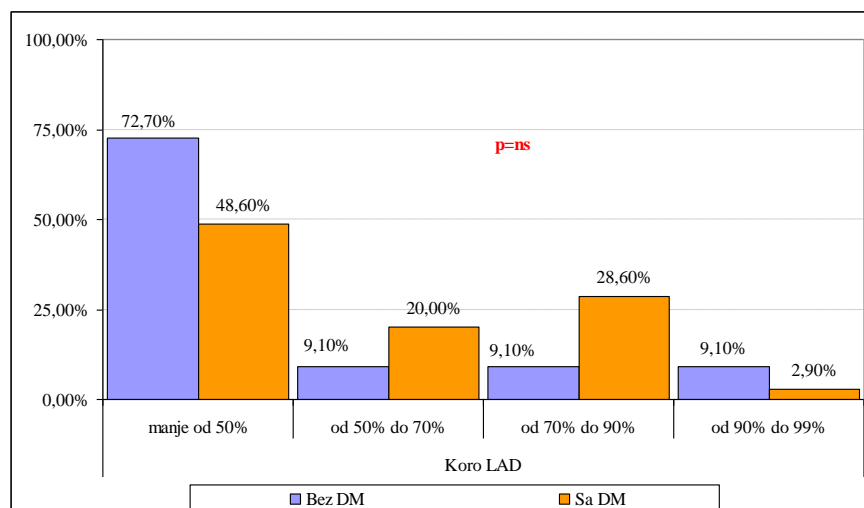
Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na dijabetes i stenozu LM ,p=ns. (tabela 28a, Grafikon 44b)



Grafikon 45. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozu LM u odnosu na pojavu DM

Tabela 28b. Distribucija ispitanika prema prema koronarnoj stenozu LAD u odnosu na pojavu DM

Koro LAD	Bez DM		Sa DM		Ukupno	%	x2, sign
	Broj	%	Broj	%			
manje od 50%	8	72,7%	17	48,6%	25	54,3%	3,548 0,315/ns
od 50% do 70%	1	9,1%	7	20,0%	8	17,4%	
od 70% do 90%	1	9,1%	10	28,6%	11	23,9%	
od 90% do 99%	1	9,1%	1	2,9%	2	4,3%	
Ukupno	11	23,9%	35	76,1%	46	100,0%	

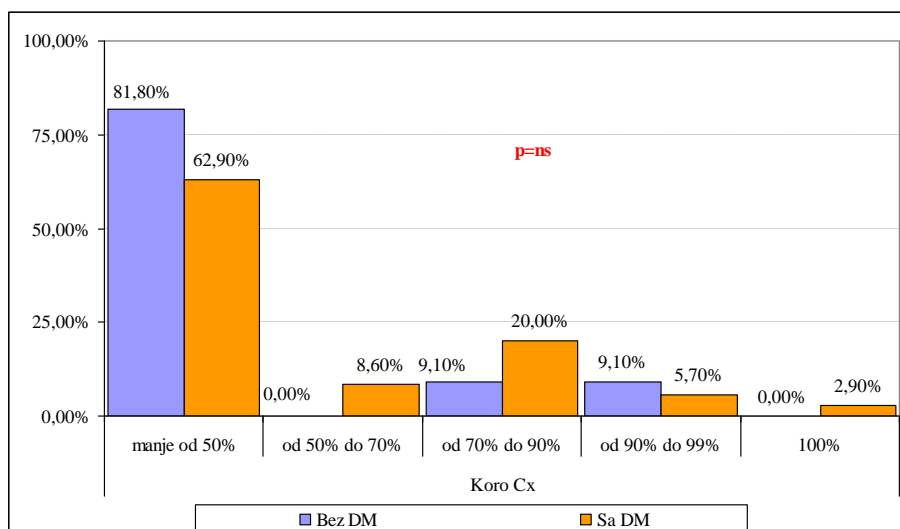


Grafikon 46. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozu LAD u odnosu na pojavu DM

Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na dijabetes i stenozu LAD ,p=ns.(Tabela 28b, Grafikon 46)

Tabela 28c. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozu Cx u odnosu na pojavu DM

Koro Cx	Bez DM		Sa DM		Ukupno	%	x2, sign
	Broj	%	Broj	%			
manje od 50%	9	81,8%	22	62,9%	31	67,4%	2,423 0,659/ns
od 50% do 70%	0	0,0%	3	8,6%	3	6,5%	
od 70% do 90%	1	9,1%	7	20,0%	8	17,4%	
od 90% do 99%	1	9,1%	2	5,7%	3	6,5%	
100%	0	0,0%	1	2,9%	1	2,2%	
Ukupno	11	23,9%	35	76,1%	46	100,0%	

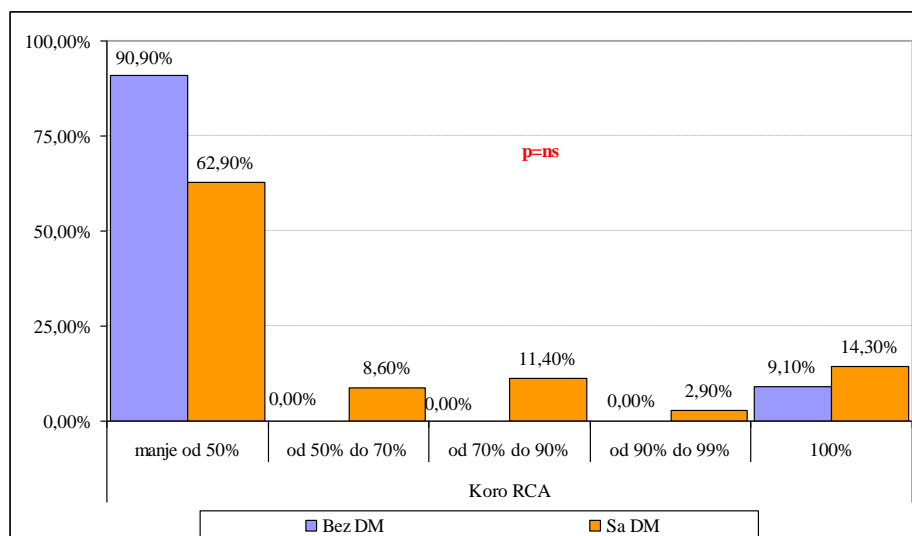


Grafikon 47. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozu Cx u odnosu na pojavu DM

Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na dijabetes i stenozu Cx ,p=ns.(Tabela 28c, Grafikon 47) Nije dokazana statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na dijabetes i stenozu RCA ,p=ns. (Tabela 28 d., Grafikon 48)

Tabela 28d. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozu RCA u odnosu na pojavu DM

Koro RCA	Bez DM		Sa DM		Ukupno	%	x2, sign
	Broj	%	Broj	%			
manje od 50%	10	90,9%	22	62,9%	31	32	3,634 0,458/ns
od 50% do 70%	0	0,0%	3	8,6%	3	3	
od 70% do 90%	0	0,0%	4	11,4%	8	4	
od 90% do 99%	0	0,0%	1	2,9%	3	1	
100%	1	9,1%	5	14,3%	1	6	
Ukupno	11	23,9%	35	76,1%	46	46	



Grafikon 48. Distribucija ispitanika prema koronarnoj stenozi RCA u odnosu na pojavu DM

4.8.1 Intima medija - kompleks i skor kalcijuma

Daljom analizom dobijenih rezultata vaskularnim kolor dupleks ehosonografskim pregledom u odnosu na rezultat Skora kalcijuma i dijabetes, prikazana je u tabeli 29a i 29b.

Dokazano je da medju ispitanicima sa normalnim nalazom IMK ($\chi^2=1,619, p=0,203$), ne postoji razlika u odnosu na pojavu dijabetesa, iako je više ispitanika sa skorom kalcijuma ispod 200, normalnim vrednostima IMK i bez DM. (Tabela 29a). Medju ispitanicima sa skorom kalcijuma od 200 i više nije dokazana razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na pojavu dijabetesa u odnosu na normalne i/ili povišene IMK vrednosti. (Tabela 29a)

Dokazano je da medju ispitanicima sa povisenim nalazom IMK ($\chi^2=5,421, p<0,020$), postoji razlika u odnosu na pojavu dijabetesa, značajno je više ispitanika sa skorom kalcijuma iznad 200, povisenim IMK sa DM. (Tabela 29b).

Tabela 29a. Distribucija prema rezultatu IMK , prema pojavi dijabetesa i Skor kalcijuma

Intima medija kompleks		Grupe		Ukupno	x ² ,p
		Kontrolna	DM		
Normalna	CS<200	67	35	102	1.619 0.203
	%	65.7%	34.3%	100.0%	
	CS>200	4	5	9	
	%	44.4%	55.6%	100.0%	
	Ukupno	71	40	111	
	% ukupno	64.0%	36.0%	100.0%	
Povisena	CS<200	17	21	38	5.421 0.020
	%	44.7%	55.3%	100.0%	
	CS>200	11	40	51	
	%	21.6%	78.4%	100.0%	
	Ukupno	28	61	89	
	% ukupno	31.5%	68.5%	100.0%	
Ukupno	CS<200	84	56	140	20.582 0.000
	%	60.0%	40.0%	100.0%	
	CS>200	15	45	60	
	%	25.0%	75.0%	100.0%	
	Ukupno	99	101	200	
	% ukupno	49.5%	50.5%	100.0%	

Dokazano je da medju ispitanicima sa normalnim nalazom IMK u odnosu na povišenu IMK ($x^2=3.928, p=0.047$) postoji značajna razlika u odnosu na pojavu dijabetesa kod CS 0-10 , je više ispitanika sa skorom kalcijuma ispod 10 , normalnim vrednostima IMK i bez DM. (Tabela 29b) .

Medju ispitanicima sa skorom kalcijuma od 11-100 je dokazana dokazana razlika kod ispitanika sa normalnim nalazom IMK u odnosu na povišenu IMK ($x^2=4.073, p=0.044$) . Postoji značajna razlika u odnosu na pojavu dijabetesa kod CS 11-100 , je više ispitanika sa skorom kalcijuma ispod 10 , normalnim vrednostima IMK i bez DM u odnosu na .distribuciju ispitanika u odnosu na pojavu dijabetesa u odnosu na normalne i/ili povišene IMK vrednosti .(Tabela 29b)

Medju ispitanicima sa skorom kalcijuma od 101-400 i preko 401 nije dokazana razlika medju grupama u odnosu na pojavu dijabetesa i vrednosti IMK .(Tabela 29b)

Tabela 29b. Distribucija prema rezultatu IMK , prema pojavi dijabetesa i Skor kalcijuma

Ca skor intervali	IMK	Grupe		Ukupno	
		Kontrolna	DM		
Ca Skor 0-10	Normalna	48	21	69	3.928c 0.047*
	%	69.6%	30.4%	79.3%	
	Povisena	8	10	18	
	%	44.4%	55.6%	20.7%	
	Ukupno CS<200	56	31	87	
	%	64.4%	35.6%	43.5%	
Ca Skor 11-100	Normalna	15	7	22	4.073d 0.044*
	%	68.2%	31.8%	68.8%	
	Povisena	3	7	10	
	%	30.0%	70.0%	31.3%	
	Ukupno CS<200	18	14	32	
	%	56.3%	43.8%	100.0%	
Ca Skor 101-400	Normalna	7	10	17	.246e 0.620
	%	41.2%	58.8%	30.9%	
	Povisena	13	25	38	
	%	34.2%	65.8%	69.1%	
	Ukupno CS<200	20	35	55	
	%	36.4%	63.6%	100.0%	
Ca Skor 401-1000	Normalna	0	1	1	.228f 0.633
	%	0.0%	100.0%	5.9%	
	Povisena	3	13	16	
	%	18.8%	81.3%	94.1%	
	Ukupno CS<200	3	14	17	
	%	17.6%	82.4%	100.0%	
Ca Skor > =1001	Normalna	1	1	2	1.148g 0.284
	%	50.0%	50.0%	22.2%	
	Povisena	1	6	7	
	%	14.3%	85.7%	77.8%	
	Ukupno CS<200	2	7	9	
	%	22.2%	77.8%	100.0%	

4.8.2 Intima medija - kompleks , stepen 10-godišnjeg rizika od KVB i skor kalcijuma

Analizom skora kalcijuma i IMK dobijeni su sledeci rezultati (Tabela 30):

Analizom stepena rizika za KVB , skora kalcijuma i IMK dobijeno je da je bilo 40 pacijenata sa stepenom rizika za KVB ispod 1% , od kojih je sa skorom kalcijuma 0-10 bilo 33, sa CS višim od 10 bilo je 7 ispitanika sa normalnom IMK.

Tabela 30. Odnos šanse stepena rizika za KVB, skora kalcijuma i IMK

Odds ratio	Procena rizika (OR)	SE	Donja	Gornja
(Rizik do 1%)	9.2857	2.5569	1.4748	58.4671

Odnos šanse da ispitanici sa normalnom IMK imaju CS ispod 10 i nemaju dijabetes je 9,2 puta viša nego da imaju CS iznad 10 i imaju dijabetes.

Tabela 31a. Logistička regresiona analiza prediktorskog uticaja na povišene IMK

IMK		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Prediktori	CS_200	2.352	.424	30.812	1	0.000	10.509	4.580	24.115
	DM	.896	.351	6.505	1	0.011	2.450	1.231	4.879
	Rizik za KVB	.946	.390	5.895	1	0.015	2.576	1.200	5.529
	Constant	-2.562	.563	20.734	1	0.000	0.077		

Analizom stepena rizika za KVB podeljenog na dve podgrupe na nizak/umeren i na umeren/visok stepen rizika za KVB , skora kalcijuma do i preko 200 i prisustva dijabetesa dokazana je prediktorska moc svakog pojedinačnog prediktora na povišenu IMK.

Uticaj prediktora - vrednosti CS iznad 200 10 puta češće prate povišenu IMK, prisustvo DM 2,45 puta češće prate povišenu IMK, dok prisustvo umeren/visokog stepen rizika za KVO 2,6 puta češće prate povišenu IMK(Tabela 31a).

Tabela 31b. Logistička regresiona analiza prediktorskog uticaja na povišene IMK

IMK		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Udruženi	Udruženo delovanje CS do i preko 200, Rizik za KVO i DM	1.817	0.364	24.888	1	0.000	6.152	3.013	12.560
	Constant	-.716	.170	17.812	1	0.000	0.489		

Udruženi uticaj prediktora i to vrednosti CS iznad 200 , prisustvo dijabetesa, umeren i visok rizik za KVO 6,1 puta češće prate povišenu IMK (Tabela 31b).

Tabela 31c. Logistička regresiona analiza prediktorskog uticaja na povišene IMK

IMK		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
IMK	Pol	-.699	.289	5.843	1	.016	.497	.282	.876
	Constant	.854	.465	3.367	1	.067	2.348		

Dokazano je da je je pol nezavisan prediktor za povišenu IMK ($p < 0,016$) (Tabela 31c).

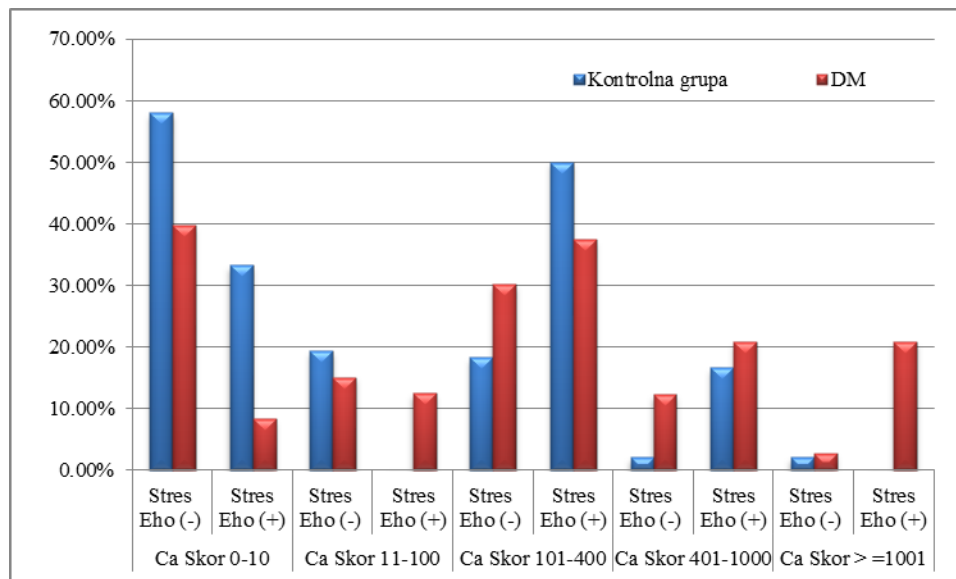
4.8.3 Stres eho i skor kalcijuma

Analizom rezultata stres-ehokardigrafskog testa utvrđeno je da je od 197 ispitanika koji su imali odredjen i Skor kalcijuma distribucija u odnosu na rezultat testa sledeća (tabela 32).

Tabela 32. Skor kalcijuma u odnosu na rezultat stres –eho testa –učesće u %

		Kontrolna grupa (n=99)		DM (n=101)		Ukupno (n=200)	Sign. p
		Mean±SD		Mean±SD			
STRES EHO TEST							
Negativan Stres Eho (-)		93(93.9%)		73(75.2%)		166(84.7%)	$\chi^2=13.191$ p<0.0001***
Positivan Stres Eho (+)		6 (6.1%)		24(24.8%)		30(15.3%)	
AS							
Ca score and Stres-echo test							
Ca skor ≤199	Negativan Stres Eho (-)	82(97.6%)		50(90.9%)		132(95%)	$\chi^2=3.129$ p=0.077
	Positivan Stres Eho (+)	2(2.4%)		5(9.1%)		7(5%)	
OR (Ca score 0-199 and Stres-echo test/DM vs Control)= 4.1±2.3.95% CI(0.76-21.6), McNemar's Test, p<0.0001***							
Ca skor ≥200	Negativan Stres Eho (-)	11(73.3%)		23(54.8%)		34(59.6%)	$\chi^2=1.584$ p=0.208/ns
	Positivan Stres Eho (+)	4 (26.7%)		19 (45.2%)		23(40.4%)	
OR (Ca score 200+ and Stres-echo test/DM vs Control)= 2.27±1.9.95% CI(0.63-8.3), McNemar's Test, p<0.003**							
		Kontrolna grupa (n=99)		DM (n=101)		Ukupno (n=200)	Sign. p
		Mean±SD		Mean±SD			
Ca Skor 0-10	Stres Eho (-)	54	58.06%	29	39.73%	83	0.377
	Stres Eho (+)	2	33.33%	2	8.33%	4	0.539
Ca Skor 11-100	Stres Eho (-)	18	19.35%	11	15.07%	29	4.256 0.039*
	Stres Eho (+)	0	0.00%	3	12.50%	3	
Ca Skor 101-400	Stres Eho (-)	17	18.28%	22	30.14%	39	1.330
	Stres Eho (+)	3	50.00%	9	37.50%	12	0.249
Ca Skor 401-1000	Stres Eho (-)	2	2.15%	9	12.33%	11	0.006
	Stres Eho (+)	1	16.67%	5	20.83%	6	0.938
Ca Skor > =1001	Stres Eho (-)	2	2.15%	2	2.74%	4	3.214
	Stres Eho (+)	0	0.00%	5	20.83%	5	0.073

1. 166 ispitanika je imalo negativan test, bilo je 93 ispitanika sa negativnim stres eho testom u kontrolnoj grupi, a od toga 58,1% skor kalcijuma 0-10, 19,35% Skor kalcijuma 11-100, 18,28% ispitanika je imalo skor kalcijuma 101-400, 2,15% je imalo skor kalcijuma 401-1000, a 2,15% je imalo skor kalcijuma 1000 i više ,medju nedijabeticarima. (Tabela 32,Grafikon 49) Takodje je bilo je 73 ispitanika sa negativnim stres eho testom u grupi sa dijabetesom, a od toga 39,7% skor kalcijuma 0-10, 15,07% Skor kalcijuma 11-100, 30,14% ispitanika je imalo skor kalcijuma 101-400, 12,33% je imalo skor kalcijuma 401-1000, a 2,74% je imalo skor kalcijuma 1000 i više. (Tabela 32,Grafikon 49)
2. 30 ispitanika je imalo pozitivan test, a od toga u grupi bez DM bilo je 6 ispitanika i to - 33,3% ispitanika i skor kalcijuma 0-10, a 3(50%) ispitanika je imalo skor kalcijuma 101-400, kao i 1 (16,7%) ispitanik sa CS 401-1000, (Tabela 32) .U grupi sa DM bilo je 24 ispitanika sa pozitivnim Stres Echo testom i to - 8,3% ispitanika i skor kalcijuma 0-10, ,kao i 3(12,5%) ispitanika je imalo skor kalcijuma 11-100, u podgrupi sa CS 101-400 bilo je 9(37,5%), 5 (20,8%) ispitanika sa CS 401-1000, i 5 (20,8%) ispitanika sa CS 1000 i više(Tabela 32)



Grafikon 49. Skor kalcijuma u odnosu na rezultat stres –eho testa –učesće u procentima

Statistički su značajno najzastupljeniji pacijenti sa pozitivnim nalazom i Skorom kalcijuma preko 100, dok je učešće kod negativnog rezultata Stres eho test ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10, $p < 0,0001$. (Grafikon 49)

Analizom rezultata stres-ehokardigrafskog testa utvrđeno je da je od 200 ispitanika sa Skorom kalcijuma distribucija u odnosu na rezultat testa i pojave DM sledeća : (Grafikon 50)

- 1. Dokazano je da medju ispitanicima sa negativnim nalazom Stres eho testa ($\chi^2=12,674$, $p < 0,013$) postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na pojavu dijabetesa , značajno je više ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10 , negativnim nalazom Stres eho testa i bez DM.*
- 2. Medju ispitanicima sa pozitivnim nalazom Stres eho testa ($\chi^2=1,375$, $p=0,712$) ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u odnosu na pojavu i Skora kalcijuma (Grafikon 50) osim medju ispitanicima bez DM u odnosu na DM u grupi sa kalcijum skorom od 11-100 ($p < 0,039$) gde je ispitanika sa dijabetesom i pozitivnim Stres eho tesnom značajno više u odnosu na kontrolnu grupu.*

4.8.4 Koronarna rezerva protoka –CFR i skor kalcijuma

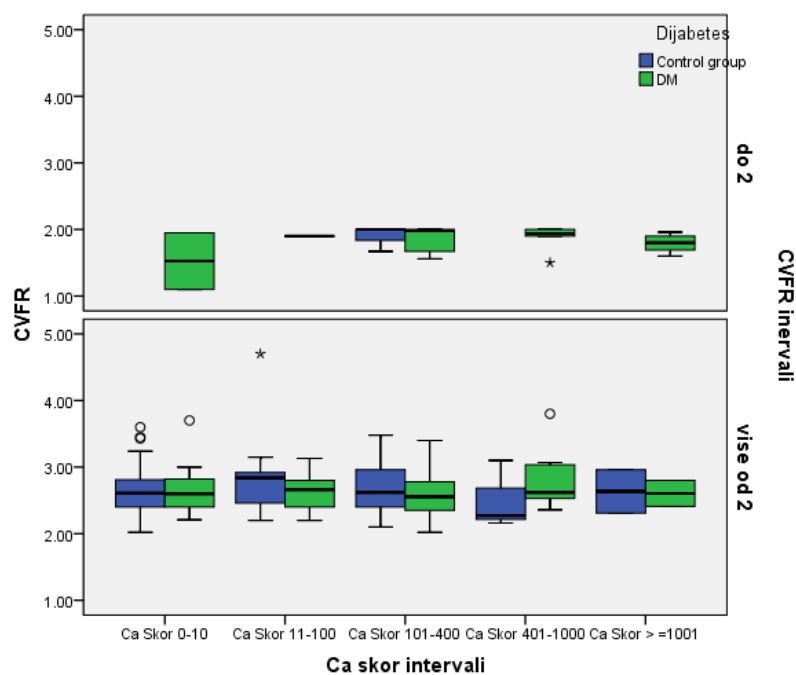
U tabeli 33. prikazane su vrednosti brzine protoka, prosečna vrednost, standardna devijacija i medijana, u odnosu na skor kalcijuma, kako kod ukupnog broja ispitanika ,tako i u odnosu na pojavu DM.

Dobijene vrednosti su testirane i parametrijskim ANOVA testom i njegovim pandamom medju neparametrijskim testovima za odabrane parametre u okviru svakog pojedinačnog Skora kalcijuma do i preko 200. Dokazano je sledeće:

Tabela 33. Prosečne vrednosti CFR LAD kod ispitanika ukupno i u odnosu na dijabetes i Skor kalcijuma

Grupe		Kontrolna Grupa (bez DM)			Studijska Grupa (sa DM)			p sign
		N	Prosek	SD	N	Prosek	SD	
CS	Ca Skor <200	84	2.67	0.39	56	2.54	0.38	4,725 0.003
	Ca Skor >=200	15	2.47	0.48	45	2.39	0.50	
	Ukupno	N	Prosek	SD	N	Prosek	SD	
CS	Ca Skor 0-10	56	2.62	0.33	31	2.57	0.42	2.559 0.000
	Ca Skor 11-100	18	2.82	0.55	14	2.58	0.32	
	Ca Skor 101-400	20	2.57	0.47	35	2.47	0.39	
	Ca Skor 401-1000	3	2.51	0.51	14	2.42	0.60	
	Ca Skor > =1001	2	2.64	0.46	7	2.02	0.43	
	Ukupno	99	2.64	0.41	101	2.48	0.44	

- Prosečan CFR LAD je nizi u pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma do 200 , ne statistički značajno ($Z=-0,45$, $p=0,651$).
- Prosečan CFR LAD je nizi u pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma ≥ 200 , ne statistički značajno ($Z=-1,45$, $p=0,147$).



Grafikon 50 .Prosečne vrednosti CFR LAD kod ispitanika ukupno i u odnosu na dijabetes i SC

Kod podele CS na 5 podgrupa dokazano je da je :

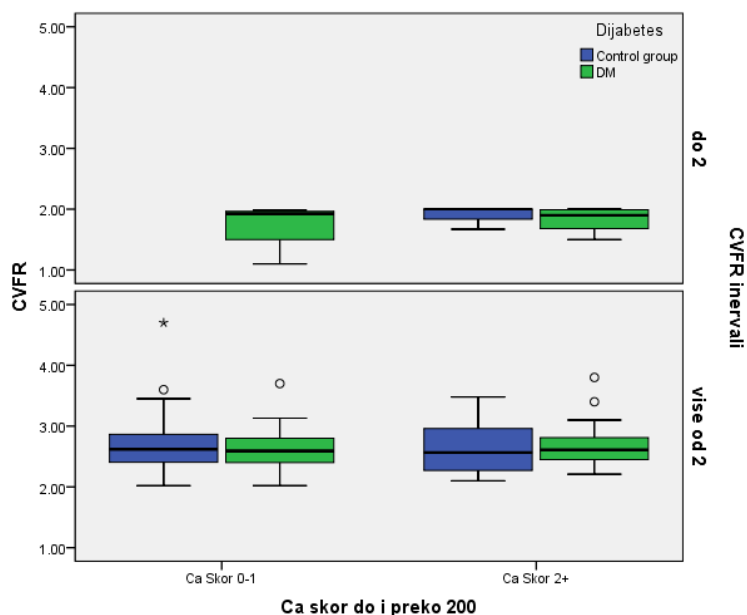
- Prosečan CFR LAD je *nizi* u *pacijenata sa dijabetesom* u odnosu na pacijente bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma preko 1000 , *statistički značajno* ($p < 0,02$).
- Prosečan CFR LAD je *nizi* u *pacijenata sa dijabetesom* u odnosu na pacijente bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma u svim podgrupama ali ne *statistički značajno* .

Dobijene vrednosti CFR LAD su testirane u odnosu na dijabetes i nivo kalcijum skora do i preko 200 i u odnosu na nivoe do 10 do 11-100, 101-400,401-1000 kao i preko 1000 (Tabela 34.)

Tabela 34. Prosečne vrednosti CFR LAD kod ispitanika ukupno i u odnosu na dijabetes i Skor kalcijuma do i preko 200

CVFR intervali			N	Mean	Std. Deviation
do 2	Kontrolna grupa	Ca Skor ≥ 200	3	1.89	0.19
		Ukupno	3	1.89	0.19
	DM	Ca Skor < 200	4	1.73	0.42
		Ca Skor ≥ 200	15	1.83	0.18
		Ukupno	19	1.81	0.24
	Ukupno	Ca Skor < 200	4	1.73	0.42
		Ca Skor ≥ 200	18	1.84	0.18
Ukupno		22	1.82	0.23	
vise od 2	Kontrolna grupa	Ca Skor < 200	84	2.68	0.39
		Ca Skor ≥ 200	12	2.61	0.43
		Ukupno	96	2.67	0.39
	DM	Ca Skor < 200	52	2.61	0.30
		Ca Skor ≥ 200	30	2.67	0.35
		Ukupno	82	2.63	0.32
	Ukupno	Ca Skor < 200	136	2.65	0.36
		Ca Skor ≥ 200	42	2.66	0.37
		Ukupno	178	2.65	0.36

- Prosečan CFR LAD u podgrupi CFR < 2 je *nizi* u *pacijenata sa dijabetesom* u odnosu na pacijente bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma ≥ 200 ,ali ne *statistički značajno* ($p = ns$).



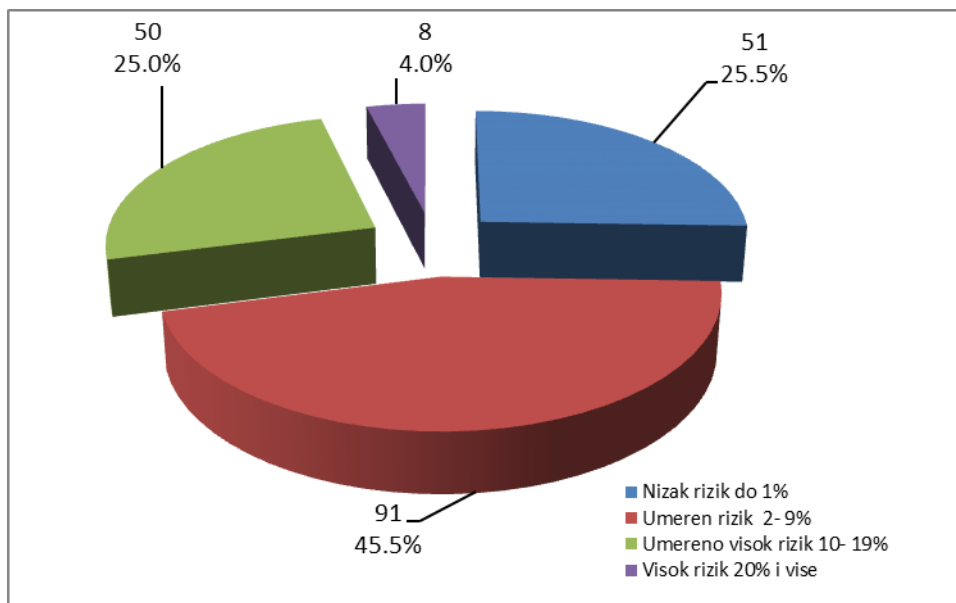
Grafikon 51. Prosečne vrednosti CFR LAD kod ispitanika ukupno i u odnosu na dijabetes i Skor kalcijuma do i preko 200

- Prosečan CFR LAD u podgrupi CFR >2 je približno istih vrednosti u pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma do 200 u odnosu na CS >=200 bez statističe značajnosti ($p=ns$).

4.9 Skor kalcijuma i framingamski skor 10-godišnjeg rizika od kvb u odnosu na dijabetes

4.9.1 Framingamski skor 10-godišnjeg rizika od kvb u odnosu na dijabetes i skor kalcijuma

U ukupnom uzorku bilo je značajno najviše isitanika sa umerenim rizikom za KVB (45,5%), po 25% ispitanika imalo je nizak, odnosno umereno visok rizik, dok je značajno najmanju zastupljenost imalo 4% ispitanika sa visokim rizikom za KVB ($p<0,01$).



Grafikon 52. Distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za kardiovaskularni morbiditet

Distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za kardiovaskularni morbiditet u odnosu na pojavu dijabetesa nije dala statistički značajniju razliku ($\chi^2=6,673, p=0,083$). (Tabela 35, grafikon 52)

Tabela 35. Distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za oboljevanje od KVB, DM

	Dijabetes		Ukupno
	Kontrolna grupa	DM	
Nizak rizik do 1%	32	19	51
%	62.7%	37.3%	25.5%
Umeren rizik 2-9%	44	47	91
%	48.4%	51.6%	45.5%
Umereno visok rizik 10-19%	21	29	50
%	42.0%	58.0%	25.0%
Visok rizik 20% i više	2	6	8
%	25.0%	75.0%	800.0%
Ukupno	99	101	200
%	49.5%	50.5%	100.0%

Distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za kardiovaskularni morbiditet i u odnosu na pol je dala statistički značajnu razliku u zastupljenosti; žene su zastupljenije među ispitanicima sa niskim rizikom statistički značajno, a muškarci su zastupljeniji među ispitanicima sa umereno visokim i visokim rizikom, statistički značajno ($\chi^2=98,183, p<0,0001$)

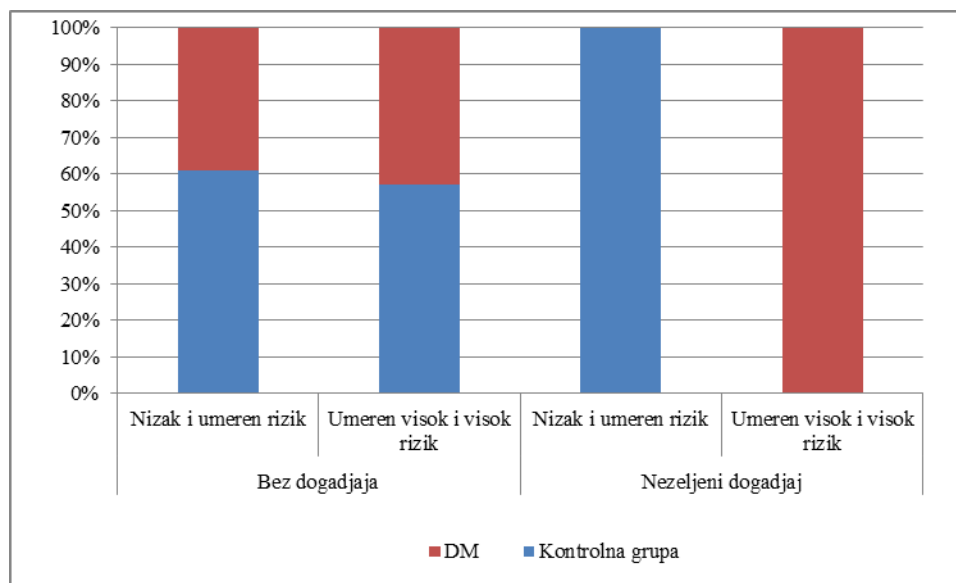
Kada se analizira distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za oboljevanje od KVB i u odnosu na skor kalcijuma u podeli od 0-10,10-100,101-400,401-1000 i preko 1000 Agatstonovih jedinica je dala statistički značajnu razliku u zastupljenosti. Skor kalcijuma 0-10 je zastupljeniji među ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom statistički značajno, a ispitanici sa skorom kalcijuma preko 101 Agatstonovih jedinica su zastupljeniji među ispitanicima sa umereno visokim i visokim rizikom, statistički značajno ($\chi^2=54,502, p<0,0001$).

4.9.2 FRAMINGAMSKI SKOR 10-GODIŠNJEG RIZIKA OD KVB U ODNOSU NA SKOR KALCIJUMA I NEŽELJENI DOGAĐAJ

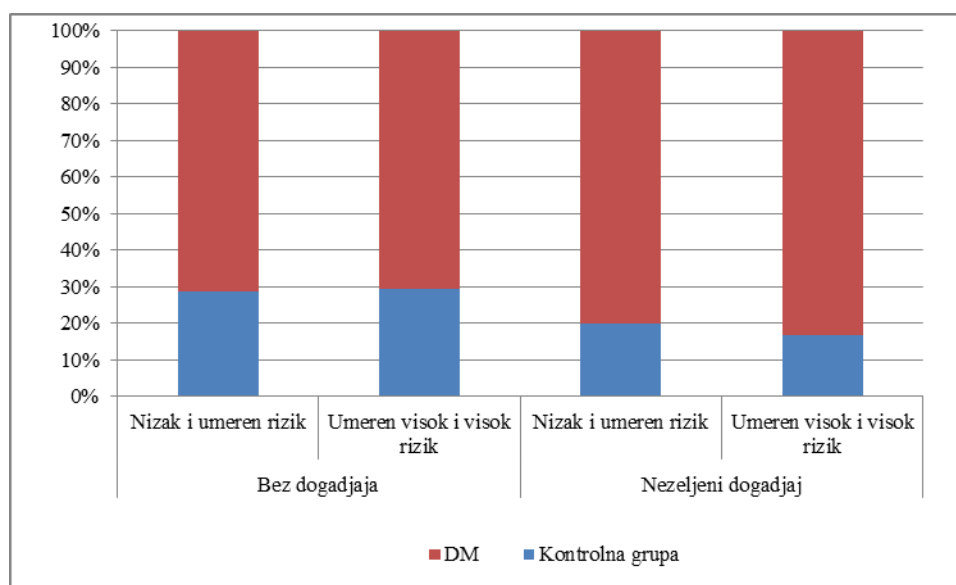
Analizom 200 ispitanika kojima je određen skor kalcijuma, dobijeni su sledeći rezultati:

Tabela 36. Distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za oboljevanje od KVB, DM i CS i Neželjeni događaj

		Kontrolna grupa	DM	Ukupno
CS <200				
Bez događaja	Nizak i umeren rizik	67	43	110
	Umeren visok i visok rizik	16	12	28
	Ukupno	83	55	138
Neželjeni događaj	Nizak i umeren rizik	1	0	1
	Umeren visok i visok rizik	0	1	1
	Ukupno	1	1	2
Ukupno	Nizak i umeren rizik	68	43	111
	Umeren visok i visok rizik	16	13	29
	Ukupno	84	56	140
CS ≥=200				
Bez događaja	Nizak i umeren rizik	6	15	21
	Umeren visok i visok rizik	5	12	17
	Ukupno	11	27	38
Neželjeni događaj	Nizak i umeren rizik	2	8	10
	Umeren visok i visok rizik	2	10	12
	Ukupno	4	18	22
Ukupno	Nizak i umeren rizik	8	23	31
	Umeren visok i visok rizik	7	22	29
	Ukupno	15	45	60



Grafikon 53. Ispitanici sa CS<200 u odnosu na pojavu neželjenog dogadjaja i rizik od KVB



Grafikon 54. Ispitanici sa CS>=200 u odnosu na pojavu neželjenog dogadjaja i rizik od KVB

Poredjenjem ispitanika sa skorom kalcijuma ispod 200 sa umereno visokim i visokim 10-godišnjim rizikom sa ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom u odnosu na neželjen dogadjaj , dokazana je statistički značajna razlika ($p < 0,02$) . (Grafikon 53)

Poredjenjem ispitanika sa skorom kalcijuma iznad 200 sa umereno visokim i visokim 10-godišnjim rizikom sa ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom u odnosu na neželjen dogadjaj nije dokazana je statistički značajna razlika ($p = ns$) .

4.9.3 Logistička regresiona analiza uticaja na skor kalcijuma odabranih faktora rizika i pojave neželjenog događaja

Ispitivanjem prediktorskog uticaja nezavisnih varijabli na visinu kalcijum skora dobijeni su sledeći rezultati:

Tabela 37. Prediktorski ticaj odabranih faktora rizika na vrednosti Skora kalcijuma u ukupnom uzorku

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
DM ne/da	1.504	0.344	19.066	1	0.000	4.500	2.291	8.839
Pol m/ž	-0.841	0.315	7.112	1	0.008	0.431	0.233	0.800
DOB do i preko 60	1.899	0.376	25.572	1	0.000	6.682	3.200	13.951
Gojaznost ne/da	1.099	0.365	9.052	1	0.003	3.000	1.467	6.137
HTA ne/da	0.981	0.390	6.331	1	0.012	2.667	1.242	5.725
Nasledje ne/da	-0.476	0.322	2.181	1	0.140	0.621	0.330	1.169
Pusenje ne/da	-0.118	0.314	0.141	1	0.708	0.889	0.480	1.645
Hiperlipidemija ne/da	0.430	0.331	1.681	1	0.195	1.537	0.803	2.943
Mikroalbuminurija Ne/da	0.244	0.445	0.302	1	0.583	1.277	0.534	3.052
CRP norm./povisen	0.630	0.334	3.560	1	0.059	1.877	0.976	3.611
FIBRIN norm./povisen	-0.211	0.311	0.462	1	0.497	0.810	0.440	1.488
CFR LAD do i preko 2	-2.679	0.580	21.316	1	0.000	0.069	0.022	0.214
EF.LK preko50 % /ispod 50 %	2.140	0.601	12.668	1	0.000	8.500	2.616	27.620
STRES EHO	2.546	0.473	29.026	1	0.000	12.756	5.052	32.209
IMK	2.722	0.408	44.409	1	0.000	15.211	6.831	33.871
Rizik za KVO	1.276	0.332	14.760	1	0.000	3.581	1.868	6.864
Neželjeni događaj	3.688	0.761	23.485	1	0.000	39.947	8.990	177.498

Univarijantnom logističkom regresionom analizom dokazan je prediktorski značaj sledećih odabranih parametara:

1. Pojava dijabetesa je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=4,5, što povećava šansu za skor iznad 200 4,5 puta kod dijabetičara,

2. Pol je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=0,431, što povećava šansu za skor iznad 200 za 58% kod muskaraca,
3. Starost je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=6,7, što povećava šansu za skor iznad 200 za više od 6 puta kod starijih od 60 godina,
4. Gojaznost je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=3, što povećava šansu za skor iznad 200 za 3 puta kod gojaznih osoba,
5. Hipertenzija je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=6,7, što povećava šansu za skor iznad 200 za više od 2.5 puta kod ispitanika sa HTA,
6. Nasledje i pušenje se nisu izdvojili kao je prediktor .
7. Hiperlipidemija i mikroalbuminurija se kao ni povisen fibrinogen nisu izdvojili kao prediktor za skor kalcijuma iznad 200.
8. CRP povisenih vrednosti je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=1,9, što povećava šansu za skor iznad 200 za blizu 2 puta,
9. CFR LAD je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200, OR=0,069, što povećava šansu za skor iznad 200 14 puta kod ispitanika sa CFR ispod 2,
10. EF.LK ispod 50% je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=8,5, što povećava šansu za skor iznad 200 za preko 8 puta kod ispitanika sa EF LK ispod 50%
11. Stres Eho test je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=12,7, što povećava šansu za skor iznad 200 za preko 12 puta kod osoba sa pozitivnim Stres Eho testom
12. IMK je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=3,6, što povećava šansu za skor iznad 200 za 3,5 puta kod povisenih IMK vrednosti,
13. Stepen rizika za KVB je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=3,6, što povećava šansu za skor iznad 200 za 3,5 puta kod umerenog i visokog rizika,
14. Neželjeni događaj je prediktor sa skor kalcijuma iznad 200,OR=39,9, što povećava šansu za skor iznad 200 bude vezan za Neželjeni događaj 39 puta češće.

4.9.4 Korelacija skora kalcijuma u odnosu na stres eho test

U tabeli 38 opisana je korelacija između skora kalcijuma koronarnih arterija, LM, LAD, Cx i RCA, ukupnog kalcijum skora 200 i preko 200, kao i 5 podgrupa CS, skorova koronarnih arterija u odnosu na pojavu dijabetesa i rezultat Stres eho testa.

Tabela 38. Korelacija Skora kalcijuma u odnosu na grupe prema pojavi DMi prema STRES EHO TESTU

Stres eho		AGATST ON	AGATSTO N LM	AGATSTO N LAD	AGATSTO N Cx	AGATSTO N RCA	Ca skor interva	Ca skor < 200
Bez DM	R	0.188	0.116	0.227*	0.063	0.126	0.176	0.365**
	Sig	0.062	0.252	0.024	0.534	0.216	0.082	0.000
	N	99	99	99	99	99	99	99
DM	R	0.395**	0.363**	0.319**	0.247*	0.393**	0.361**	0.415**
	Sig	0.000	0.000	0.001	0.015	0.000	0.000	0.000
	N	97	97	97	97	97	97	97

Dokazana je statistički značajna korelacija između rezultata stres eho testa i ukupnog skora kalcijuma, $p < 0,0001$ kod pacijenata sa dijabetesom, pri čemu su više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće vezane za pozitivan rezultat stres eho testa. (Tabela 38)

Takođe je dokazana statistički značajna korelacija između rezultata stres eho testa kod pacijenata sa dijabetesom i skora koronarne arterije LM, LAD, i RCA ($p < 0,001$) i skora koronarne arterije Cx ($p < 0,016$). (Tabela 38)

Dokazana je statistički značajna korelacija između rezultata stres eho testa i ukupnog skora kalcijuma u grupama do i preko 200, $p < 0,0001$ i kod pacijenata bez dijabetesa, tako da su više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće vezane za pozitivan rezultat stres eho testa. (Tabela 38)

Takođe je dokazana statistički značajna korelacija između rezultata stres eho testa kod pacijenata bez dijabetesa i skora koronarne arterije LAD, za $p < 0,024$. (Tabela 38).

4.9.5 Korelacija skora kalcijuma u odnosu na dijabetes i intima medija kompleks

U tabeli 39 opisana je korelacija izmedju skora kalcijuma koronarnih arterija , LM, LAD,Cx i RCA , kao i ukupnog skora kalcijuma u odnosu na pojavu dijabetesa i intima media kompleks.

Tabela 39. korelacija skora kalcijuma kod pacijenata sa dijabetesom i intima medija kompleks

IMK kod ispitanika sa DM		AGATSTON	AGATSTON LM	AGATSTON LAD	AGATSTON Cx	AGATSTON RCA	Ca skor intervali	Ca skor do i preko 200
IMK	R	.482**	.449**	.421**	.449**	.381**	.447**	.522**
	Sig .	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
	N	101	101	101	101	101	101	101

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i Skora kalcijuma ($p < 0,0001$) ukupnog AGATSTON skora ($p < 0,001$) ,AGATSTON LM($p < 0,000$) ,LAD ($p < 0,0008$), Cx($p < 0,0001$) i RCA($p < 0,000$) u odnosu na povišene vrednosti intima media kompleksa. Više vrednosti skora kalcijuma su značajno češće vezane za povišene vrednosti intima media kompleksa kod ispitanika sa dijabetesom.(Tabela 39)

Tabela 40. Korelacija skora kalcijuma kod pacijenata bez dijabetesa i intima medija kompleks

IMK kod ispitanika bez DM		AGATSTON	AGATSTON LM	AGATSTON LAD	AGATSTON Cx	AGATSTON RCA	Ca skor intervali	Ca skor do i preko 200
IMK	R	.455**	.378**	.404**	.391**	.399**	.446**	.423**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
	N	99	99	99	99	99	99	99

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata bez dijabetesa i Skora kalcijuma ($p < 0,0001$) ,ukupnog AGATSTON skora ($p < 0,0001$), AGATSTON LM($p < 0,0001$) ,LAD ($p < 0,0001$) i RCA($p < 0,0001$) u odnosu na povišene vrednosti intima media kompleksa. Više vrednosti skora kalcijuma su značajno češće vezane za povišene vrednosti intima media kompleksa i kod ispitanika bez dijabetesa, osim izmedju IMK i Agatston Cx gde je korelacija bila neznačajna i slaba. (Tabela 40)

4.10 Korelacije skora kalcijuma

4.10.1 Korelacija u odnosu na dijabetes i koronarnu rezervu protoka LAD

Tabela 41a. Korelacija Skora kalcijuma kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na brzine protoka u miru i hiperemiji i vrednost koronarne rezerve protoka LAD

Sa DM		AGATSTON	AGATSTON LAD	Ca skor intervali	Ca skor do i preko 200
Vo LAD	R	-.300**	-.270**	-.277**	-.281**
	p	.002	.007	.005	.005
	N	100	100	100	100
V max LAD	R	-.352**	-.322**	-.325**	-.311**
	p	.000	.001	.001	.002
	N	100	100	100	100
CFR LAD	R	-.266**	-.245*	-.264**	-.187
	p	.007	.014	.008	.061
	N	101	101	101	101

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i ukupnog skora kalcijuma ,kao i skora kalcijuma koronarnih arterija LAD i vrednosti V maxLAD, $p < 0,001$, znatno češće su više vrednosti Skora kalcijuma i vrednosti skora kalcijuma LAD, su vezane za niže vrednosti Vo LAD. (Tabela 41a)

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i ukupnog skora kalcijuma ,kao i skora kalcijuma koronarnih arterije LAD i vrednosti V max LAD, $p < 0,001$, znatno češće su više vrednosti Skora kalcijuma i vrednosti skora kalcijuma LAD, koje su vezane za niže vrednosti V max LAD. (Tabela 41a)

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i ukupnog skora kalcijuma ,kao i skora kalcijuma koronarnih arterije LAD i vrednosti CFR LAD, $p < 0,001$, znatno češće su više vrednosti Skora kalcijuma i vrednosti skora kalcijuma koronarnih arterije LAD su vezane za niže vrednosti CFR LAD (Tabela 41)

Tabela 41b. Korelacija Skora kalcijuma kod pacijenata bez dijabetesa u odnosu brzine protoka u miru i hiperemiji i vrednost koronarne rezerve protoka LAD

bez DM		AGATSTON	AGATSTON LAD	Ca skor intervali	Ca skor do i preko 200
Vo LAD	R	-0.128	-0.123	-0.125	-0.122
	p	0.206	0.227	0.218	0.229
	N	99	99	99	99
V max LAD	R	-0.109	-0.057	-0.105	-0.159
	p	0.282	0.578	0.302	0.115
	N	99	99	99	99
CFR LAD	R	-0.020	0.056	-0.003	-0.180
	p	0.847	0.585	0.980	0.075
	N	99	99	99	99

Nije dokazana je statistički značajnija korelacija kod pacijenata bez dijabetesa i Skora kalcijuma , kao i skora kalcijuma koronarnih arterij LAD i vrednosti Vo LAD,Vo max LAD, p=ns. (Tabela 41b).

4.10.2 Korelacija skora kalcijuma u odnosu na dijabetes i kliničke događaje u toku praćenja praćenja

Rezultati analize korelacije skora kalcijuma u odnosu na DM i kliničke događaje u toku praćenja praćenja su prikazani u tabeli 42.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i zmedju pojave IM i ukupnog skora kalcijuma ($p < 0,016$). Više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće su vezane za pojavu IM u toku praćenja.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i zmedju PCI i ukupnog skora kalcijuma ($p < 0,001$). Više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće su vezane za PCI u toku praćenja.

Nije dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom izmedju CABG i ukupnog skora kalcijuma, i CVI i ukupnog skora kalcijuma.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i izmedju AP i ukupnog skora kalcijuma ($p < 0,028$). Više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće su vezane za pojavu AP u toku praćenja.

Kod ispitanika bez dijabetesa pojava IM u toku praćenja je imala slabu korelaciju sa skorom kalcijuma (p=0,18).

Tabela 42. Korelacija Skora kalcijuma u odnosu na kliničke događaje i DM u toku praćenja

Grupe	Ca skor intervali	Ca skor do i preko 200	Neželjeni događaj	SMRT	IM	CVI	CABG	PCI	AP
bez DM	R	.637**	.356**	nema	.136	.191	nema	.181	.193
	P	.000	.000		.180	.058		.073	.055
	sig	99	99		99	99		99	99
DM	R	.802**	.519**	.130	.238*	.043	.150	.322**	.219*
	P	.000	.000	.194	.016	.671	.135	.001	.028
	sig	101	101	101	101	101	101	101	101

Nije dokazana statistički značajna korelacija kod pacijenata bez dijabetesa između CVI i ukupnog skora kalcijuma (p=0,058). Niti kod pacijenata bez dijabetesa između PCI i ukupnog skora kalcijuma (p=0.073), niti kod pacijenata bez dijabetesa između pojave AP i ukupnog skora kalcijuma (p=0,055).

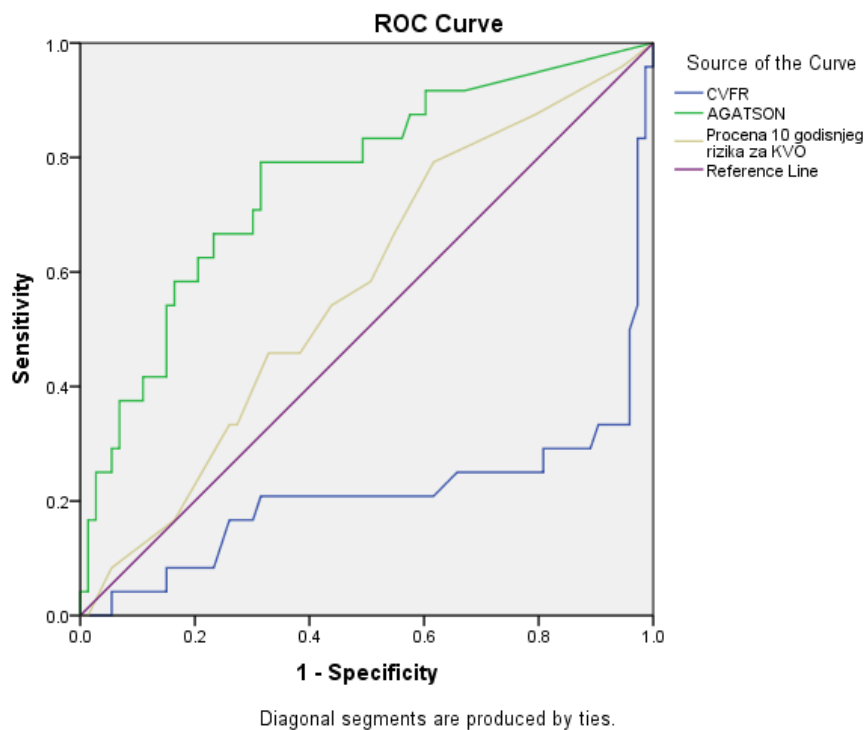
4.10.3 Senzitivnost i specifičnost Agatston skora ukupno i 10-godišnjeg rizika za pojavu KVB u odnosu na i CFR kod ispitanika sa i bez dijabetesa u odnosu na rezultat STRES EHO TESTA

Tabela 43. Površina ispod krive kod ispitanika sa dijabetesom sa pozitivnim stres eho testom za vrednost CFR LAD, Agatston skora i rizika za KVB

Parametri	Površina ROC	S.E.	Sig. p	95% CI	
				Donja	Gornja
CVFR	0.212	0.066	0.000	0.082	0.342
AGATSTON	0.762	0.058	0.000	0.649	0.875
Procena 10 godisnjeg rizika za KVO	0.572	0.065	0.288	0.444	0.701

Ispitivanjem povezanosti visine ukupno CFR LAD, Procene 10 godisnjeg rizika za KVB i Agatston skora u odnosu na dijabetes kod pozitivnog stres eho testa, kada se analiziraju ispitanici sa dijabetesom u odnosu na ispitanike sa dijabetesom i negativnim testom dobijena površina ispod ROC krive kod Agatston skora i iznosi 76,2%, kod slučajno odabranih ispitanika sa dijabetesom

i pozitivnim stres eho testom u odnosu na ispitanike sa negativnim testom. Površina ROC=0,762±0,058, za p<0,0001. Dobijena površina ispod ROC krive zahvata površinu, kod procene 10 godisnjeg rizika za KVB koji iznosi 572% , kod slučajno odabranih ispitanika sa dijabetesom i pozitivnim testom površina ROC=0,596±0,065, za p=ns, a dobijena površina ispod ROC krive kod visine ukupno CFR LAD, i iznosi 21,2% , kod ispitanika sa dijabetesom i pozitivnim testom u odnosu na ispitanike sa dijabetesom i negativnim testom. Površina ROC=0,212±0,066, za p<0,0001. (Tabela 43, Grafikon 57)



Grafikon 57. Površina ispod krive kod ispitanika sa dijabetesom sa pozitivnim stres eho testom za vrednost CFR LAD , Agatston skora i rizika za KVB

Najviša senzitivnost 83,3% i specifičnost 50% kod Agatston skora kod ispitanika sa dijabetesom sa pozitivnim stres eho testom za cut off vrednosti 60,5 .

Najviša senzitivnost 79% i specifičnost 3% kod CFR LAD kod ispitanika sa dijabetesom sa pozitivnim stres eho testom za cut off vrednosti 1,85 , sledeća cut off vrednosti 1,99 ima senzitivnost 50% i specifičnost 5% .CFR LAD preko 2 ima senzitivnost 33% i specifičnost6%.Najviša senzitivnost 95,8% i specifičnost 6,5% kod Procena 10 godisnjeg rizika za

KVB kod ispitanika sa dijabetesom za cut off vrednosti 0,5 , sledeća cut off vrednosti 9,00 ima senzitivnost 45 % i specifičnost 61%

Ispitanici bez dijabetesa sa pozitivnim stres eho testom , u odnosu na ispitanike bez dijabetesa sa negativnim Stres eho testom

Ispitivanjem povezanosti CFR LAD, procene 10 godisnjeg rizika za KVB i Agatston skora u odnosu na ispitanike bez dijabetesa kod pozitivnog stres eho testa , kada se analiziraju ispitanici bez dijabetesa u odnosu na ispitanike sa negativnim stres eho testom (6 pozitivnih, 93 negativnih) dobijena površina ispod ROC krive zahvata najveću površinu, kod Agatston skora i iznosi 71% , kod slučajno odabranih pacijenata bez dijabetesa i pozitivnim stres eho testom u odnosu na istu grupu sa negativnim stres eho testom .

Površina ROC=0,71±0,134, za p=0,086. Dobijena površina ispod ROC krive zahvata površinu, kod procene 10 godisnjeg rizika za KVB koji iznosi 76,3% , kod slučajno odabranih pacijenata bez dijabetesa. Površina ROC=0,763 ± 0,108, za p=0,32, a dobijena površina ispod ROC krive zahvata najveću površinu, kod visine ukupno CFR LAD, i iznosi 47.9% , kod slučajno odabranih ispitanika bez dijabetesa sa pozitivnim stres eho testom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa sa negativnim stres eho testom .Površina ROC=0,47,9±0,178 za p=ns.Najviša senzitivnost 80% i specifičnost 69,8% kod Agatston skora kod ispitanika bez dijabetesa sa pozitivnim stres eho testom za cut off vrednosti 192. Najviša senzitivnost 67% i specifičnost 12% kod CFR LAD kod ispitanika bez dijabetesa sa pozitivnim stres eho testom za cut off vrednosti 2,3. Najviša senzitivnost 60% i specifičnost 79,6% kod Procena 10 godisnjeg rizika za KVB kod ispitanika bez dijabetesa za cut off vrednosti 9,00.

4.10.4 Senzitivnost i specifičnost Agatston skora ukupno i 10-godišnjeg rizika za pojavu KVB u odnosu na i CFR kod ispitanika u odnosu na dijabetes i CFR LAD do i preko 2

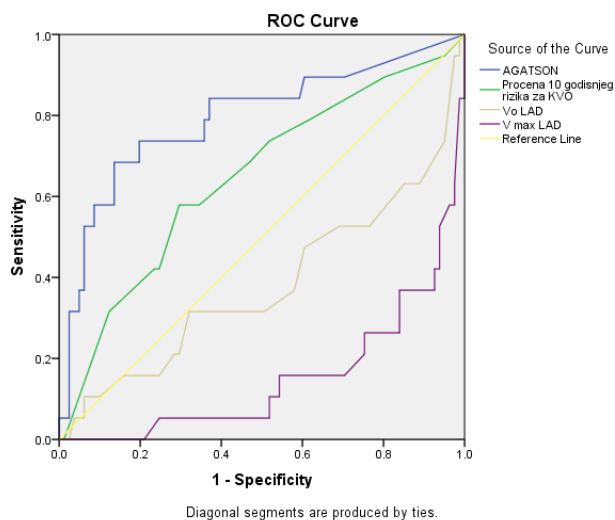
Ispitivanjem povezanosti visine ukupno CFR LAD, Procene 10 godišnjeg rizika za KVB i Agatston skora kod nedijabeticara sa CFR visim od 2 , u odnosu na CFR < 2 (ako se kao uslov za pozitivan odgovor izabere manja vrednost) dobijena površina ispod ROC krive zahvata površinu kod Agatston skora od 92,4% , kod slučajno odabranih pacijenata non DM sa CFR višim od 2 u odnosu na ispitanike bez dijabetesa sa CFR nizim od 2 Površina ROC=0,924±0,027, za p<0,013. Dobijena površina ispod ROC krive zahvata površinu, kod procene 10 godisnjeg rizika za KVB koji iznosi 83.7% , kod slučajno odabranih pacijenata non DM sa CFR nizim od 2 , Površina

ROC=0,837 ± 0,118, za p<0,048, a dobijena površina ispod ROC krive kod visine ukupno Vo LAD, i iznosi 30% za p=ns, a kod Vmax LAD 7.3% za p<0,012.

Ispitivanjem povezanosti visine ukupno CFR LAD, Procene 10 godisnjeg rizika za KVB i Agatston skora kod ispitanika sa dijabetesom i CFR < 2, u odnosu na ispitanike sa dijabetesom i CFR visim od 2 (19 pozitivnih, 79 negativna) dobijena površina ispod ROC krive zahvata površinu kod Agatston skora od 79,2% za p<0,001. Dobijena površina ispod ROC krive zahvata površinu, kod procene 10 godisnjeg rizika za KVB koji iznosi 64,6%, kod slučajno odabranih pacijenata sa dijabetesom i sa CFR < 2, za p<0,049, a dobijena površina ispod ROC krive kod visine ukupno Vo LAD, i iznosi 38% za p=ns, a kod Vmax LAD 15.2% za p<0,001. (Tabela 44, Grafikon 58) .

Tabela 44. Površina ispod krive kod ispitanika sa dijabetesom za CFR LAD nizi 2, Agatston skor i rizik za KVB, Vo LAD i Vmax LAD

Parametri	Površina ROC	S.E.	Sig. p	95% CI	
				Donja	Gornja
AGATSTON UKUPNO	0.792	0.065	0,001	0.664	0.921
Procena 10 godisnjeg rizika za KVB	0.646	0.073	0.049	0.504	0.788
Vo LAD	0.380	0.081	0.102/ns	0.223	0.538
V max LAD	0.152	0.051	0,001	0.052	0.253



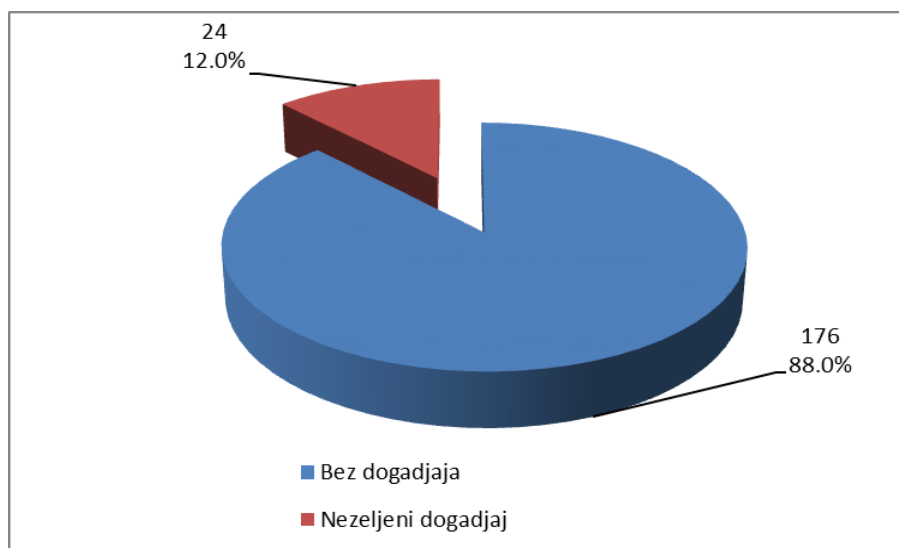
Grafikon 58. Površina ispod krive kod ispitanika sa dijabetesom sa CFR LAD nizi 2, Agatston skora i rizika za KVB, Vo LAD i Vmax LAD

Najviša senzitivnost 73,3% i specifičnost 61,4% kod Agatston skora kod ispitanika sa dijabetesom sa CFR < 2 za cut off vrednosti 218,00, sledeća cut off vrednosti 309,00 ima senzitivnost 66,7% i specifičnost 74,7%. Najviša senzitivnost 66,7% i specifičnost 51,2% kod

Procena 10 godisnjeg rizika za KVB kod ispitanika sa dijabetesom za cut off vrednosti 4,5 . Najviša senzitivnost 66,7% i specifičnost 3,6% kod Vo LAD kod ispitanika sa dijabetesom za cut off vrednosti 0,19 , a najviša senzitivnost 53,3% i specifičnost 1,2% max Vo LAD kod ispitanika bez dijabetesa sa CFR < 2 za cut off vrednosti 0,375 .

4.11 Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja

Neželjeni klinički događaj je imalo ukupno 24 ispitanika, a bez kliničkih događaja je tokom praćenja bilo je ukupno 176 ispitanika. (Grafikon 59)

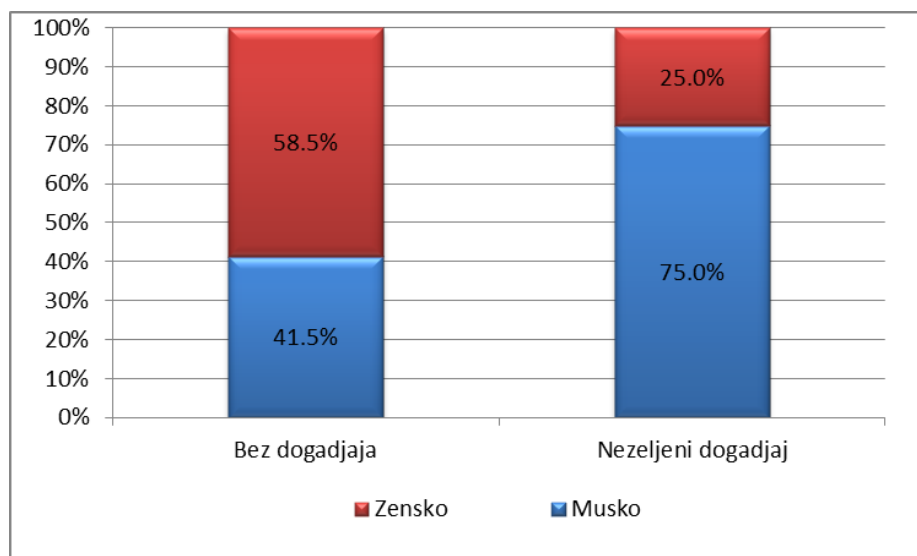


Grafikon 59. Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja

Bez događaja je bilo veće učešće žena (58,5%) u odnosu na učešće žena sa neželjenim događajem (25%).

Bez događaja je bilo manje učešće muškaraca (41,5%) u odnosu na učešće muškog pola sa neželjenim događajem(75%).

Medju ispitanicima sa neželjenim događajima bilo je 6 (25%) žena , kao i 18 (75%) muškaraca. (Grafikon 60), kojih je medju ispitanicima sa neželjenim događajima bilo statistički značajno više ($\chi^2=9,57$, $df=1$, $p<0,002$). (Grafikon 60)



Grafikon 60. Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na pol

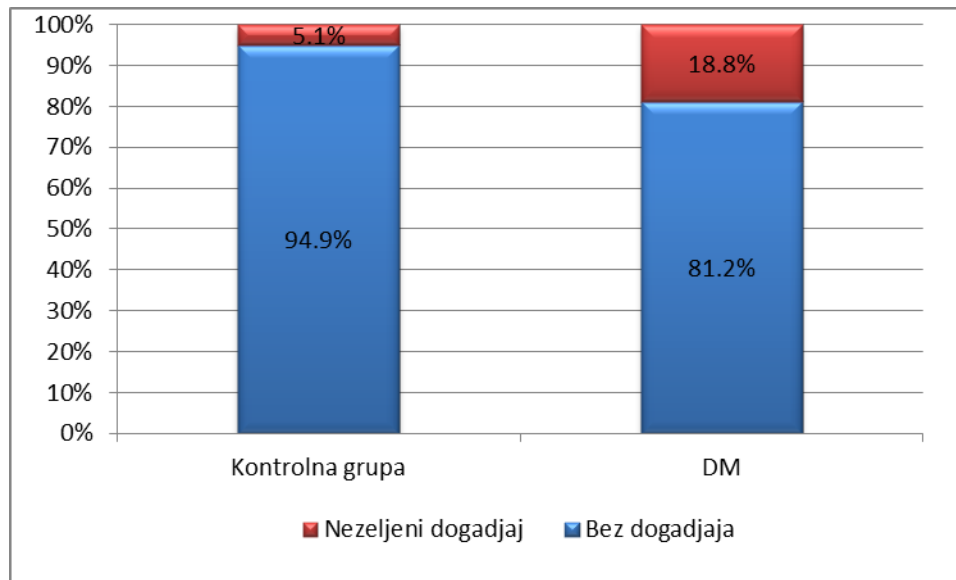
4.12 Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na dijabetes

Neželjeni klinički događaj je tokom praćenja imalo ukupno 24 ispitanika od toga 19 (18,8%) među pacijentima sa dijabetesom, a 5 (5,1%) među ispitanicima bez dijabetesa, što je različita distribucija pojave nekog kliničkog događaja u odnosu na pojavu dijabetesa. Kod pacijenata sa dijabetesom je učestalija pojave nekog kliničkog događaja, statistički značajno ($\chi^2=8,012$, $p<0,003$). (Tabela 45, Grafikon 61)

Tabela 45. Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događajau odnosu na dijabetes

		Kontrolna grupa		DM		Ukupno	%
		Broj	%	Broj	%		
Klinički neželjeni događaj	Nema	94	94.9%	82	81.2%	176	88.5%
	Ima	5	5.1%	19	18.8%	24	11.5%
Ukupno		99	49.5%	101	50.5%	200	100%

Odnos šanse da ispitanici sa dijabetesom imaju neželjeni događaj je 4,4 puta veća nego da ispitanici bez dijabetesa imaju neželjeni događaj (OR=4,36, 95% CI 1,6-12.2). (Grafikon 61) Među ispitanicima sa neželjenim događajem bilo je 5 ispitanika bez dijabetesa, od toga je bilo 3 (60%) muškaraca, a 2 (40%) žena. (Tabela 46)



Grafikon 61. Kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja

Medju ispitanicima sa neželjenim događajem bilo je 19 ispitanika sa dijabetesom , od toga je bilo 15 (78,9%) muškaraca , a 4(21,1%) žena. (Tabela 45)

Dokazano je da su muškarci sa dijabetesom imali verovatnoću za neželjeni događaja 4 puta više od žena sa dijabetesom, (OR=2,5, 95% CI 0,30- 20,45). (Tabela 45)

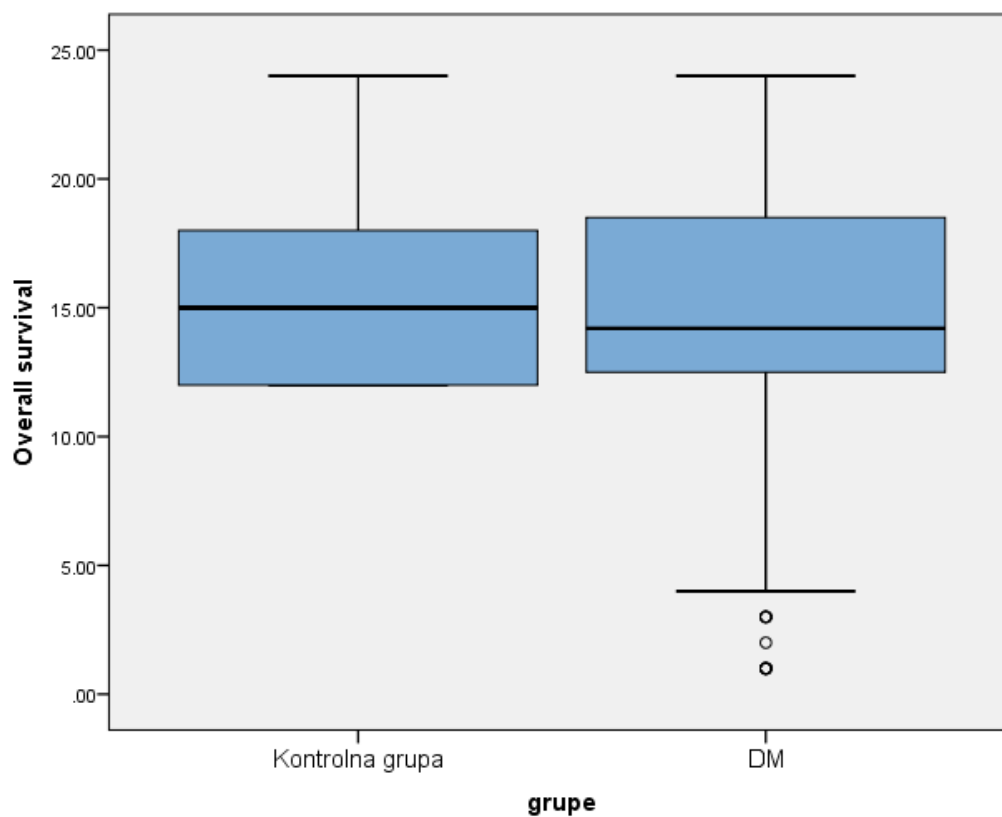
Kada se analiziraju ispitanici sa dijabetesom, u odnosu na visinu skora kalcijuma, bolesnici sa skorom kalcijuma preko 1000 imali verovatnoću za neželjeni događaja 1,43 puta veću od bolesnika sa dijabetesom nizim skorom (OR=1,43, 95% CI 0,12- 16,02).

4.12.1 Praćenje neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na dijabetes

U toku praćenja praćenja medju ispitanicima sa neželjenim događajem i dijabetesom prosečno vreme do događaja je iznosilo $14,15 \pm 5.95$ meseci ,dok je u kontrolnoj grupi vreme pracenja do neželjenog događaja iznosilo 15.44 ± 5.95 meseci , i bilo je krace ali ne znatno($p=ns$) (Tabela 46, Grafikon 62).

Tabela 46. Prosečno kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na dijabetes

	N	Prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum	sign.p
				Donaj	Gornja			
Kontrolna grupa	99	15.44	3.38	14.77	16.12	12.00	24.00	3.561 0.061
DM	101	14.15	5.95	12.98	15.32	1.00	24.00	
Ukupno	200	14.79	4.88	14.11	15.47	1.00	24.00	



Grafikon 62 . Prosečno kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događajau odnosu na dijabetes

Iako je vreme praćenja kod ispitanika sa dijabetesom kraće nije dokazana statistički značajna razlika u prosečnom praćenju u odnosu na DM i događaj , (p=0,061).

Tabela 47. Prosečno kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događajau odnosu na dijabetes , kalcijum skor i CFR

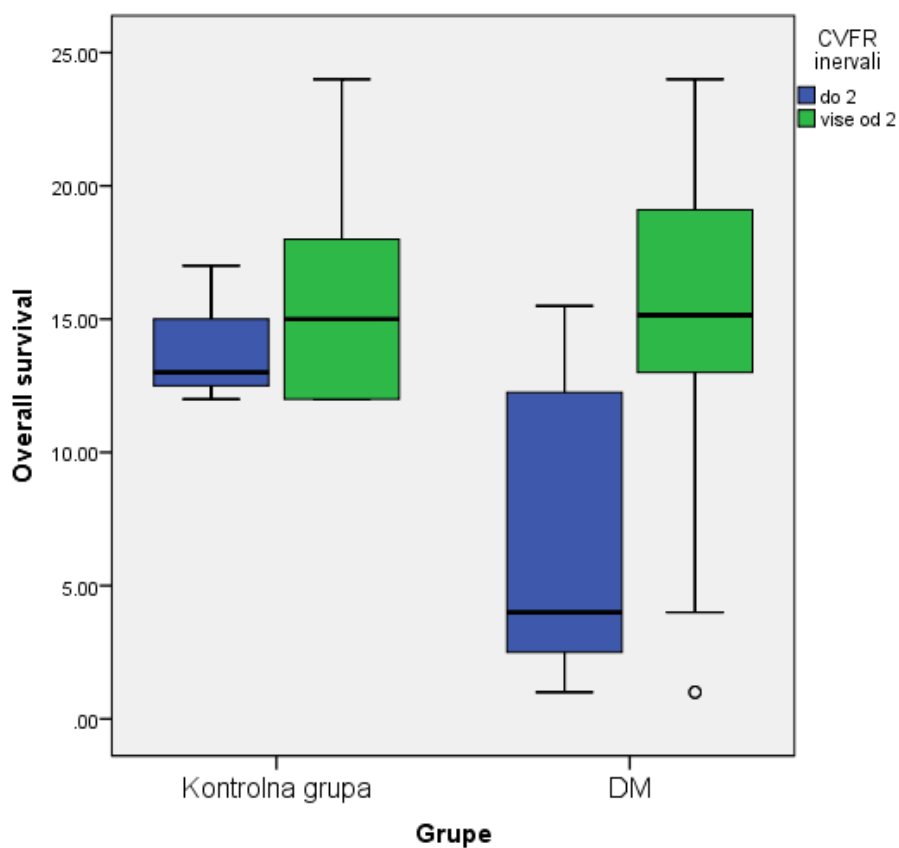
Dijabetes			N	Mean	Std. Deviation
Kontrolna grupa	CFR <2	Ca Skor >200	3	14.00	2.65
		Ukupno	3	14.00	2.65
	CFR>2	Ca Skor <200	84	15.63	3.46
		Ca Skor >200	12	14.48	2.88
		Ukupno	96	15.49	3.40
	Ukupno	Ca Skor <200	84	15.63	3.46
		Ca Skor >200	15	14.39	2.75
		Ukupno	99	15.44	3.38
	DM	CFR <2	Ca Skor <200	4	13.50
Ca Skor >200			15	5.04	4.72
Ukupno			19	6.82	5.49
CFR>2		Ca Skor <200	52	16.21	3.51
		Ca Skor >200	30	15.22	6.13
		Ukupno	82	15.85	4.63
Ukupno		Ca Skor <200	56	16.01	3.47
		Ca Skor >200	45	11.83	7.45
		Ukupno	101	14.15	5.95
Ukupno	CFR <2	Ca Skor <200	4	13.50	1.35
		Ca Skor >200	18	6.53	5.57
		Ukupno	22	7.80	5.74
	CFR>2	Ca Skor <200	136	15.85	3.48
		Ca Skor >200	42	15.01	5.38
		Ukupno	178	15.65	4.01
	Ukupno	Ca Skor <200	140	15.79	3.45
		Ca Skor >200	60	12.47	6.66
		Ukupno	200	14.79	4.88

U toku praćenja praćenja medju ispitanicima sa neželjenim događajem i dijabetesom prosečno vreme do događaja je kod ispitanika sa CFR <2 iznosilo 6,82±5.45 meseci ,a kod ispitanika sa CFR >2 Prosečno praćenje je iznosilo 15,82±4,63 meseci (Tabela 47)

U kontrolnoj grupi vreme pracenja do nezelenog događaja je kod ispitanika sa CFR <2 iznosilo 14±2,65 meseci ,a kod ispitanika sa CFR >2 Prosečno praćenje je iznosilo 15,49±3,4 meseci (Tabela 47).

Tabela 48. Testiranje prosečnog kliničkog praćenja neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na dijabetes , CS i CFR

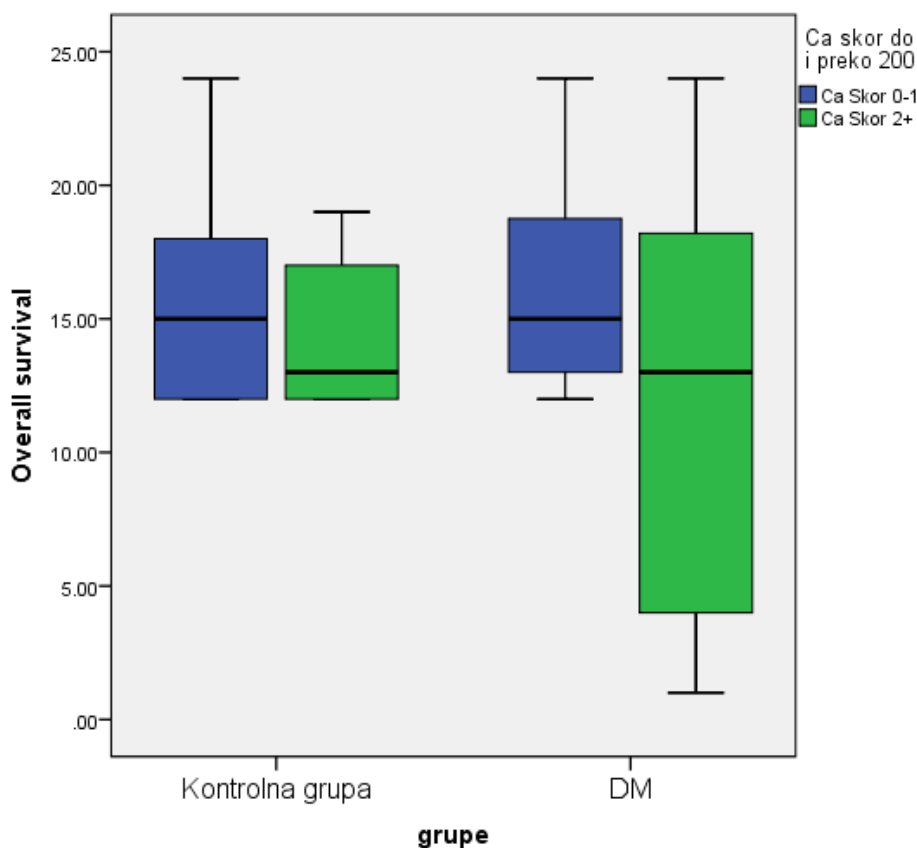
Source	F	Sig.
GRUPE U ODNOSU NA DM	8.593	0.004
CFR_LAD INTERVALI DO I PREKO 2	5.943	0.016
CS DO I PREKO 200	14.782	0.000
CFR_LAD_2 / CS_200	9.321	0.003
GRUPE_DM / CFR_LAD_2	11.214	0.001
GRUPE_DM / CS_200	0.011	0.916



Grafikon 63. Prosečno kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događajau odnosu na dijabetes

U toku praćenja praćenja medju ispitanicima sa neželjenim događajem i dijabetesom prosečno vreme do događaja je kod ispitanika sa CS <200 iznosilo 16,01±3,47 meseci ,a kod ispitanika sa CS >200 Prosečno praćenje je iznosilo 11,82±7,44 meseci (Tabela 48, Grafikon 63)

U kontrolnoj grupi vreme pracenja do nezelenog događaja je kod ispitanika sa CS <200 iznosilo 15,63±3,46 meseci ,a kod ispitanika sa CS >200 Prosečno praćenje je iznosilo 14,39±2,75 meseci.



Grafikon 64. Prosečno kliničko praćenje neželjenih kardiovaskularnih događajau odnosu na dijabetes

Dokazana je statistički značajna razlika u prosečnom praćenju u odnosu na DM i CFR , (p<0,001). Dokazana je statistički značajna razlika u prosečnom praćenju u odnosu na CFR do i preko 2 i kalcijum Skor do i preko 200 ,(p<0,001) (Grafikon 64)

4.12.2 Vrsta neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na dijabetes

U toku praćenja praćenja je zabeležen jedan smrtni slučaj , umro je jedan ispitanik sa dijabetesom. Nema statistički značajnije razlike među obolelima u odnosu na dijabetes i smrtni slučaj, $\chi^2=0,985, p=0,321$.

Tokom praćenja, IM je imalo 3 ispitanika, od toga 2 (1,9%) među pacijentima sa dijabetesom, a 1 (1%) među ispitanicima bez dijabetesa, što je različita distribucija ovog kliničkog događaja u odnosu na pojavu dijabetesa ($\chi^2=0,318, p=0,573$). Kod pacijenata sa dijabetesom, IM je učestaliji.

PCI je tokom praćenja imalo ukupno 7 ispitanika, od toga 6 (5,9%) među dijabetičarima, a 1 (1%) među ispitanicima bez dijabetesa, što je značajno različita distribucija ovog kliničkog događaja u odnosu na pojavi dijabetesa ($\chi^2=3,69, p<0,05$). Kod pacijenata sa dijabetesom, PCI je statistički značajno učestaliji.

CABG je tokom praćenja imalo ukupno 2 ispitanika (2%) među pacijentima sa dijabetesom, a niti jedan među ispitanicima bez dijabetesa.

CVI je tokom praćenja imalo ukupno 2 ispitanika, od toga 1 (1%) među pacijentima sa dijabetesom, a 1 (1%) među ispitanicima bez dijabetesa, što nije dalo značajnu razliku u distribuciji ovog kliničkog događaja u odnosu na pojavi dijabetesa.

AP imalo je ukupno 9 ispitanika , od toga 7 (6,9%) među pacijentima sa dijabetesom, a 2 (2%) među ispitanicima bez dijabetesa, što nije značajno različita distribucija ovog kliničkog događaja u odnosu na pojavi dijabetesa ,a kod pacijenata sa dijabetesom, AP je učestalija.

4.13 Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na skor kalcijuma

Prikaz distribucije pojave neželjenog događaja u odnosu na dijabetes i Skor kalcijuma sledi u tabeli 49.

Tabela 49. Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na skor kalcijuma i DM

Ca skor intervali		Kontrolna grupa		DM		Ukupno
		broj	%	broj	%	
Ca Skor 0-10	Bez događaja	56	100.0%	31	55.4%	87
	Neželjeni događaj	0	0.0%	1	7.1%	1
Ca Skor 11-100	Bez događaja	18	100.0%	13	92.9%	31
	Neželjeni događaj	0	0.0%	1	7.1%	1
Ca Skor 101-400	Bez događaja	17	85.0%	30	85.7%	47
	Neželjeni događaj	3	15.0%	5	14.3%	8
Ca Skor 401-1000	Bez događaja	2	66.7%	6	42.9%	8
	Neželjeni događaj	1	33.3%	8	57.1%	9
Ca Skor > =1001	Bez događaja	1	50.0%	2	28.6%	3
	Neželjeni događaj	1	50.0%	5	71.4%	6
Ukupno	Bez događaja	94	94.9%	82	81.2%	176
	Neželjeni događaj	5	5.1%	19	18.8%	24

Neželjeni klinički događaj je tokom praćenja imalo ukupno 24 ispitanika od toga sa skorom kalcijuma do 10 medju pacijentima nije bilo pojave nekog kliničkog nezelenog događaja u odnosu na pojavu dijabetesa.

Neželjeni klinički događaj je tokom praćenja u podgrupi sa skorom kalcijuma 11 do 100 imao je 1 (7,1%) ispitanik medju pacijentima sa dijabetesom. (Tabela 49)

Neželjeni klinički događaj sa skorom 101-400 je tokom praćenja imalo 3 (15%) medju ispitanicima bez dijabetesa i 5 (14,3%) ispitanika medju pacijentima sa dijabetesom.

Sa skorom 400 do 1000 neželjeni klinički događaj je tokom praćenja imalo jedan (33,3%) ispitanika bez DM dok je medju pacijentima sa dijabetesom bilo 6 (42,9%) u podgrupi sa CS 401-1000. Neželjeni klinički događaj sa skorom preko 1000 je tokom praćenja imao 1 (50%) medju ispitanicima bez dijabetesa i 5 (71,4%) ispitanika medju pacijentima sa dijabetesom u podgrupi sa CS preko 1000 (Tabela 49).

Deljenjem kalcijum skora na do i preko 200 zakljucuje se da je medju pacijentima bez DM sa CS ispod 200 bio jedan ispitanik sa neželjenim kliničkim događajem, kao i medju ispitanicima sa DM . Medju pacijentima bez DM sa CS sa 200 i više bilo je 4 (25%) ispitanika sa neželjenim kliničkim događajem, a medju ispitanicima sa DM bilo je 18 (75%) ispitanika sa neželjenim

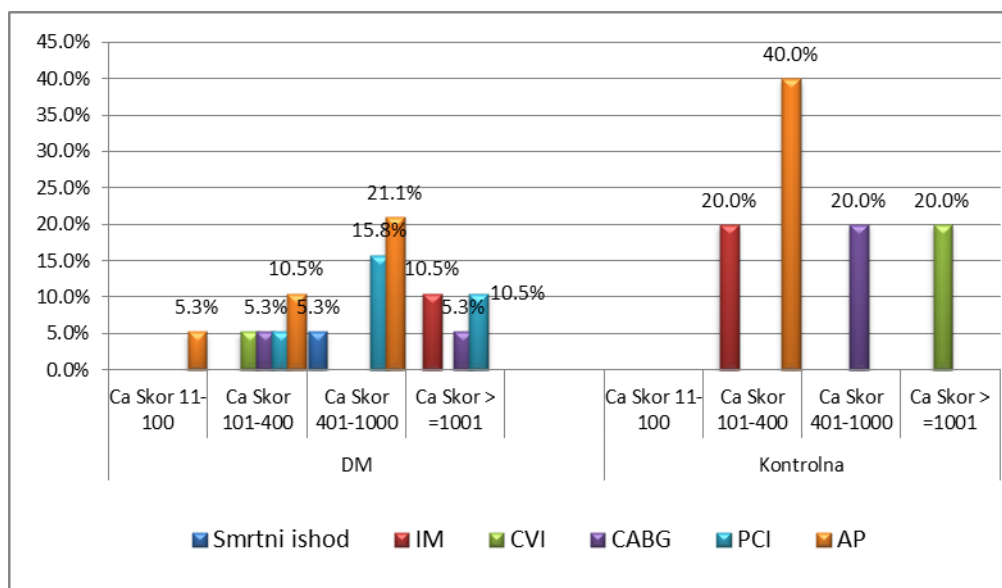
kliničkim događajem, a sansa za događaj je u grupi sa dijabetesom bila visa 12,5 puta u odnosu na ispitanike bez DM.

Smrtni ishod kao jedan ispitanik sa CS 401 do 1000 medju ispitanicima sa DM. IM je imao dva ispitanika sa DM i jedan u kontrolnoj grupi , odnosno češće je IM zastupljen kod Skora kalcijuma preko 1000 tokom praćenja je medju dijabeticarima, a kod Skora kalcijuma 101-400 kod kontrolne grupe .

PCI je značajno češće zastupljen kod Skora kalcijuma 401-1000 i preko 1000 tokom praćenja ($p < 0,0001$). Kod ispitanika u grupi sa DM bilo je 5 ispitanika ,1(5,3%) sa CS 101-400, 3(15,8%) sa CS 401-1000, i dva ispitanika (10,6%) sa CS preko 1000. CVI je značajno češće zastupljen kod Skora kalcijuma 101-400 tokom praćenja ($p < 0,0001$) i to kod ispitanika sa DM u CS 101-400 jedan (5,3%) , a kod kontrolne grupe u CS101-400 jedan (20%) oboleli ($\chi^2=4,32, p=0,037$).

CABG je značajno češće zastupljen kod Skora kalcijuma preko 101 tokom praćenja u pacijenata sa dijabetesom($p < 0,05$). (Grafikon 65)U grupi sa DM bilo je dva ispitanika sa CABG od toga jedan sa CS 101-400 , a jedan sa CS preko 1000, a u kontrolnoj jedan (20%) sa kalcijum skorom 401-1000.

Na grafikonu 65 je prikazana frekventnost pojave neželjenih događaja u odnosu na skor kalcijuma i na dijabetes, kao i grupa ispitanika kod kojih nije bilo neželjenih kliničkih događaja u odnosu na dijabetes.



Grafikon 65. Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na skor kalcijuma u toku praćenja

4.13.1 Vrsta neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na skor kalcijuma i pojavu dijabetesa

U tabeli 50 prikazana je distribucija ispitanika u odnosu na vrstu neželjenog događaja, vreme praćenja do događaja, Preživljavanje ispitanika, kao i odnos kalcijum skora i neželjenog događaja, gde je događaj imalo 18(94,7%) ispitanika sa dijabetesom i kalcijum skorom preko 200 dok je samo 4 ispitanika iz kontrolne grupe imalo događaj i kalcijum skor preko 200.

Tabela 50. Distribucija ispitanika sa neželjenim događajem, prema vrsti događaja, učesće u odnosu na ukupan broj ispitanika u određenoj grupi

		Bez DM (n=99)		DM (n=101)		Ukupno (n=200)		p value: bez DM vs DM
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Neželjeni događaj	Ne	94	94,9%	82	81,2%	176	88%	p=0,003
	Da	5	5,1%	19	18,8%	24	12%	
CS/ Neželjeni događaj	0-199	1	20%	1	5,3%	2	8,3%	p=0,289
	≥200	4	80%	18	94,7%	22	91,7%	
Neželjeni događaj vrsta	Smrt	0	0,0%	1	5,3%	1	4,2%	p=0,321
	IM	1	20%	2	10,5%	3	12,5%	p=0,573
	PCI	1	20%	6	31,6%	7	29,2%	p=0,050
	CABG	0	0,0%	2	10,5%	2	8,3%	p=0,159
	CVI	1	20%	1	5,3%	2	8,3%	p=0,989
	AP	2	40%	7	36,8%	9	37,5%	p=0,987
Prosečno praćenje		15,44 ± 3,38 (14,46-17,84)		14,14 ± 5,95 (12,96-15,32)				
Preživljavanje		94,9%±2,2%		81,2%±3,8%				

Ako se analizira vrsta događaja i visina CS (tabela 60) može se zaključiti da je IM tokom praćenja imalo 3 ispitanika od toga 2 (10.6%) među pacijentima sa dijabetesom, a 1 (20%) među ispitanicima bez dijabetesa.

Od ukupno 8 ispitanika sa skorom kalcijuma 101-400, među kojima je bilo 3 pacijenata bez dijabetesa i 5 pacijenata sa dijabetesom, IM je imao samo jedan bez dijabetesa, koji je činio 20% među pacijentima bez dijabetesa sa skorom kalcijuma 101-400.

Od ukupno 9 ispitanika sa skorom kalcijuma 401-1000, među kojima je bilo 1 pacijent bez dijabetesa i 8 pacijenata sa dijabetesom, IM nije imao nijedan ispitanik. IM je imalo dva (10,6%) ispitanika sa CS preko 1000 (Tabela 51)

Češće se IM događa među pacijentima sa dijabetesom sa višim Skorom kalcijuma, u odnosu na pacijente bez dijabetesa. (Tabela 51)

Tabela 51. Distribucija ispitanika sa neželjenim događajem, prema vrsti događaja, učešće u odnosu na ukupan broj ispitanika u određenoj grupi

N=19		Smrtni ishod	IM	CVI	CABG	PCI	AP
DM	Ca Skor 11-100						1(5,3%)
	Ca Skor 101-400			1(5,3%)	1(5,3%)	1(5,3%)	2(10,6%)
	Ca Skor 401-1000	1(5,3%)				3(15,8%)	4(21,1%)
	Ca Skor > =1001		2(10,6%)		1(5,3%)	2(10,6%)	
N=5		Smrtni ishod	IM	CVI	CABG	PCI	AP
Kontrolna	Ca Skor 11-100						
	Ca Skor 101-400		1(20%)				2(40%)
	Ca Skor 401-1000					1(20%)	
	Ca Skor > =1001			1(20%)			

PCI je tokom praćenja imalo ukupno 7 ispitanika od toga 6 (6,1%) među ispitanicima sa dijabetesom, od toga jedan ispitanik sa CS od 11-100 i 3 ispitanika sa CS 401-1000 .

Medju ispitanicima u odnosu na dijabetes i Skor kalcijuma, nije dokazana značajnija razlika u pojavi PCI ($\chi^2=3,698$ $p=0,058$) (Tabela 51)

CABG je tokom praćenja imalo ukupno 2 ispitanika od toga 2 (2%) među ispitanicima sa dijabetesom jedan sa CS 101-400 a jedan sa CS preko 1000 (Tabela 51).

CVI je tokom praćenja imalo ukupno 2 ispitanika, od toga 1(1%) među pacijentima sa dijabetesom u CS 101-400, a 1 (1%) među ispitanicima bez dijabetesa CS preko 1000, nema značajnije razlike među grupama u odnosu na pojavu CVI i DM (Tabela 51) .

AP imalo je ukupno 9 ispitanika od toga 7 (7,1%) među pacijentima sa dijabetesom, a 2 (2%) među ispitanicima bez dijabetesa, oba u CS 101-400 (Tabela 51)

Češće se AP događa među pacijentima sa dijabetesom sa Skorom kalcijuma preko 400 u odnosu na pacijente bez dijabetesa.

4.13.2 Vrsta neželjenog kardiovaskularnog događaja u odnosu na dijabetes u toku praćenja-ODD ratio

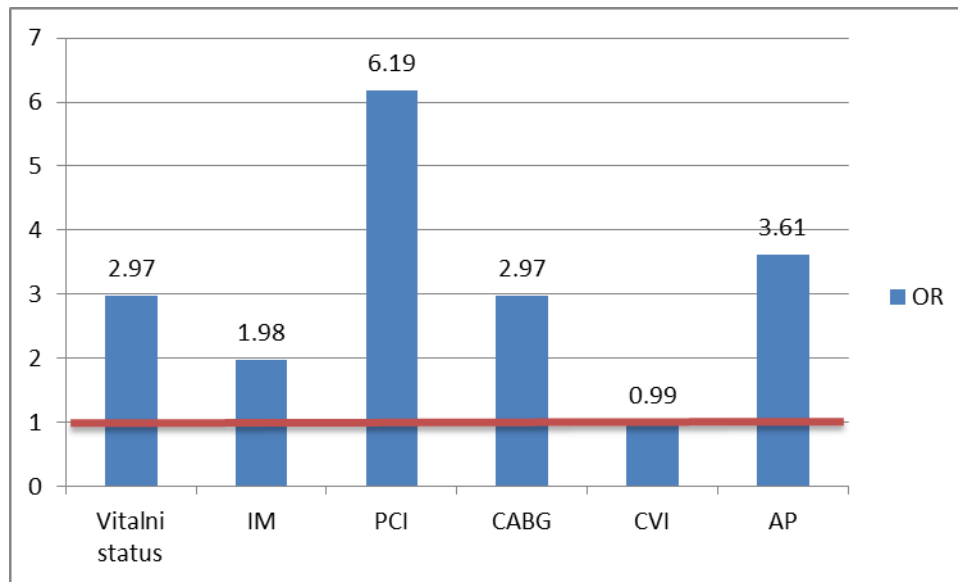
Da bi se odredila procena rizika (količnik verovatnoće,) za pojavu neželjenog događaja izračunat je Odds ratio , u odnosu na vrstu događaja i dijabetes. Rezultati slede u tabeli 60. i opisu.

- Verovatnoća za smrtni ishod u 12 meseci praćenja do neželjenog događaja je veća kod pacijenata sa dijabetesom za 2,97 puta u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=2,97). (Tabela 52, Grafikon 63)

Tabela 52. Procena rizika (OR)u odnosu na neželjeni KVB događaj u odnosu na ispitanike sa dijabetesom i događaje u kontrolnoj grupi

<i>U odnosu na dijabetes</i>	<i>OR</i>	<i>se</i>	<i>Lower 95% CI</i>	<i>Upper 95% CI</i>	<i>McN p Sign</i>
Vitalni status	2,97	5,15	0,12	73,79	ns
IM	1.98	3.43	0.18	22.19	0,001**
PCI	6.19	2.97	0.73	52.38	0,001**
CABG	2.97	5.15	2.97	2.97	0,001**
CVI	0.99	4.14	0.06	15.89	ns
AP	3.61	2.26	0.73	17,83	0,001***

- Verovatnoća za pojavu IM tokom praćenja je veća 2 puta, odnosno statistički značajno kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa(OR=1,98). (Tabela 62, Grafikon 66)
- Verovatnoća za PCI tokom praćenja koja je takodje statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom za 6 puta u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=6,19). (Tabela 52, Grafikon 66)
- Šansa za CABG u toku praćenja je značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom za 3 puta u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=2,97). (Tabela 52, Grafikon 66)
- Verovatnoća da će ispitanik imati CVI tokom praćenja kod pacijenata sa dijabetesom je jednaka u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=0,99).(Tabela 60, Grafikon 66)
- Šansa za AP tokom praćenja je statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom, AP ima verovatnoću za pojavu medju pacijentima sa dijabetesom 3 puta veću u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=3,61). (Tabela 52. Grafikon 66)



Grafikon 66. Distribucija verovatnoće neželjenog događaja ,prema vrsti događaja, u odnosu na dijabetes

- Najveću verovatnoću događaja ima PCI u ispitanika sa DM u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi, dok je šansa za CVI medju grupama u odnosu na DM jednaka.

4.14 Klinički događaji i 10-godišnji rizik

Medju ispitanicima sa niskim i umerenim 10-godišnjim rizikom za KVB bilo je 142 ispitanika od kojih je u grupi ispitanika bez dijabetesa bilo 76(76,8%) od ukupno pacijenata bez dijabetesa, a u grupi sa DM bilo je 66 (65,4%) od ukupno ispitanika sa dijabetesom .Medju pacijentima bez dijabetesa neželjeni događaj je imalo je 3(3,9%) ispitanika sa niskim i umerenim 10-godišnjim rizikom za KVB. Medju pacijentima sa dijabetesom neželjeni događaj je imalo 8(12,1%) ispitanika sa niskim i umerenim 10-godišnjim rizikom za KVB, odnosno više nego medju pacijentima bez dijabetesa , $\chi^2=3,302$, $p=0,068$.(Tabela 63,Grafikon 64)

Medju ispitanicima sa umereno visokim i visokim 10-godišnjim rizikom za KVB bilo je 58 ispitanika, od kojih je u grupi ispitanika bez dijabetesa bilo 23 (39,7%) od ukupno pacijenata bez dijabetesa, a u grupi sa dijabetesom bilo je 35 (60,3%) od ukupno ispitanika sa dijabetesom .

Tabela 53. Distribucija ispitanika sa neželjenim događajem, prema stepenu rizika i grupama u odnosu na dijabetes

Stepen rizika			Dijabetes		Ukupno	
			Kontrolna grupa	DM		
Nizak i umeren rizik	Bez događaja	Broj	73	58	131	x ² =3,302 p=0,069
		%	55.7%	44.3%	100.0%	
	Neželjeni događaj	Broj	3	8	11	
		%	27.3%	72.7%	100.0%	
	Ukupno	Broj	76	66	142	
%		53.5%	46.5%	100.0%		
Umeren visok i visok rizik	Bez događaja	Broj	21	24	45	x ² =4,125 p=0,042
		%	46.7%	53.3%	100.0%	
	Neželjeni događaj	Broj	2	11	13	
		%	15.4%	84.6%	100.0%	
	Ukupno	Broj	23	35	58	
%		39.7%	60.3%	100.0%		
Ukupno	Bez događaja	Broj	94	82	176	x ² =8,966 p=0,003
		%	53.4%	46.6%	100.0%	
	Neželjeni događaj	Broj	5	19	24	
		%	20.8%	79.2%	100.0%	
	Ukupno	Broj	99	101	200	
%		49.5%	50.5%	100.0%		

Medju pacijentima bez dijabetesa neželjeni događaj je imalo je 2(15,4%) ispitanika sa umereno visokim i visokim 10-godišnjim rizikom za KVB., dok je medju pacijentima sa dijabetesom neželjeni događaj je imalo 11 (84,6%) ispitanika sa umereno visokim i visokim 10-godišnjim rizikom za KVB, odnosno značajno više nego ispitanici bez dijabetesa , x²=4,125, p<0,042.

(Tabela 53)

4.15 Pojava kliničkog događaja i koronarna rezerva protoka –CFR

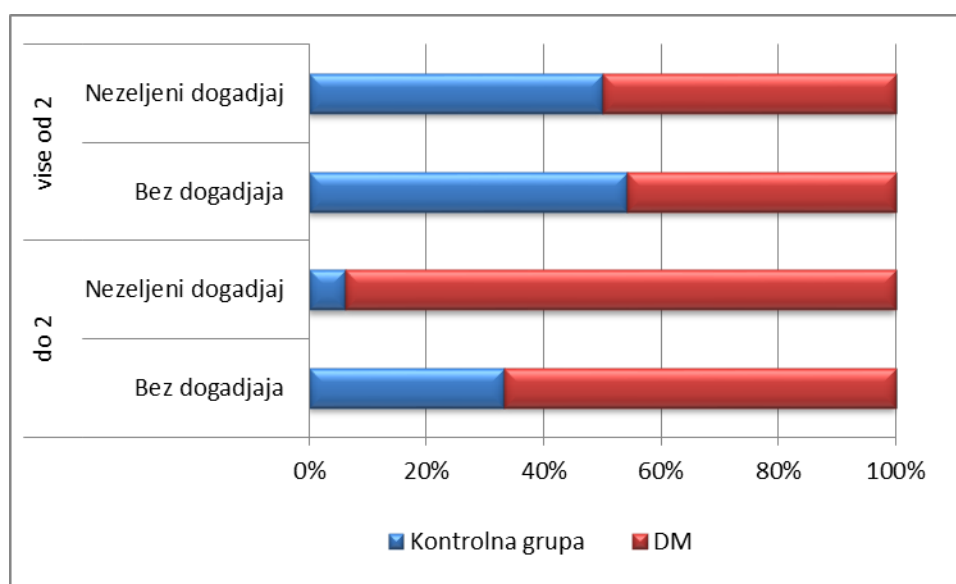
Distribucija ispitanika prema pojavi neželjenog događaja u odnosu na dijabetes i vrednost CFR LAD do i preko 2, je prikazana u tabeli 54.

Kada analizira distribucija ispitanika kod neželjenih događaja u odnosu na CFR LAD do 2 tokom praćenja , medju pacijentima bez dijabetesa je bio 1(20%) ispitanika sa neželjenim događajem, a medju pacijentima sa dijabetesom je bilo 15 (78,9%) ispitanika sa neželjenim događajem i sa CFR LAD do 2. (Tabela 54)

Tabela 54. Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na dijabetes i podelu CFR LAD do i preko 2

		Bez DM (n=99)		DM (n=101)		Ukupno (n=200) Broj	%	p value: bez DM vs DM
		Broj	%	Broj	%			
CFR / Neželjeni događjaj	CFR <2	1	20%	15	78,9%	16	66,7%	P<0,013
	CFR ≥2	4	80%	4	21,1%	8	33,3%	

Medju ispitanicima bez dijabetesa i pacijentima sa dijabetesom je dokazana statistički značajnija razlika kod neželjenih događaja u odnosu na CFR LAD do dva ($p<0,013$).



Grafikon 67. Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na CFR LAD i DM

Medju pacijentima bez dijabetesa sa CFR LAD većim od 2 je bilo 4(80%) ispitanika sa neželjenim događajem, a medju pacijentima sa dijabetesom je bilo 4 (22,2%) ispitanika sa neželjenim događajem i sa CFR LAD većim od 2. (Tabela 54)

Dokazana je statistički značajna razlika izmedju neželjenih događaja u odnosu na CFR LAD do dva u odnosu na ispitanike preko dva ,tokom praćenja ($p<0,013$) medju grupama ispitanika u odnosu na dijabetes. Učestalost neželjenih događaja je viša medju pacijentima sa dijabetesom sa CFR LAD do 2.

Procenat pacijenata sa patološkim vrednostima CFR <2 bio značajno viši kod dijabetičara u odnosu na pacijente bez DM (18,8% naspram 3,0%, $p < 0,001$, respektivno).

Ukupno CS i CS su značajno viši kod dijabetičara u odnosu na ne DM grupe.

U našoj studiji bilo je znatno viša stopa CS 0-100 kod ispitanika bez DM (74,8% naspram 44,6%), dok je viša stopa CS ≥ 401 je pronađen kod ispitanika sa DM (20,8% naspram 5,0 %).

U podgrupi pacijenata sa odsečen od CS ≥ 200 Agatston jedinica bilo je znatno viša stopa dijabetičara u odnosu na ispitanike bez DM (44,6% vs.15,2%, $p < 0,001$ respektivno).

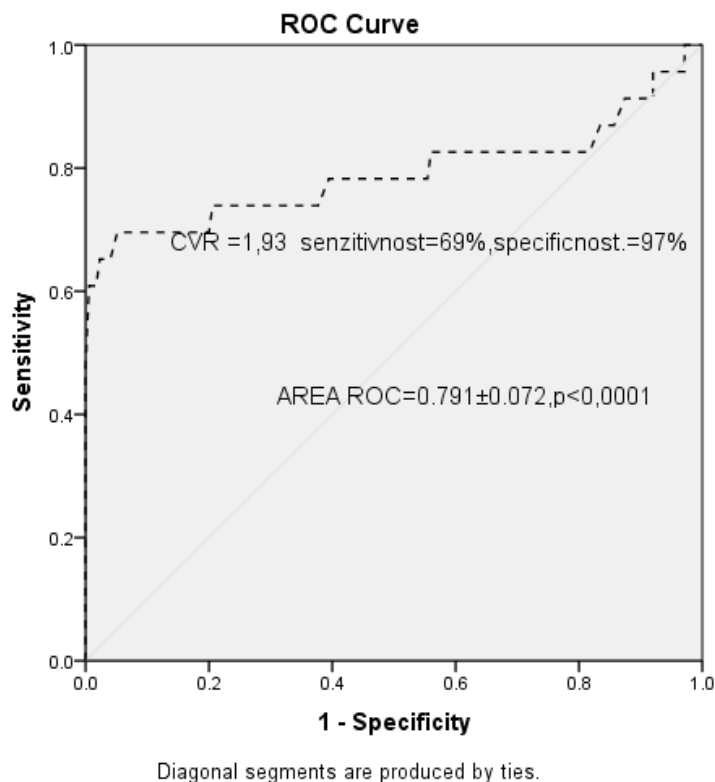
Postoje značajne korelacije između CFR LAD i ukupnog CS ($r = -0,266$, $p = 0,008$), kao i sa CS LAD arterije ($r = -0,249$, $p = 0,013$) u DM pacijenata.

CFR i CS nisu značajno koreliraju in non DM pacijenata. Takođe nije bilo korelacije između HbA1c i CFR na LAD u našoj populaciji DM.

4.15.1 ROC kriva- CFR LAD i neželjeni događaj

Kako se CFR izdvojio kao univarijantni prediktor neželjenih događaja ispitivano je nekoliko Cutoff vrednosti. CFR LAD do i preko 2 , kao i siva zona vrednosti CFR LAD od 2-2,5 i preko 2,5 a u prikazanoj ROC krivoj ispitivana Cutt off vrednost za CFR u odnosu na pojavu neželjenih događaja iznosi 1,93. (Grafikon 68)

Kada je analizirana Cutt off vrednosti CFR LAD od 2 i preko 2 , gde se predpostavlja da ne postoji značajna koronarna bolest i gde je pojava događaja bila manja (komentarisano 24 neželjenih događaja), ovde je ispitivana vrednost od 1,93 za CFR LAD imala i veću učestalost neželjena događaja. Cut off CFR 1,93 predstavlja vrednost gde dolazi do nagle promene frekventnosti događaja.



Grafikon 68. Cutt off vrednost za CFR u odnosu na pojavu neželjenih događaja

Površina pod ROC krivom pokriva 79% , a senzitivnost za Cutt off vrednost za CFR 1,93 iznosi 69%, specifičnost 97% u odnosu na neželjeni događaj.(Grafikon 68)

4.15.2 Vrsta kliničkog događaja i koronarna rezerva protoka –CFR

U tabeli 55 i grafikonu 70 prikazana je podela za CFR LAD do i preko 2 a takodje je prikazana frekvencija neželjenih kliničkih događaja prema vrsti , dijabetesu i visini CFR LAD do i preko 2 u odnosu na vrstu neželjenog događaja.

Prikaz distribucije ispitanika u odnosu na vrste neželjenog događaja i dijabetes ,kao i vrednost CFR LAD :

Tabela 55. Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na dijabetes i podelu

CFR LAD do i preko 2

		Bez DM (n=99) 5 događaja		DM (n=101)/ 19 događaja		Ukupno (n=200) Broj	%
		Broj	%	Broj	%		
Neželjeni događaj	Ne	94	94,9%	82	81,2%	176	88%
	Da	5	5,1%	19	18,8%	24	12%
CFR do 2							
Neželjeni događaj vrsta	SMRT	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	IM	1	20.0%	2	10.5%	3	12.5%
	CVI	0	0.0%	1	5.3%	1	4.2%
	CABG	0	0.0%	1	5.3%	1	4.2%
	PCI	0	0.0%	6	31.6%	6	25.0%
	AP	0	0.0%	5	26.3%	5	20.8%
CFR preko 2							
Neželjeni događaj vrsta	SMRT	0	0.0%	1	5.3%	1	4.2%
	IM	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	CVI	1	20.0%	0	0.0%	1	4.2%
	CABG	0	0.0%	1	5.3%	1	4.2%
	PCI	1	20.0%	0	0.0%	1	4.2%
	AP	2	40.0%	2	10.5%	4	16.7%

Smrtni ishod je imao jedan (5,3%) sa dijabetesom i sa CFR višim od 2. (Tabela 63, Grafikon 66)

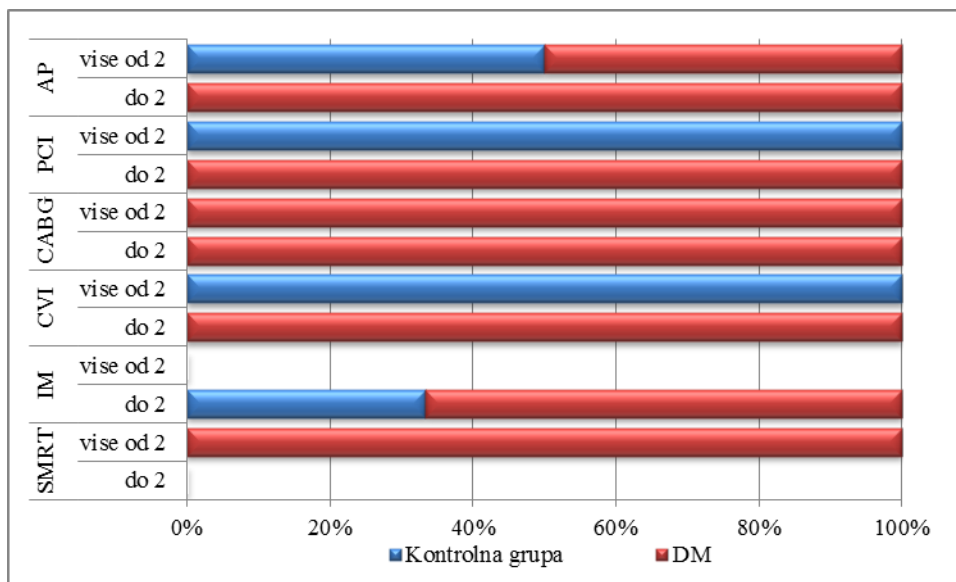
Medju ispitanicima sa događajem IM je imalo 2 (10,5%) pacijenata sa dijabetesom sa CFR do 2, a bez dijabetesa je bio jedan ispitanik.

CVI je imao jedan(5.3%) sa dijabetesom. sa CFR do 2 i jedan (20%) pacijenata bez dijabetesa i CFR preko 2.

PCI je imao 1 (20%) bez dijabetesa sa CFR preko 2, kao i 6 (31,6%) ispitanika sa dijabetesom sa CFR do 2 .

CABG je imalo 2 pacijenata sa dijabetesom ,jedan (5,3%) pacijenata sa dijabetesom sa CFR do 2.Sa CFR preko 2 CABG je imao 1 (20%) sa dijabetesom.

AP je imao 2 (40%) bez dijabetesa i 7 (37%) ispitanika sa dijabetesom , 5 (26,3%)sa CFR do 2 i dva sa DM i CFR preko 2. (Tabela 55, Grafikon 69)



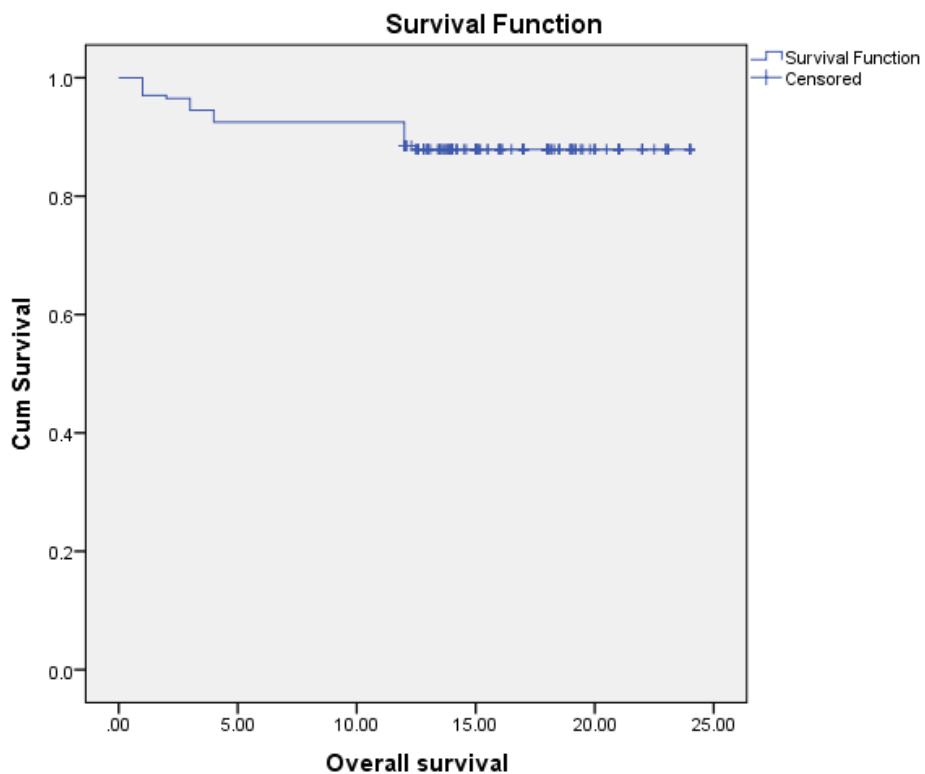
Grafikon 69. Neželjeni kardiovaskularni događaji u odnosu na dijabetes i podelu CFR LAD do dva i preko 2

4.16 KAPLAN MEIER krive- verovatnoća praćenja u odnosu na pojavu neželjenog događaja kod ukupno ispitanika

Prosečno praćenje u odnosu na pojavu neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika bilo je $14,8 \pm 4,88$ meseci praćenja sa 95% CI (14,1-15,4).

Minimalno vreme za pojavu neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika je prvi mesec a najduže vreme za neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika je 24-ti mesec. (Grafikon 70)

Do 2. meseca verovatnoća praćenja je 96,5%, do 12. meseca 94,5%, a do 24. meseca verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja iznosi 87,9%.

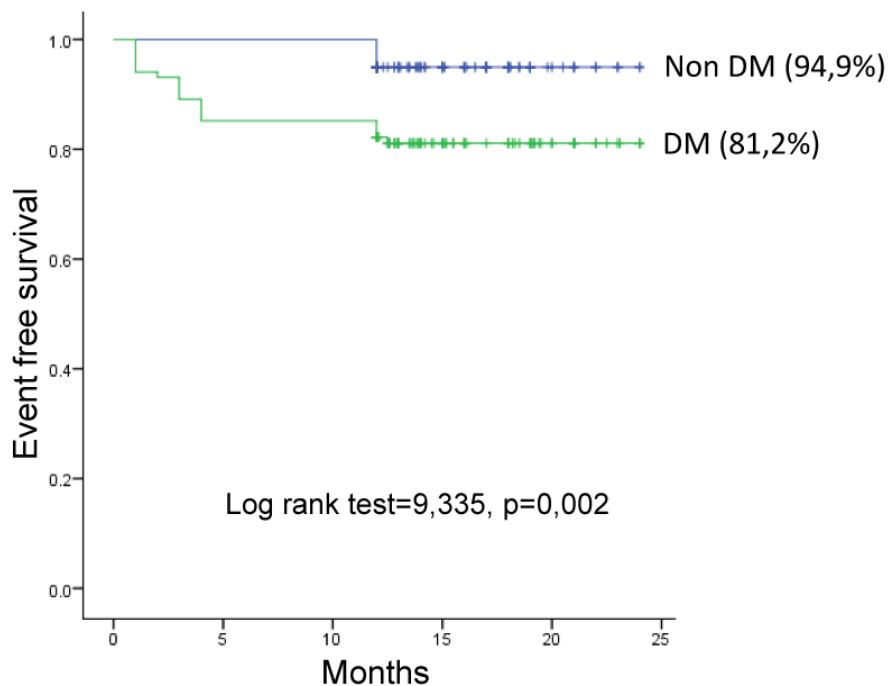


Grafikon 70.- Verovatnoća praćenja u odnosu na pojavu neželjenog događaja u ukupnom uzorku

4.16.1 KAPLAN MEIER krive- grupe prema pojavi dijabetesa

Prosečno praćenje u odnosu na pojavu neželjenog događaja u grupi bez DM iznosilo je $23,39 \pm 0,26$ meseci praćenja sa 95% CI(22,87-23,91). Prosečno praćenje u odnosu na pojavu neželjenog događaja u grupi DM je bilo u proseku $20,33 \pm 0,78$ meseci praćenja sa 95% CI(18,91-21,844).

Kod non DM verovatnoća praćenja je 94,9% do kraja pracenja, a kod ispitanika sa dijabetesom verovatnoća praćenja je do pojave neželjenog događaja iznosila je do kraja pracenja 81,2%. (Grafikon 71).



Grafikon 71- Praćenje pojave neželjenog događaja u odnosu na prisustvo DM

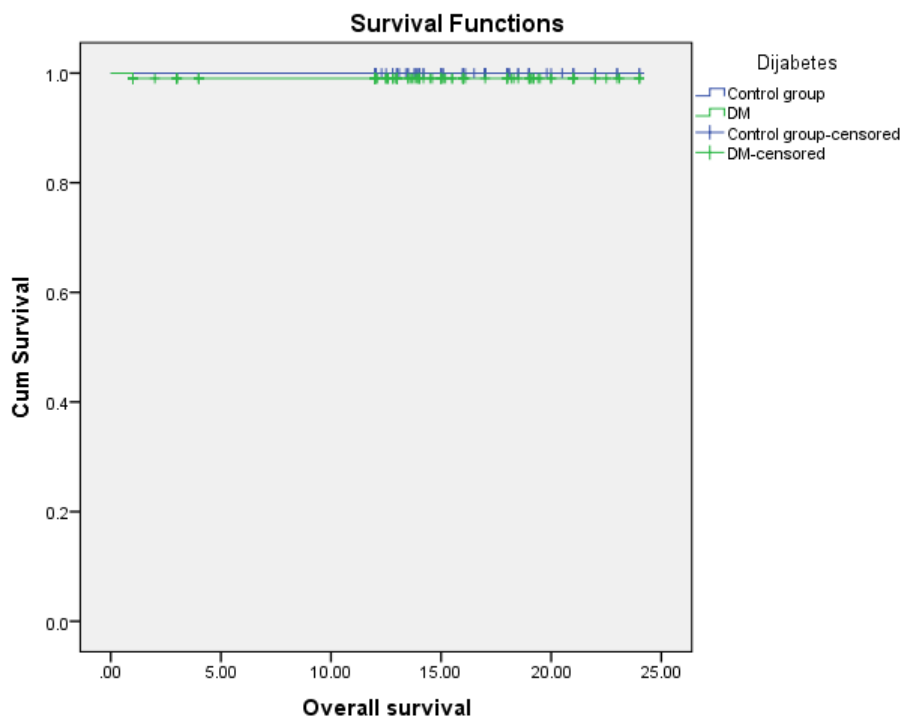
Dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika do neželjenog događaja u odnosu na dijabetes ,Log rank test=9,335,p<0,002, značajno niža je verovatnoća praćenja kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pojavu neželjenog događaja.

Verovatnoća praćenja prema broju neželjenog kliničkih događaja i dijabetesu

4.16.2 KAPLAN MEIER krive- grupe prema pojavi dijabetesa-vitalni status

Prosečno praćenje u odnosu na smrtni ishod i u odnosu na ispitanike sa dijabetesom u grupi bez dijabetesa je bilo do 24 meseci praćenja sa 100% verovatnoćom. Nije bilo smrtnog ishoda.

Prosečno praćenje u odnosu na pojavu smrtnog ishoda u grupi DM je bilo 1 mesec praćenja do pojave smrtnog ishoda, a verovatnoća praćenja je nakon ovog događaja iznosila 99% . (Grafikon 72)



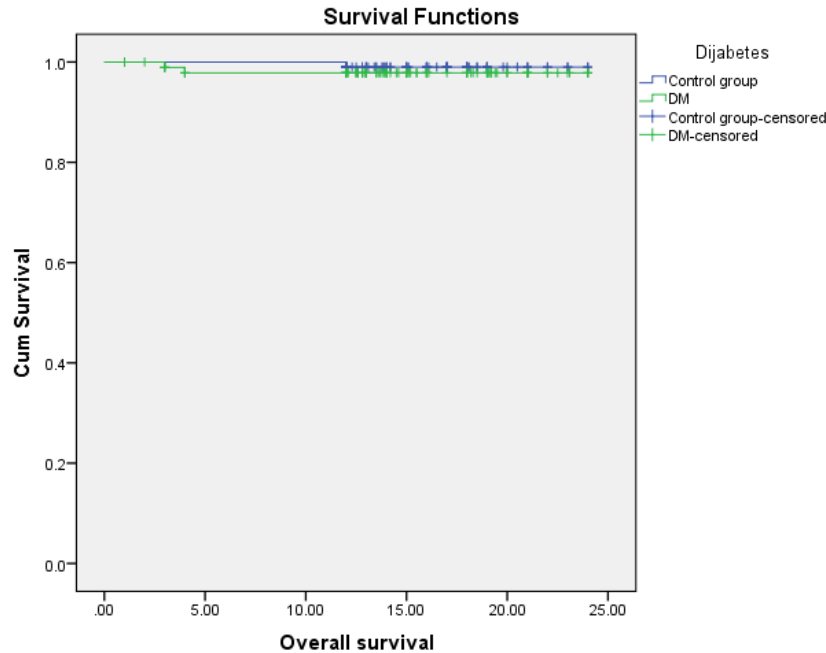
Grafikon 72- Praćenje pojave smrtnog ishoda u odnosu na prisustvo DM

Nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na smrtni ishod medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes , Log rank test=0,980,p=0,322.

4.16.3 KAPLAN MEIER KRIVE- IM-prema pojavi dijabetesa

Prosečno praćenje u odnosu na IM u grupi bez dijabetesa je bilo u proseku $23,88 \pm 0,121$ meseci praćenja sa 99% verovatnoćom praćenja do 24 meseca .

Prosečno praćenje u odnosu na IM u grupi sa dijabetesom je bilo u proseku $23,56 \pm 0,310$ meseci praćenja i 97,8% verovatnoćom praćenja do 12 meseca, kao i do kraja praćenja kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na IM iznosila je 97,8%. (Grafikon 73)



Grafikon 73- Praćenje pojave IM u odnosu na prisustvo DM

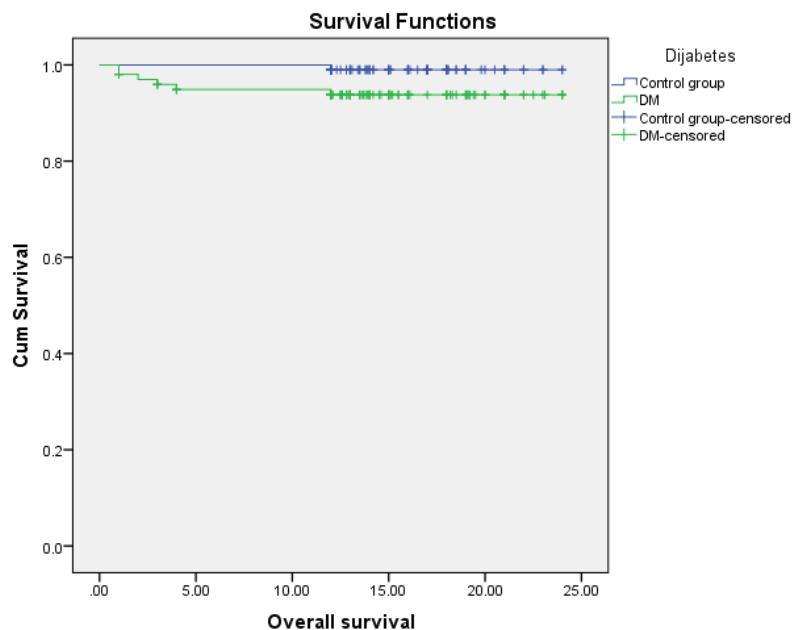
Nije dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika do IM u odnosu na dijabetes, Log rank test=0,437, p=0,508, neznatno je niža verovatnoća praćenja kod dijabetesa.

4.16.4 KAPLAN MEIER KRIVE- PCI-prema pojavi dijabetesa

Prosečno praćenje u grupi bez DM u odnosu na PCI je bilo u proseku $23,88 \pm 0,121$ meseci praćenja sa 99% verovatnoćom praćenja do kraja studije.

Prosečno praćenje u odnosu na PCI u grupi sa DM je bilo u proseku $22,75 \pm 0,500$ meseci praćenja sa 94,9% verovatnoćom praćenja nakon 12 meseca ,zatim 84,8% verovatnoćom praćenja kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na PCI. (Grafikon 74)

Dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika do PCI u odnosu na dijabetes , Log rank test=3,904, p<0,048, značajno niža je verovatnoća praćenja kod pacijenata sa dijabetesom do pojave PCI kao neželjenog događaja.



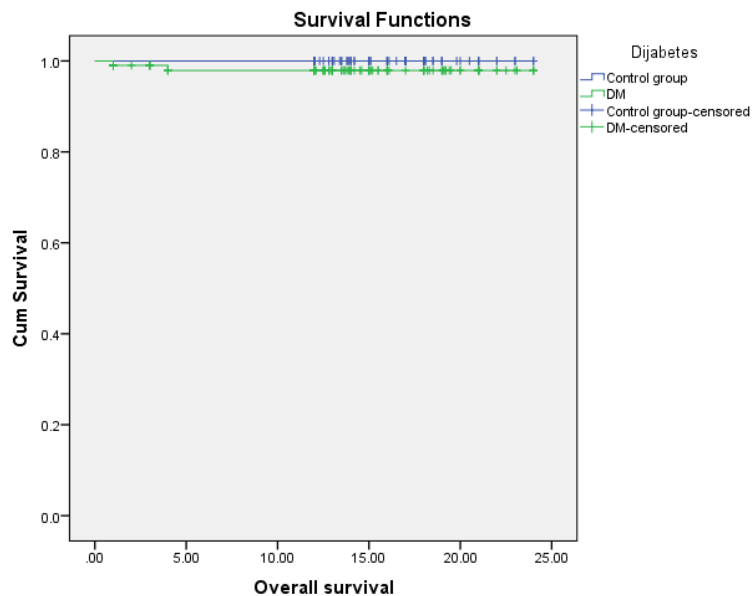
Grafikon 74- Praćenje izvođenja PCI u odnosu na prisustvo DM

4.16.5 KAPLAN MEIER KRIVE- CABG-prema pojavi dijabetesa

Prosečno praćenje u grupi bez DM u odnosu na CABG je bilo u proseku $15,4 \pm 0,3,37$ meseci i nije bilo CABG.

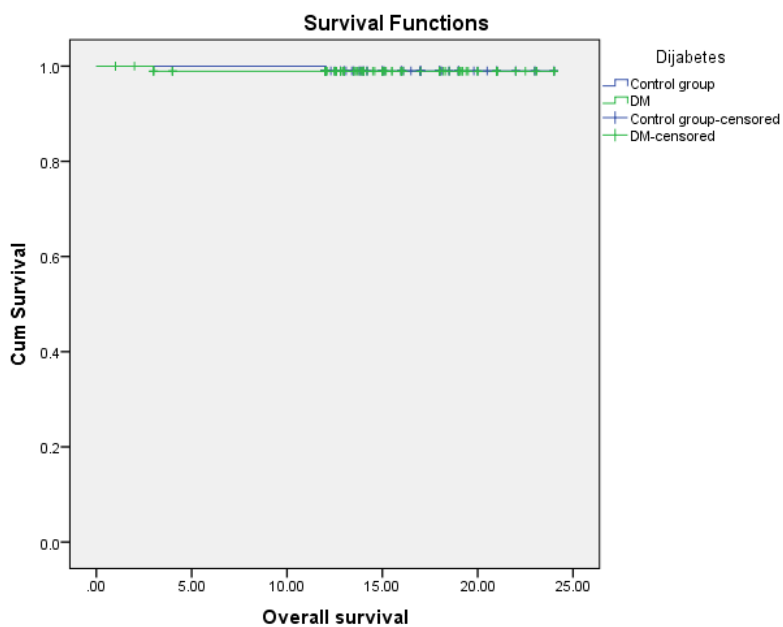
Prosečno praćenje u odnosu na CABG u grupi sa DM je bilo u proseku $21,54 \pm 0,230$ meseci praćenja sa 99% verovatnoćom praćenja nakon 1 meseca ,zatim 97,9% verovatnoćom praćenja do 12 meseca verovatnoćom praćenja kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na CABG. (Grafikon 75)

Nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na praćenje CABG medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes , Log rank test= $2,078, p=0,149$.



Grafikon 75- Praćenje izvođenja CABG u odnosu na prisustvo DM

4.16.6 KAPLAN MEIER KRIVE- CVI-prema pojavi dijabetesa



Grafikon 76- Praćenje pojave CVI u odnosu na prisustvo DM

Prosečno praćenje u grupi bez DM u odnosu na CVI je bilo u proseku $23,897 \pm 0,121$ meseci praćenja do kraja je iznosila 99%. (Grafikon 76)

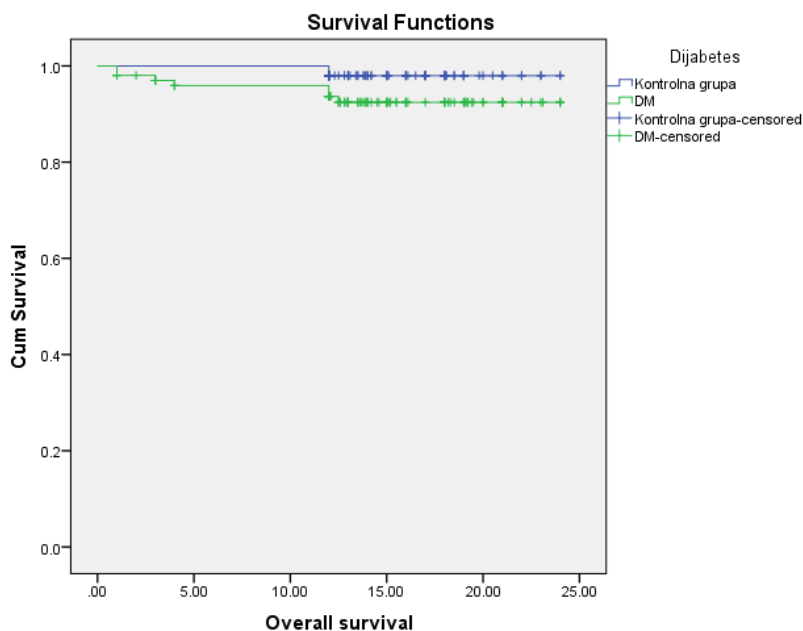
Prosečno praćenje u odnosu na CVI u grupi sa DM je bilo u proseku $23,77 \pm 0,22$ meseci praćenja sa 98,9% verovatnoćom praćenja nakon 8 meseca, kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na CVI iznosila je 95%. (Grafikon 76)

Nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na praćenje CVI medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes, Log rank test=0,005, p=0,946.

4.16.7 KAPLAN MEIER KRIVE- AP-prema pojavi dijabetesa

Prosečno praćenje u grupi bez dijabetesa u odnosu na AP je bilo u proseku $23,75 \pm 0,170$ meseci praćenja do 12 meseca je iznosila 99%.

Prosečno praćenje u odnosu na AP u grupi sa dijabetesom je bilo u proseku $22,70 \pm 0,487$ meseci praćenja sa 95,9% verovatnoćom praćenja nakon 12 meseca, zatim 92,4% verovatnoćom praćenja nakon 12 meseca. (Grafikon 77)

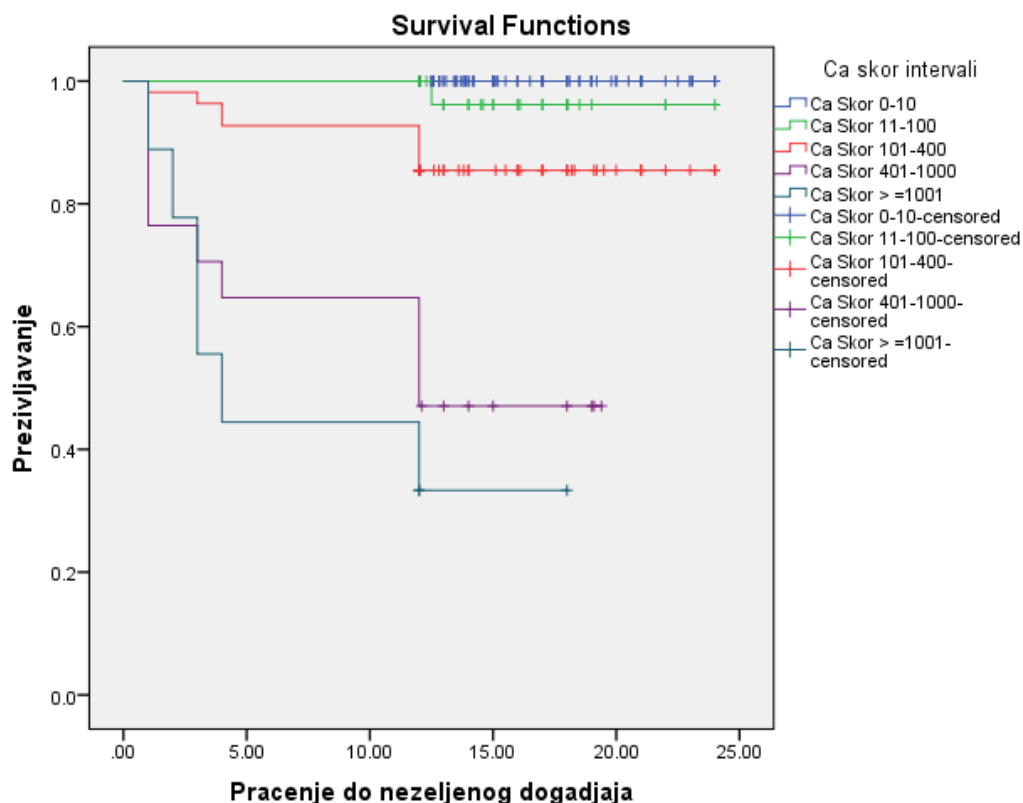


Grafikon 77.- Praćenje pojave AP u odnosu na prisustvo DM

Nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na praćenje AP medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes, Log rank test=3,140, p=0,076.

4.16.8 KAPLAN MEIER KRIVE- skor kalcijuma prema pojavi dijabetesa

Kod ispitanika sa skorom kalcijuma od 0 do 10 verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj iznosi 100 % tokom praćenja, dok kod ispitanika sa skorom kalcijuma 11-100 verovatnoća praćenja iznosi 96,2 % tokom praćenja. Kod ispitanika sa skorom kalcijuma 101-400 verovatnoću praćenja iznosi 85,5% tokom praćenja, a kod ispitanika sa skorom kalcijuma 401-1000 verovatnoću praćenja iznosi 47,1 % tokom praćenja, a kod ispitanika sa skorom kalcijuma preko 1000 verovatnoću praćenja u odnosu na neželjeni događaj iznosi 33,3 % tokom praćenja. (Grafikon 78)



Grafikon 78. Ukupan broj ispitanika u odnosu na skor kalcijuma i neželjeni događaj

Ako se analizira praćenje u odnosu na skor kalcijuma, bez obzira na pojavu dijabetesa dokazano je da su ispitanici imali najnižu verovatnoću praćenja u grupi sa skorom kalcijuma 4 (Log rank test=61,571, df=1, $p < 0,0001$).

Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa grupu kod ispitanika sa skorom kalcijuma 11 do 100 bilo bez statistički značajnije razlike, sa 100% verovatnoćom praćenja u toku praćenja u grupi ispitanika bez dijabetesa do pojave neželjenog događaja-nije ih bilo ,dok je kod pacijenata sa dijabetesom verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja iznosila nakon 2 meseca 92,3%,(0,923±0,074),Log rank=1,000,p=ns .

Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa grupu kod ispitanika sa skorom kalcijuma 101-400 bilo bez statistički značajnije razlike, sa 85% (0,850±0,080) verovatnoćom praćenja nakon dva meseca u grupi ispitanika bez dijabetesa do pojave neželjenog događaja ,dok je kod pacijenata sa dijabetesom verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja iznosila 85,7% (0,857 ±0,059).

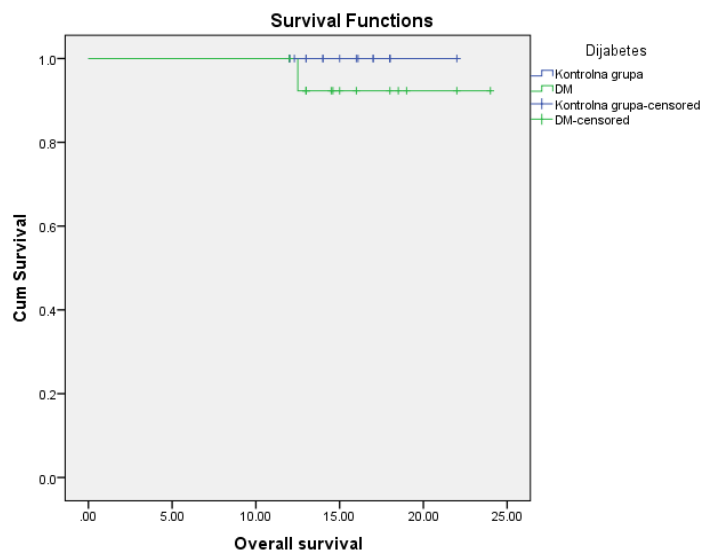
Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa kod ispitanika sa skorom kalcijuma 3 bila je statistički neznačajno različita Log rank test,p=ns, sa 66,7% (0,667±0,055) verovatnoćom praćenja do pojave neželjenog događaja ,a kod pacijenata sa dijabetesom gde je verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja iznosila 42,9%,(0,429±0,132) .

Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa grupu kod ispitanika sa skorom kalcijuma od 1001 i više bila je različita Log rank test,p=ns, sa 50% (0,50±0,354) verovatnoćom praćenja u grupi ispitanika bez dijabetesa do pojave neželjenog događaja što je ujedno duže nego kod pacijenata sa dijabetesom gde je verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja iznosila 28,6% (0,286±0,099).

4.17 Kaplan-Meier krive skora kalcijuma -prema pojavi neželjenih događaja i DM

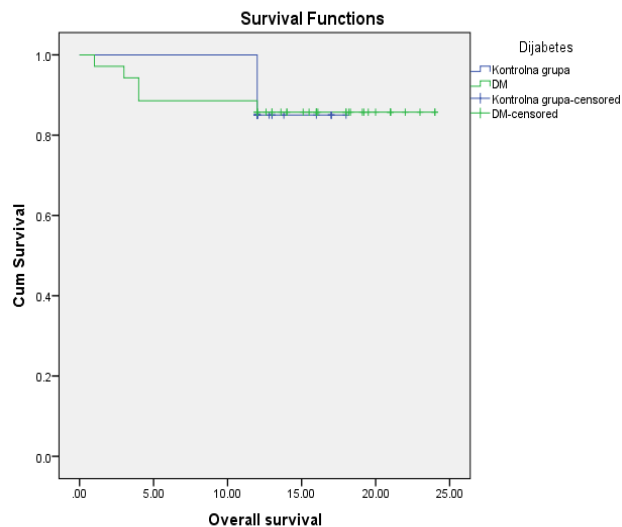
Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa grupu kod ispitanika sa različitim skorom kalcijuma prikazana je na grafikonu 79.

A



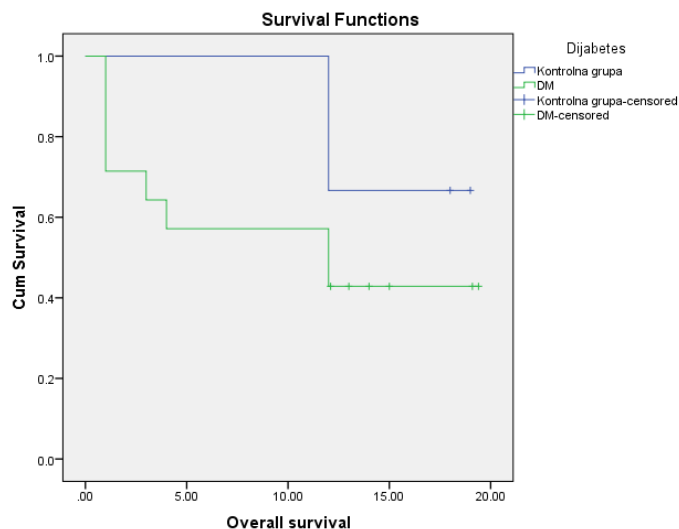
Cs 11-100 DM vs Non DM i događaj

B



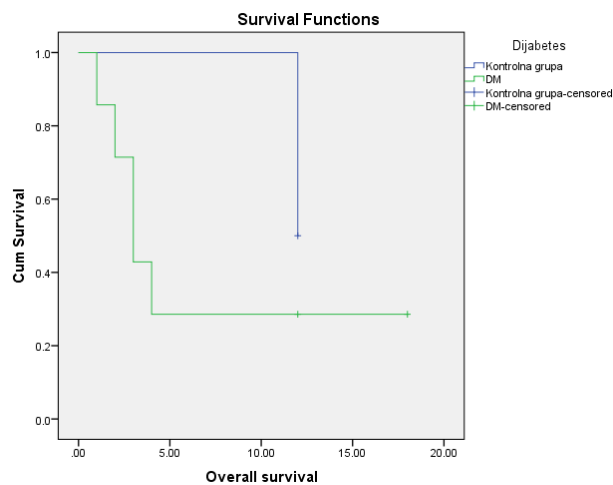
Cs 101-400 DM vs Non DM i događaj

C



Cs 401-1000 DM vs Non DM i događaj

D



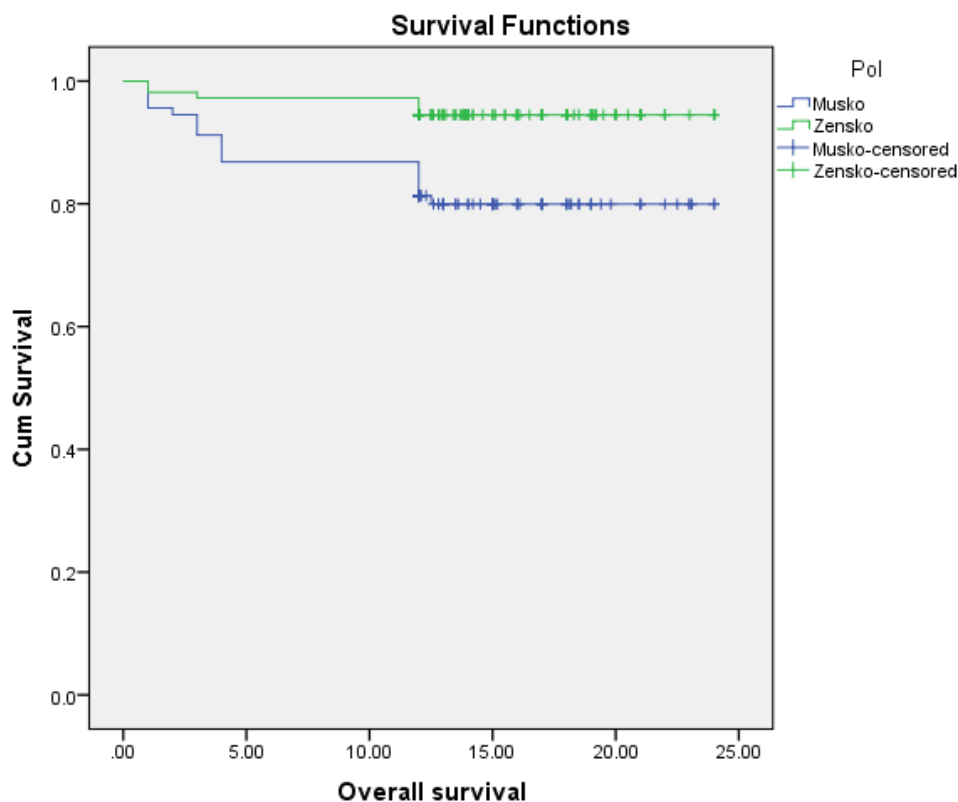
Cs 1001+ DM vs Non DM i događaj

Grafikon 79.- Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom u odnosu na ispitanike bez dijabetesa grupu kod ispitanika sa različitim skorom kalcijuma

U grupi pacijenata sa dijabetesom verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja je približno ista kod Skora kalcijuma od 101 do 400 (85,7 vs 85%) , a kod skora kalcijuma 401-1000, kod ispitanika sa DM je 66,7 u odnosu na grupu bez dijabetesa sa 42,9% verovatnoćom praćenja do pojave neželjenog događaja .

U grupi pacijenata sa dijabetesom verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja je kraća kod skora kalcijuma preko 1000, u odnosu na grupu bez dijabetesa i verovatnoću praćenja do pojave neželjenog događaja 50,00non DM vs 28,6% DM) .

Daljom analizom vezanom za zaključak da su muškarci sa dijabetesom imali značajno češće neželjeni događaj od žena sa dijabetesom, Log Rank = 9,653, $p \leq 0,002$ (Grafikon 80)



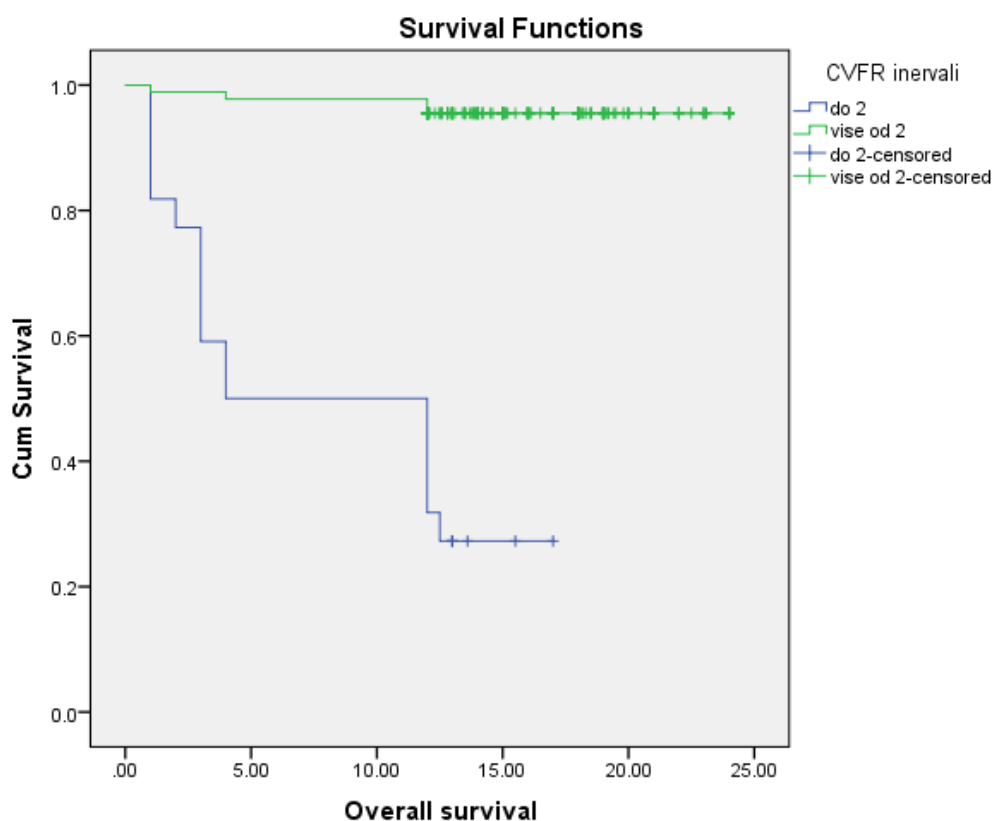
Grafikon 80. Praćenje prema polu u odnosu na neželjeni događaj

Nakon 12 meseca verovatnoća praćenja kod žena pada na 94,5%, dok kod muškaraca ona iznosi 79,9% tokom praćenja. Nijedan ispitanik sa skorom kalcijuma ispod 11 nije imao Neželjeni događaj.

4.17.1 KAPLAN MEIER krive- visina CFR i neželjeni događaj

Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj iznosila je do 12 meseci 95,5% a kod CFR LAD > 2, dok je verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa CFR < 2 do 12 meseci iznosila je 27,3%. (Grafikon 81)

CFR se izdvojio kao značajan prediktor neželjenih događaja, ispitanici sa CFR ispod 1,9 imaju statistički najmanju verovatnoću praćenja (Log rank test=116,77, df=1, p<0,0001).



Grafikon 81.- Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD od 2 i neželjeni događaj

Verovatnoća praćenja kod ispitanika sa CFR višim od 2 je statistički značajno viša(Log rank test, $p<0,0001$), u odnosu na vrednost CFR ispod 2 u odnosu na pojavu neželjenih događaja.

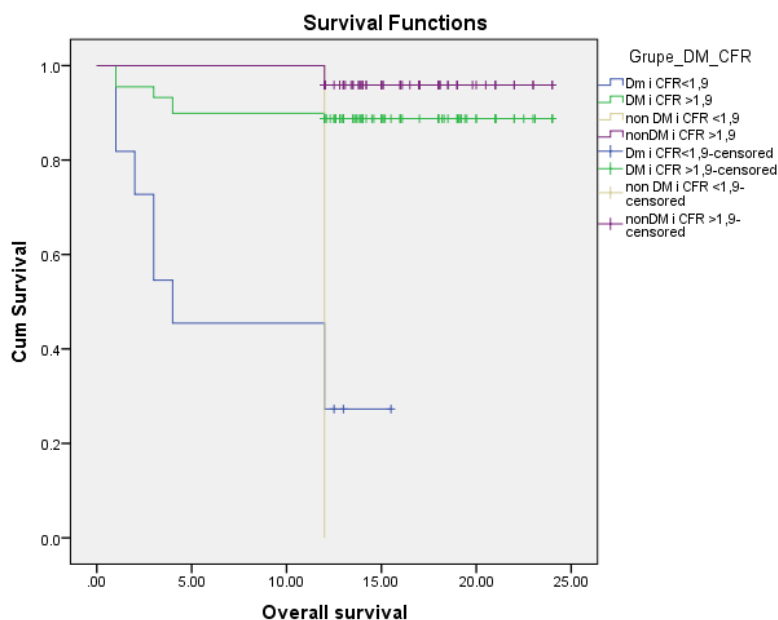
Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD od 2 dijabetes i neželjeni događaj

Verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj u grupi ispitanika sa dijabetesom i sa CFR LAD manjim od 1,93 do 12 meseci iznosila je 27,3% .

U grupi ispitanika sa dijabetesom CFR LAD $\geq 1,93$ verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj do 12 meseci iznosila je 88,8%.

U grupi ispitanika bez dijabetesa i sa CFR LAD manjim od 1,93 verovatnoća do 12 meseci iznosila je 100%, a nakon 12 meseci 0% .

U grupi ispitanika bez dijabetesa CFR LAD $\geq 1,93$ verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj do 12 meseci iznosila je 95,9%.



Grafikon 82- Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD od 1,9 dijabetes i neželjeni događaj

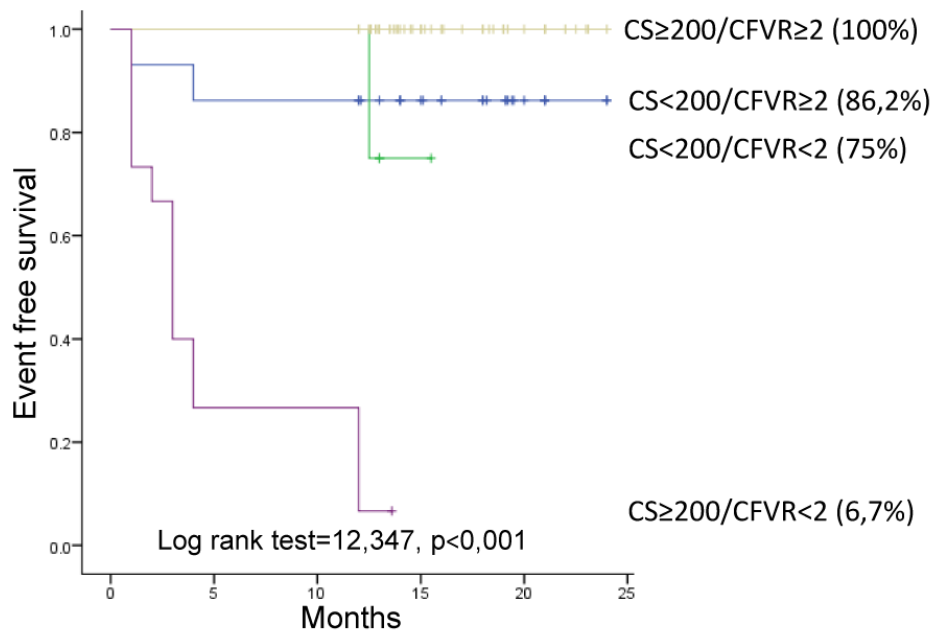
Dokazano je da su u grupi ispitanika sa dijabetesom i CFR $>1,9$ imali najnižu verovatnoću praćenja (Log rank test=19,126, df=1, $p<0,001$) . (Grafikon 82)

Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD od 2 i CS od 200 i neželjeni događaj

U grafikonima koje slede prikazana je senzitivnost i specifičnost CFR ispod 2 i CS iznad 200 u odnosu na neželjeni događaj, i senzitivnost i specifičnost CFR iznad 2 i CS ispod 200 u odnosu na neželjeni događaj.

Medju ispitanicima sa CFR LAD nižim od 2 i CS nižim od 200 verovanoca pracenja je iznosila 100%, u podgrupi sa CFR LAD višim od 2 i CS višim od 200 verovatnoca je iznosila 75%, u podgrupi sa CFR LAD nizim od 2 i CS visim od 200 verovatnoca je bila 6,7%, a kod ispitanika sa CS visim od 200 i CFR LAD nizim od 2 verovatnoca je bila 86,2%.

Na Kaplan Meier krivoj je prikazana verovatnoća neželjenog događaja u odnosu na podgrupe formirane prema cutt of vrednostima kalcijum skora i CFR LAD kod ispitanika sa DM (Grafikoni 84 i 85)

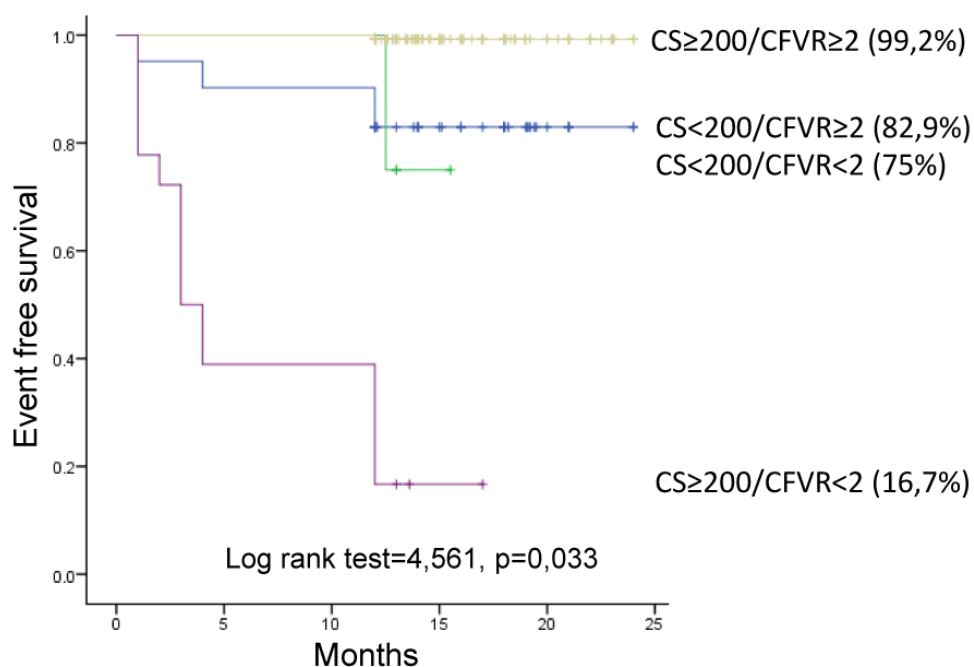


Grafikon 84- Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD i neželjeni događaj-ukupno

Tokom jednogodišnjeg praćenja, 24 pacijenata (12%) su imala kardiovaskularne događaje: 19 pacijenata sa DM (17,8%) i 5 bolesnika (5,1%) u grupi ne DM ($p = 0,003$). Kada smo analizirali vrstu događaja, bilo je znatno veći broj PCI u grupi sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu (31,6% naspram 20%, $p = 0,050$ respektivno).

Nije bilo značajne razlike u smrti, MI, CABG i pojave angine između dve grupe. Korišćenje prijemnik radi karakterističnu analizu, $CFR = 2$ i $CS = 200$ su bili najbolji prediktori budućih događaja (površina ispod krive = 0,801, osetljivost = 66,7%, specifičnost = 83,0% i područje ispod krive = 0,928, osetljivost = 91,7%, specifičnost = 79,2%, respektivno) i bili su uzeti kao odsečeni vrednosti za daljim statistike.

Generalno pracenje do nezelenog događaja bilo je znatno veće u grupi ispitanika bez DM, u odnosu na grupi sa DM (94,9% vs 81,2%, $p = 0,002$), odnosno, kao što je prikazano na slici 1, dok su pacijenti sa $CS \geq 200$ i $CFR < 2$ su imali najgori ishod u toku jedne godine pracenja u celoj studijskoj populaciji (slika 84), kao i u DM grupi (Grafikon 85).



Grafikon 85- Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD , dijabetes i neželjeni događaj

Dokazano je da su u grupi ispitanika sa CS preko 200 i $CFR > 2$ imali najnižu verovatnoću praćenja (Log rank test=4.561, $df=1$, $p < 0,033$). (Grafikon 85).

4.18 Regresiona analiza uticaja faktora rizika na rezultat stres eho testa, CFR LAD CS i pojavu neželjenog događaja

4.18.1 Logistička Regresiona analiza- uticaj faktora rizika na rezultat stres eho testa

U regresionoj analizi uticaja određenih parametara na rezultat Stres-eho testa u ukupnom uzorku uzeti su pojedinačni framingamski faktori i to pol,starost, nasledni faktor za KVB, gojaznost, HTA, pušenje, hiperlipidemija, kao i HbA1C, kao i mikroalbuminurija, fibrinogen. Obuhvaćeno je 200 pacijenata, a ovim modelom objašnjen je varijabilitet oko Cox=0,185, ili 18,5% slučajeva do Nagelkerke R =0,323, ili 32,3%, varijabiliteta, sa 90% pravilno klasifikovanih (p<0,01).

Kao najjači prediktori među faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na pozitivan Stres eho test, kada se analiziraju svi ispitanici kao prediktor se izdvojio muški pol, dob iznad 60 godina, prisustvo dijabetesa, HbA1C, kao i mikroalbuminurija. (Tabela 56)

Tabela 56. Prediktorska snaga varijabli na rezultat Stres eho testa u ukupnom uzorku

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Pol	-1.160	.528	4.823	1	0.028	.314	.111	.883
DOBNE GRUPE	1.878	.586	10.271	1	0.001	6.543	2.074	20.639
Gojaznost	.728	.609	1.427	1	0.232	2.070	.627	6.831
HTA	.554	.644	.738	1	0.390	1.739	.492	6.148
Nasledje	.309	.525	.346	1	0.557	1.362	.486	3.813
PUSENJE	-.118	.483	.060	1	0.807	.889	.345	2.292
Hiperlipidemija	-.886	.502	3.114	1	0.078	.412	.154	1.103
Dijabetes	1.698	.642	7.000	1	0.008	5.464	1.553	19.224
HBA1C	-.732	.339	4.665	1	0.031	.481	.248	.935
Mikroalbuminurija	2.354	.859	7.518	1	0.006	10.532	1.957	56.678
CRP	.329	.577	.325	1	0.568	1.390	.449	4.306
FIBRINOGEN	.754	.521	2.097	1	0.148	2.126	.766	5.904

4.18.2 Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika na CFR LAD do i preko 2

U regresionoj analizi uticaja određenih parametara na vrednosti CFR LAD do i preko 2 u ukupnom uzorku uzeti su pojedinačni framingamski faktori i to pol, starost, nasledni faktor za KVB, gojaznost, HTA, pušenje, hiperlipidemija, kao i HbA1C, kao i mikroalbuminurija, fibrinogen, kao i kalcijum skor do i preko 200. Obuhvaćeno je 200 pacijenata, a ovim modelom objašnjen je varijabilitet oko $Cox=0,233$, odnosno 23,3% slučajeva do Nagelkerke $R=0,462$, ili 46,2%, varijabiliteta sa 91% pravilno klasifikovanih ($p<0,001$).

Kao najjači prediktori među faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na CS preko 200, kada se analiziraju svi ispitanici kao prediktor se izdvojio HbA1C, dob iznad 60 godina i pojava dijabetesa su na granici prediktorske značajnosti mikroalbuminurija i CS preko 200 su prediktori sa najjačim značajem za CFR LAD ispod 2. (Tabela 57)

Tabela 57. Prediktorska snaga varijabli na visinu CFR LAD u ukupnom uzorku

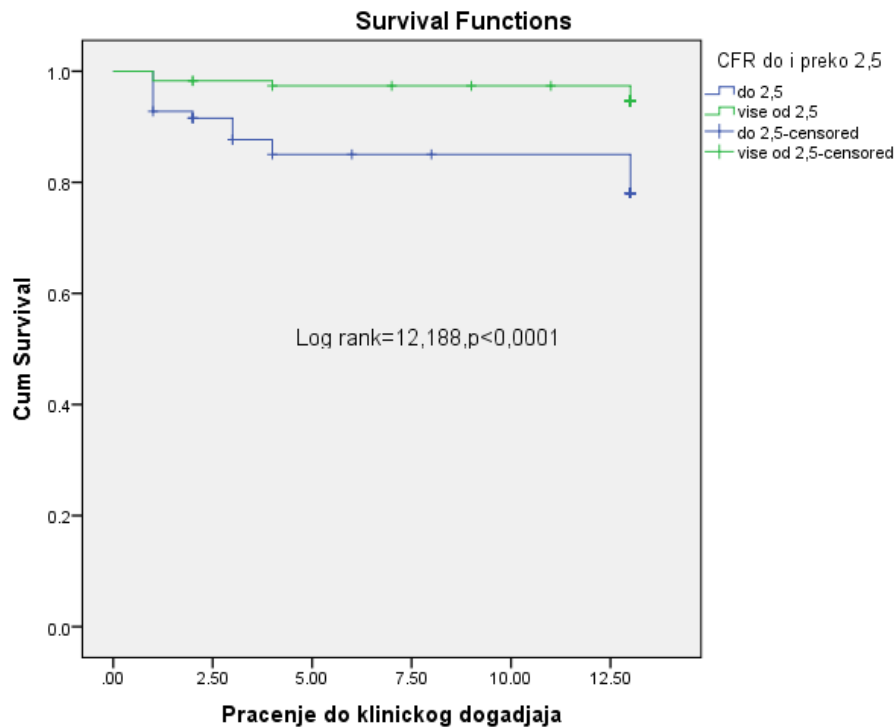
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Pol	.926	.698	1.760	1	0.185	2.524	.643	9.913
DOBNE GRUPE	-1.326	.757	3.071	1	0.060	.266	.060	1.170
Gojaznost	-.867	.813	1.138	1	0.286	.420	.085	2.066
HTA	-.731	.835	.768	1	0.381	.481	.094	2.470
Nasledje	-.268	.635	.178	1	0.673	.765	.220	2.657
PUSENJE_DA_NE	.109	.610	.032	1	0.858	1.115	.337	3.685
Hiperlipidemija	.356	.632	.318	1	0.573	1.428	.414	4.923
Dijabetes_GRUPE	-1.599	.863	3.438	1	0.064	.202	.037	1.096
HBA1C	.861	.417	4.268	1	0.039	2.365	1.045	5.351
Mikroalbuminurija	-3.623	1.135	10.187	1	0.001	.027	.003	.247
CRP_INT	.089	.725	.015	1	0.902	1.094	.264	4.531
FIBRIN_INT	.033	.659	.003	1	0.960	1.034	.284	3.763
CS_200	-2.739	.782	12.258	1	0.000	.065	.014	.299

4.18.3 Neželjeni događaj kod CFR LAD od 2 do 2,5 i preko 2,5

Kod neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika bez obzira na pojavu dijabetesa kao prediktori kod 195 ispitanika gde su se analizirali pol ,dobne grupe do i preko 60godina , HTA ,nasledni faktor ,zatim pušenje , hiperlipidemija, dijabetes, kinetika leve komore i EF LK , ovim modelom objašnjen je varijabilitet oko 18% slučajeva do 36%, varijabiliteta ($p < 0,0001$).

Kod 193 pacijenata tokom praćenja bilo je 23 neželjenih događaja .Pravilno je klasifikovano 91,3% slučajeva.

Kao najjači prediktori medju faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na pojavu neželjenog događaja pokazala da su nezavisni prediktori događaja bili muški pol ($p < 0,008$), poremećaj kinetike leve komore u miru ($p < 0,047$),ali ne i CFR do 2,5($p = 0,090$) (Grafikon 86).



**Grafikon 86.- Kaplan Meier analiza pacijenata sa CFR LAD do i preko 2,5 i neželjeni događaj-
ukupno**

Kad se iz analize prvo isključe pacijenti sa CFR ispod 2 , na osnovu pretpostavke na postojanje značajne koronarne stenozе LAD, kod 178 pacijenata tokom praćenja bilo je 8 neželjenih događaja. Od neželjenih događaja bio je jedan smrtni slučaj, CVI 1 ispitanik, PCI je imao 1, a

CABG jedan ispitanika, a kao najjači prediktori kod 178 ispitanika sa 8 neželjenih događaja među faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na pojavu neželjenog događaja pokazala da su nezavisni prediktori događaja bili HTA ($p < 0,048$), poremećaj kinetike leve komore u miru ($p < 0,040$).

4.18.4 Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika na skor kalcijuma kod ispitanika sa dijabetesom

Kod obolelih od dijabetesa I model je u pravilno klasifikovao 83,5% uzorka i statistički je značajan sa svim odabranim prediktorima, $p < 0,0001$. Modelom je u celini objašnjeno između 46,1% (Cox and Snell R) do 61,9% (Nagelkerke) varijanse uzorka u odnosu na grupe ispitanika sa skorom kalcijuma do 200 i Skorom kalcijuma 200 i više.

Tabela 58. Regresiona analiza vrednosti parametara i prediktorska moć na vrednost Skora kalcijuma u grupi sa dijabetesom

Ispitanici sa DM i CS do i preko 200	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Rizik za KVB	1.650	.659	6.265	1	0.012	5.209	1.431	18.968
CRP	1.263	.718	3.100	1	0.078	3.538	.867	14.440
IMK	2.340	.713	10.754	1	0.001	10.376	2.563	42.006
EF %	-.067	.055	1.465	1	0.226	.935	.839	1.042
Kinetika LK	.379	.508	.558	1	0.455	1.461	.540	3.952
STRES EHO	1.736	.963	3.250	1	0.050	5.674	.860	37.460
CFR LAD do i preko 2	2.366	1.531	2.387	1	0.099	10.653	.530	214.187
Neželjeni događaj	3.130	1.606	3.796	1	0.050	22.869	.981	532.946

Kao najjači prediktori koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na vrednost skora kalcijuma preko 200 kod ispitanika sa dijabetesom, sa skorom kalcijuma od 200 i više su se kao prediktori izdvojili umereno visok i visok rizik za KVB-izveden iz Framingham skora ($p < 0,012$), pozitivan stres eho test je prediktor za CS iznad 200 ($p < 0,050$), kao i Neželjeni događaj, IMK (OR=10,37) dok su povišena vrednost CRP-a (OR=3,538), i CFR LAD do i preko 2 kod ispitanika sa dijabetesom imaju slab uticaj na visinu skora kalcijuma (Tabela 58).

4.18.5 Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika na skor kalcijuma kod ispitanika iz kontrolne grupe

Kod ispitanika bez dijabetesa u model su uključeni framingam skor, klinički događaj, stres eho test, EF LK , kinetika LK , a II model je u pravilno klasifikovao 89,9% uzorka i statistički je značajan sa svim odabranim prediktorima , $p < 0,0001$.

Modelom je u celini objašnjeno između 29% (Cox and Snell R) do 50,3% (Nagelkerke) varijanse uzorka u odnosu na grupe ispitanika sa skorom kalcijuma do 200 i Skorom kalcijuma 200 i više (Tabela 59).

Tabela 59. Regresiona analiza vrednosti parametara i prediktorska moć na vrednost Skora kalcijuma u grupi bez dijabetesa

Ispitanici bez DM i CS do i preko 200	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Rizik za KVB	.965	.909	1.125	1	0.289	2.624	.441	15.600
CRP	.542	.954	.322	1	0.570	1.719	.265	11.154
IMK	1.911	.851	5.042	1	0.025	6.758	1.275	35.819
EF %	-.102	.072	1.999	1	0.157	.903	.784	1.040
Kinetika LK	-.509	1.093	.217	1	0.641	.601	.071	5.117
STRES EHO	.867	1.973	.193	1	0.660	2.381	.050	113.727
CFR LAD <2>	-21.300	19241.0	.000	1	0.999	.000	0.000	
Neželjeni događaj	3.199	1.601	3.990	1	0.046	24.499	1.062	565.112

Kao najjači prediktori među faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na vrednost Skora kalcijuma , kada se analiziraju ispitanici bez DM se kao prediktor izdvojio pojava neželjenog kliničkog događaja (OR=24,49), a prediktor je i povišena IMK (OR=6,758) . (Tabela 59)

4.19 Logistička regresiona analiza uticaja faktora rizika na pojavu neželjenog događaja

4.19.1 Logistička Regresiona analiza - uticaj faktora rizika i dijagnostičkih metoda na pojavu događaja –ukupno kod pacijenata

Kod neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika bez obzira na pojavu dijabetesa kao prediktori kod 200 ispitanika dobijena je prediktorska snaga $p < 0.0001$, za neželjeni događaj.

Tabela 60. Multivarijantna logistička regresiona analiza prediktorskog uticaja na događaje u pacijenata ukupno

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Pol	-3.335	1.586	4.420	1	0.036	.036	.002	.798
DOBNE GRUPE	1.396	1.300	1.154	1	0.283	4.040	.316	51.633
Gojaznost	.272	1.033	.070	1	0.792	1.313	.174	9.937
HTA	-.141	1.194	.014	1	0.906	.869	.084	9.025
Nasledje	-.153	.897	.029	1	0.864	.858	.148	4.972
PUSENJE	-.420	.888	.224	1	0.636	.657	.115	3.742
Hiperlipidemija	.169	.958	.031	1	0.860	1.184	.181	7.736
Dijabetes	-.286	1.011	.080	1	0.777	.751	.104	5.448
HbA1C	.185	.461	.162	1	0.688	1.204	.487	2.972
Mikroalbuminurija	-.046	1.540	.001	1	0.976	.955	.047	19.525
CRP	-.138	1.094	.016	1	0.899	.871	.102	7.435
FIBRIN	.878	1.017	.745	1	0.388	2.405	.328	17.637
CS <math>\geq 200</math>	3.035	1.049	8.375	1	0.004	20.794	2.663	162.381
CFR LAD ($\geq 2<$)	-2.685	1.021	6.917	1	0.009	.068	.009	.505
Rizik za KVB	-2.759	1.492	3.417	1	0.045	.063	.003	1.181
STRES EHO	2.267	.907	6.243	1	0.012	9.651	1.630	57.137
Kinetika	.179	.459	.153	1	0.696	1.196	.487	2.942

Kada su se u analizu uključili pol, starost, nasledni faktor za KVB, gojaznost, HTA, pušenje, hiperlipidemija, kao i HbA1C, kao i mikroalbuminurija, fibrinogen, kao i kalcijum skor do i preko 200, stres eho test, kinetika LK ovim modelom objašnjen je varijabilitet oko 38% slučajeva do 72%, ($p < 0,0001$), a prediktor neželjenog događaja su bili u ovom multivarijantnom modelu u ukupnom uzorku: 1. Kao najjači prediktori među faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na pojavu neželjenog događaja su muški pol ($p < 0,036$), pozitivan

stres eho test ($p < 0,012$), Ca skor ($p < 0,004$), a CFR LAD ispod 2 je signifikantan ($p < 0,009$), rizik za KVB ($p < 0,045$) (Tabela 60).

4.20 Logistička regresiona analiza -neželjeni događaj u ukupnom uzorku sa odabranim faktorima rizika

Odabrani potencijalni prediktori analizirani su u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, a kao prediktori su se izdvojili pol, hiperlipidemija CS i CFR, koji predstavljaju prediktore za Neželjeni događaj, a prikazani su u tabeli 61.

Tabela 61. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza prediktorskog uticaja na događaje u pacijenata u odnosu na pojavu dijabetesa

	Univarijantna Analiza				Multivarijantna Analiza			
	HR	95.0% CI for HR		p	HR	95.0% CI for HR		p
		Donja	Gornja			Donja	Gornja	
Pol (Muško)	4,365	1,448	13,162	0,009	1,431	0,455	4,498	0,539
Starost	1,863	0,671	5,173	0,233				
Gojaznost	0,970	0,322	2,925	0,958				
HTA	1,602	0,370	6,937	0,528				
Nasledni faktor CAD	0,948	0,360	2,494	0,913				
Navika pusenja	0,891	0,351	2,263	0,808				
HLP	2,533	1,028	6,239	0,043	1,149	0,441	2,990	0,777
Mikroalbuminurija	1,713	0,674	4,351	0,258				
CRP	1,503	0,604	3,736	0,381				
Fibrinogen	1,100	0,447	2,706	0,863				
CS (≥ 200)	26,707	3,559	200,381	0,001	13,393	1,675	107,119	0,014
CFR LAD (≥ 2)	24,240	7,944	73,970	<0,001	12,918	3,865	43,177	<0,001

U celoj studijskoj grupi pacijenata sa $CS \geq 200$ i $CFR < 2$ imao rast 24,3 puta kod kardiovaskularnog rizika u odnosu na pacijente sa $CS < 200$ i $CFR \geq 2$ (95% CI: 5,13-106,97; $p < 0,001$), dok su u grupi sa DM, pacijenti sa $CS \geq 200$ i $CFR < 2$ imali 43,7 puta povećanje kardiovaskularnog rizika u odnosu na pacijente sa $CS < 200$ i $CFR \geq 2$ (95% CI: 7,09-269,77 $p < 0,001$).

U multivarijantnu analizu su uključeni značajni prediktori iz univarijantne analize pol, HLP CFR i CS.

Kao prediktori u ovoj analizi su se izdvojili CFR LAD (HR 12,918, 95% CI 3.865-43.177, $p < 0,001$) i ukupni CS (HR 13.393, 95% CI 1.675-107.119, $p = 0,014$) su bili nezavisni prognostički prediktori za Neželjeni događaj u grupi pacijenata obolelih od DM kao što je prikazano u tabeli 61.

4.21 COX analiza –pojava neželjenog događaja u ukupnom uzorku sa odabranim faktorima rizika

Odabrani potencijalni prediktori analizirani su u COX regresionoj analizi, a kao prediktori su se izdvojili stres eho i kalcijum skor iznad 200, koji predstavljaju prediktore za neželjeni događaj, u vremenu pracenja ispitanika do doganjenja, prikazani su u tabeli 62.

Tabela 62. Cox regresiona analiza prediktorskog uticaja na događaje u pacijenata ukupno

	B	SE	Wald	df	Sig.	HR	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Pol	-.733	.549	1.780	1	.182	.481	.164	1.410
Dobne grupe	.218	.737	.088	1	.767	1.244	.293	5.273
Gojaznost	.166	.550	.091	1	.762	1.181	.402	3.473
HTA	.627	.617	1.032	1	.310	1.873	.558	6.279
Nasledje	-.131	.510	.066	1	.798	.878	.323	2.384
Pušenje	-.510	.593	.738	1	.390	.601	.188	1.921
Hiperlipidemija	-.451	.546	.682	1	.409	.637	.219	1.857
Mikroalbuminurija	.585	.727	.646	1	.421	1.794	.431	7.461
CRP	-.019	.081	.056	1	.813	.981	.837	1.150
Fibrinogen	-.070	.714	.010	1	.922	.932	.230	3.778
IMK	.300	.763	.154	1	.694	1.350	.303	6.018
Kinetila	.191	.235	.661	1	.416	1.211	.764	1.920
STRES-EHO	1.432	.667	4.609	1	.032	4.187	1.133	15.476
CS (≥200<)	2.321	.843	7.579	1	.006	10.188	1.952	53.181
CFR LAD (≥2<)	-.992	.676	2.157	1	.098	.371	.099	1.394

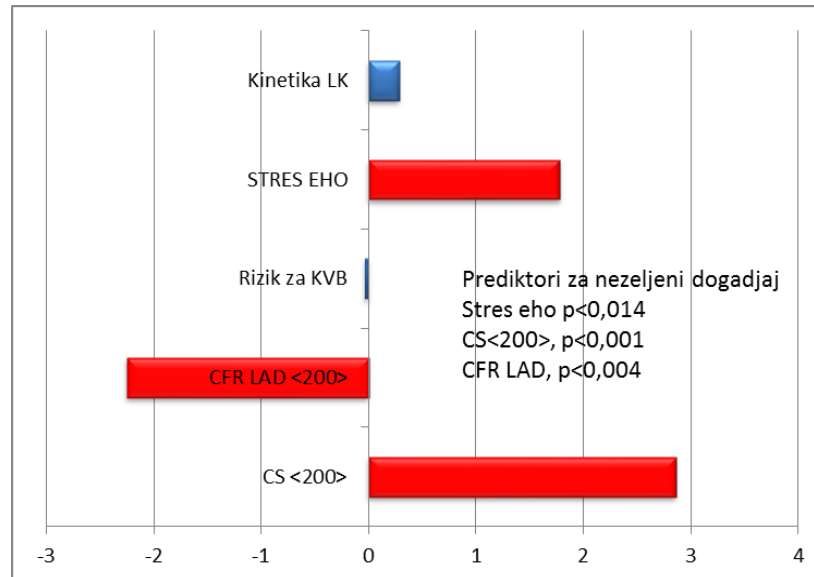
Kao prediktori su se izdvojili pozitivan STRES-EHO (HR 4.187, 95% CI 1.133-15.476, $p < 0,05$) i CS preko 200 (HR 10.188, 95% CI 1.952-53.181, $p < 0,01$), su bili nezavisni prognostički prediktori za neželjeni događaj što je prikazano u tabeli 62.

4.21.1 COX- uticaj dijagnostickih metoda na pojavu dogadjaja –ukupno kod pacijenata

Odabrani potencijalni prediktori analizirani su u COX regresionoj analizi, a kao prediktori su se izdvojili stres eho , kalcijum skor iznad 200, kao i CFR LAD ispod 2 , koji predstavljaju prediktore za neželjeni dogadjaj , u vremenu praćenja ispitanika do događaja, prikazani su u tabeli 63 i grafikonu 87.

Tabela 63. Cox regresiona analiza prediktorskog uticaja na dogadjaje u pacijenata ukupno

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
CS (≥200<)	2.859	.867	10.864	1	0.001	17.444	3.186	95.497
CFR LAD (≥2<)	-2.253	.782	8.309	1	0.004	.105	.023	.486
Rizik za KVB	-.034	.701	.002	1	0.961	.967	.245	3.817
STRES EHO	1.779	.721	6.097	1	0.014	5.924	1.443	24.319
Kinetika	.282	.371	.579	1	0.447	1.326	.641	2.746



Grafikon 87. Cox regresiona analiza prediktorskog uticaja na dogadjaje u pacijenata ukupno

5 DISKUSIJA

Kada smo analizirali ispitanike u odnosu na pojavu dijabetesa u našoj studiji, zaključili smo da je više gojaznih ispitanika u grupi sa dijabetesom ($p < 0,0001$). Ispitanici sa dijabetesom su značajno stariji ($p < 0,001$), češće imaju hipertenziju ($p < 0,0001$). Neznatno je više ispitanika sa pozitivnim hereditetom za koronarnu bolest u grupi sa dijabetesom ($p = ns$). Kada se analizira navika pušenja među grupama nije dokazana statistički značajna razlika ($p = ns$). Značajno je više ispitanika sa dijabetesom i hiperlipidemijom, ($p < 0,0001$), kao i neznatno više ispitanika sa povišenim fibrinogenom i povišenim CRP-om u grupi sa dijabetesom ($p = ns$).

Žene su zastupljenije među ispitanicima sa niskim rizikom za kardiovaskularni morbiditet dok su muškarci zastupljeniji među ispitanicima sa umereno visokim i visokim rizikom ($p < 0,0001$).

Značajno su učestaliji ispitanici sa ejakcionom frakcijom leve komore nižom od 50% kod pacijenata sa dijabetesom ($p < 0,002$), kao i učestalost ispitanika sa enddijastolnim dijametrom LK > 56 mm, ($p < 0,0001$), i endsistolnim dijametrom LK > 40 mm ($p < 0,019$).

Analizom rezultata kinetike leve komore dokazano je da jedino asimptomatski ispitanici sa dijabetesom imaju poremećaj kinetike leve komore.

Time je pokazano da asimptomatski ispitanici sa dijabetesom češće imaju asimptomatsku kardiomiopatiju uzrokovanu dijabetesom zbog poremećaja mikrocirkulacije i razvoja kardiomiopatije sa smanjenom sistolnom i dijastolnom funkcijom leve komore, kao i već formirane segmentne ožiljke miokarda, iako su asimptomatski.

Testiranjem biohemijskih, hemodinamskih i ehokardiografskih parametara, kao i parametara karotidnih arterija merenih vaskularnim doplerom dokazano je da su prosečan BMI, starost, glikemija HbA1C, trigliceridi, sistolni i dijastolni krvni pritisak i CFR LAD, zatim IMK, enddijastolni dijametar LK su parametri koji su statistički značajno viši (od $p < 0,05$ do $p < 0,001$), u pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa.

Dokazano je da postoji statistički značajna razlika u visini skora kalcijuma koronarnih arterija, LM, LAD, Cx i RCA u odnosu na pojavu dijabetesa.

Analizom zastupljenosti ispitanika prema visini Skora kalcijuma dokazano je da u ukupnom uzorku nešto manje od polovine ispitanika imalo skor kalcijuma 0-10, (43,5%) ($p < 0,0001$). Kod

ukupnog broja ispitanika statistički značajno najviši Skor kalcijuma (1000 i više) je kod ispitanika starijih od 60 godina, (88,9%) ,(p<0,0001).

U ukupnom uzorku značajno je više ispitanika ženskog pola sa skorom kalcijuma 0-10 (69%), a sa skorom preko 400 Agatstonovih jedinica više je muških ispitanika (p<0,0001). Takodje je dokazano je da je prosečni Agatston skor ukupno kod muškaraca statistički značajno viši (p<0,01). Značajno je više gojaznih sa skorom kalcijuma preko 100 Agatstonovih jedinica .

Više je ispitanika sa hipertenzijom i sa skorom kalcijuma preko 100 Agatstonovih jedinica , (p=ns), ali je dokazano da je prosečni Agatston skor ukupno statistički značajno viši kod ispitanika sa hipertenzijom (p<0,01). Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini skora kalcijuma i nasledja (p<0,045) , ali ne u odnosu na pojavu hiperlipidemije, mikroalbuminurije i nivoa C reaktivnog proteina i fibrinogena (p=ns) .

U odnosu na pojavu dijabetesa u našoj studiji je dokazano značajno više ispitanika sa skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica u grupi sa dijabetesom, takodje je dokazano da je prosečan Agatston skor ukupno statistički značajno viši kod ispitanika sa dijabetesom (p<0,01).

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i skora kalcijuma i smanjenih vrednosti EF , p<0,0001, više vrednosti Skora kalcijuma značajno češće su vezane za vrednosti EF ispod 50% p<0,0001.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i između skora kalcijuma i enddijastolnog dijametra LK,p<0,013, više vrednosti skora kalcijuma značajno češće su vezane za vrednost enddijastolnog dijametra LK > 56 mm ,a kod pacijenata bez dijabetesa nema značajnije korelacije.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i Skora kalcijuma i kinetike leve komore(p<0,0001). Više vrednosti Skora kalcijuma značajno češće su vezane za za poremećaj kinetike leve komore,dok kod pacijenata bez dijabetesa nema značajne korelacije.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom ukupnog skora kalcijuma koronarnih arterija (p<0,007),skora kalcijuma LAD (p<0,014) , kao i intervala skora kalcijuma do 10, od 11-100, 101-400,401-1000, 1001 i više i vrednosti CFR LAD (p<0,008).

Znatno češće su više vrednosti skora kalcijuma i vrednosti skora kalcijuma koronarnih arterija ukupno i LAD su vezane za niže vrednosti CFR LAD.

Ispitanici sa normalnim nalazom IMK značajno češće imaju skor kalcijuma 0-10 i nemaju dijabetes, ($p < 0,047$), što ukazuje na niži stepen ateroskleroze kod asimptomatskih ispitanika bez dijabetesa.

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i Skora kalcijuma ($p < 0,0001$) ukupnog Agatston skora ($p < 0,001$), Agatston LM ($p < 0,000$), LAD ($p < 0,0008$), Cx ($p < 0,0001$) i RCA ($p < 0,000$) u odnosu na povišene vrednosti intima media kompleksa. Više vrednosti skora kalcijuma su značajno češće vezane za povišene vrednosti intima media kompleksa kod ispitanika sa dijabetesom.

Značajno su najzastupljeniji pacijenti sa pozitivnim nalazom Stres eho testa i skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica, dok je učešće kod negativnog rezultata stres eho testa kod ispitanika sa skorom kalcijuma do 400 Agatstonovih jedinica učestalije ($p < 0,0001$).

Ako se analizira praćenje u odnosu na skor kalcijuma, bez obzira na pojavu dijabetesa dokazano je da su ispitanici imali najnižu verovatnoću praćenja u grupi sa skorom kalcijuma preko 1000 (Log rank test, $p < 0,0001$). Kod ispitanika sa skorom kalcijuma od 0 do 10 Agatstonovih jedinica verovatnoća praćenja u odnosu na neželjeni događaj iznosi 100 % tokom praćenja, dok kod ispitanika sa skorom kalcijuma 11-100 Agatstonovih jedinica verovatnoća praćenja iznosi 96,2 % tokom praćenja. Kod ispitanika sa skorom kalcijuma 101-400 Agatstonovih jedinica verovatnoću praćenja iznosi 85,5% tokom praćenja, a kod ispitanika sa skorom kalcijuma 401-1000 Agatstonovih jedinica verovatnoću praćenja iznosi 47,1 % tokom praćenja, sa skorom kalcijuma preko 1000 Agatstonovih jedinica verovatnoću praćenja u odnosu na neželjeni događaj iznosi 33,3 % tokom praćenja.

Neželjenih događaja u grupi ispitanika sa skorom kalcijuma 0-10 nije bilo. U grupi pacijenata sa dijabetesom verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja je približno ista kod Skora kalcijuma od 101 do 400 Agatstonovih jedinica (85,7 vs 85%), a kod skora kalcijuma 401-1000 Agatstonovih jedinica, kod ispitanika sa DM je 66,7% u odnosu na grupu bez dijabetesa sa 42,9% verovatnoćom praćenja do pojave neželjenog događaja.

U grupi pacijenata sa dijabetesom verovatnoća praćenja do pojave neželjenog događaja je kraća kod skora kalcijuma preko 1000 Agatstonovih jedinica, u odnosu na grupu bez dijabetesa i verovatnoću praćenja do pojave neželjenog događaja (50% bez DM vs 28,6% DM).

Kada se analizira distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za oboljevanje od KVB i u odnosu na skor kalcijuma u podeli od 0-10,10-100,101-400,401-1000 i preko 1000 Agatstonovih jedinica je dala statistički značajnu razliku u zastupljenosti. Skor kalcijuma 0-10 je zastupljeniji među ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom statistički značajno, a ispitanici sa skorom kalcijuma preko 101 Agatstonovih jedinica su zastupljeniji među ispitanicima sa umereno visokim i visokim rizikom, statistički značajno ($p < 0,0001$).

U našem istraživanju nije bilo značajnije razlike u zastupljenosti ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za oboljevanje od KVB kao i u odnosu na pojavu dijabetesa, ali je zastupljenost žena među ispitanicima sa niskim rizikom bila statistički značajno veća, dok su muškarci statistički značajno češće imali umereno visoki i visoki rizik, ($p < 0,0001$).

Kada se analizira zastupljenost ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za KVB u odnosu na skor kalcijuma, u našoj studiji dokazano je da su ispitanici sa skorom ispod 200 Agatstonovih jedinica ujedno češće sa niskim i umerenim rizikom, a ispitanici sa skorom preko 200 Agatstonovih jedinica su zastupljeniji među ispitanicima sa umereno visokim i visokim rizikom, što je statistički značajno ($p < 0,0001$) (239).

Prosečne vrednosti Agatstonovog skora ukupno u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za KVB su statistički značajno različite, kako raste stepen 10-godišnjeg rizika za oboljevanje od KVB, rastu i prosečne vrednosti Agatston skora ukupno ($p < 0,0001$), kao i vrednosti skora LAD ($p < 0,0001$), prosečne vrednosti skora Cx ($p < 0,01$), i prosečne vrednosti skora RCA ($p < 0,002$).

Prosečne vrednosti skora glavog stabla (LM) u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za KVB su značajno različite. Kako raste stepen 10-godišnjeg rizika za KVB, rastu i prosečne vrednosti skora LM ($p < 0,008$), osim kod visokog rizika. Vrednosti skora LM kod visokog rizika su niže u odnosu na vrednosti skora LM kod umereno visokog rizika.

Određivanje skora kalcijuma je široko prihvaćena metoda kao procena kardiovaskularnog rizika, odnosno surogatni marker za skrining koronarne bolesti. U 2010 godini ACCF/AHA preporuke, predložili su skor kalcijuma za procenu kardiovaskularnog rizika kod asimptomatskih bolesnika sa srednjim rizikom (10%-20% 10-godišnji rizik) (klasa II a, nivo dokaza B) sa sličnim preporukama kod osoba sa dijabetesom, II b preporuka za osobe sa niskim-srednjim rizikom (6%-10% 10-godišnji rizik). (239).

Slično tome prema kriterijumima iz 2010. godine procena skora kalcijuma je prikladan za pacijente sa srednjim kardiovaskularnim rizikom i za specifičnu podgrupu niskorizičnih pacijenata sa pozitivnim hereditetom za koronarnu bolest.

Skor kalcijuma je poredjen sa Framingamskim skorom 10-godišnjeg rizika za KVB , a u analizi obuhvaćenih podataka iz šest studija na 27.622 asimptomatska ispitanika su upoređivani prediktori KV smrti ili nefatalnog infarkta srca(239).

Kod 11.815 ispitanika koji su imali skor 0 , zapažena je niska stopa događaja tokom 3-5 godina praćenja (0,4%). Poredjenjem skora 0 sa skorom od 1 do 4 ,dokazan je RR od 4,3 (95% CI -3,5-5,2; $p<0,0001$) , a kod skora preko 4 , odnosno od 400-1000 Agatston ovih jedinica ukazuje na RR od 7,2 (95% CI -5,2-9,9 ; $p<0,0001$), a kod skora preko 1.000 Agatston ovih jedinica ukazuje na RR od 10,8 (95% CI -4,2-27,7 ; $p<0,0001$).

Zaključak ovih ispitivanja je da je viši skor povezan sa višom stopom događaja i višim RR.

U našoj studiji je od 197 ispitanika kojima je određen skor kalcijuma , 115 imalo skor 0, a kada se posmatra neželjeni događaj u odnosu na visinu skora , kod pacijenata sa skorom 0 stopa događaja tokom jedne godine praćenja iznosila je 0,0%.

Od 82 pacijenta sa Ca skorom 1 do Ca skor 4 neželjeni događaj imalo je 23 ispitanika , odnosno 28,05%. Od 23 ispitanika koji su imali je neželjen klinički događaj i skorom kalcijuma od 1 do 4, u okviru niskog i umerenog Framigamskog 10-godišnjeg rizika za KVB bilo je 11pacijenata koji čine 47,8% , sa neželjenim događajima tokom jednogodišnjeg praćenja. Dvanaest ispitanika sa neželjenim događajem i skorom do 1 do 4 imalo je umeren do visok rizik (preko 52,2%). Poredjenjem ispitanika sa skorom kalcijuma 1-4 sa umereno visokim i visokim 10-godišnjim rizikom sa ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom u odnosu na neželjen događaj , dokazan je RR od 3,13 (95% CI -1,29-7,58; $p=0,009$).

U našoj studiji distribucija ispitanika u odnosu na stepen 10-godišnjeg rizika za kardiovaskularnu bolest (KVB) i u odnosu na skor kalcijuma je dala statistički značajnu razliku u zastupljenosti. Skor 0-10 je zastupljeniji medju ispitanicima sa niskim i umerenim rizikom, što je statistički značajno ($p<0,0001$).

Zaključak našeg istraživanja je takodje da je viši skor kalcijuma povezan sa višom stopom događaja i višim RR (239).

Pacijenti sa umerenim rizikom i skorom kalcijuma preko 300 Agatston ovih jedinica imaju 2,8% godišnju stopu mortaliteta od IM (240), dok u našoj studiji ta stopa iznosi 3,8% kod skora preko 400 Agatston ovih jedinica.

Asimptomatski ispitanici sa dijabetesom su imali značajno viši skor kalcijuma u odnosu na ostale ispitanike (241-243). Prisustvo dijabetesa nosi veći rizik, a studije su pokazale da skor kalcijuma 0 može biti od pomoći za restratifikaciju tih ispitanika u kategoriju nižeg rizika sa nižom stopom neželjenih događaja i odličnom stopom preživljavanja. U petogodišnjem praćenju 903 asimptomatskih osoba sa dijabetesom prevalenca skora kalcijuma 0 kod ispitanika bez dijabetesa je bila duplo veća u odnosu na ispitanike sa dijabetesom sa istim skorom kalcijuma, ali nije bilo razlike u preživljavanju (98,8% i 99,4%, $p=0,5$) (241).

Kada se analizira preživljavanje nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na smrtni ishod među grupama formiranim u odnosu na DM (Log rank test=0,980, $p=0,322$). U jednogodišnjem praćenju jedan ispitanik sa dijabetesom je imao smrtni ishod, dok među ostalim ispitanicima bez dijabetesa nije bilo smrtnog ishoda (99% vs 100%) (241). Poredjenjem rezultata UKPDS –United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Score studije skor kalcijuma (AUC=0,92) je pokazao značajnu superiornost u odnosu na FRS (AUC=0,60) (244). Ispitivanjem povezanosti visine ukupno Framingamski skor-a, Procena 10 godišnjeg rizika za KVB i skora kalcijuma u odnosu na dijabetes, kod ispitanika sa dijabetesom je dobijena površina ispod ROC krive kod Agatston ovog skora iznosi 91,2% (AUC=0,912) pokazala najveću senzitivnost u odnosu na FRS kod koga je senzitivnost iznosila 48,2% (AUC=0,482), što je u skladu sa literaturom.

Studija koja je obuhvatila 716 asimptomatskih osoba sa dijabetesom tokom osmogodišnjeg praćenja je pokazala da skor kalcijuma preko 4 ima značajno veću prevalencu kardiovaskularnih događaja u odnosu na grupu sa nižim skorovima (5,6% vs 0,7%, $p<0,01$) (245). Takođe je pokazano da skor kalcijuma povećava proporcionalno neželjene događaje od 0% do 18% kada skor raste od 100 do 1000 Agatston ovih jedinica (245).

U našem istraživanju klinički događaj je od 101 ispitanika sa dijabetesom imalo 19 ispitanika (18,8%), od kojih je sa skorom preko 400 Agatston jedinica sa neželjenim kliničkim događajima u odnosu na niži skor bilo 13 (12,9%) vs 6 (5,9%) sa skorom nižim od 400 Agatston jedinica. Poredjenjem ispitanika sa dijabetesom sa skorom kalcijuma preko 400 Agatston jedinica sa

ispitanicima sa skorom ispod 400 Agatston jedinica u odnosu na neželjen događaj , dokazan je RR od 20,04 (95% CI -5,97-67,31; $p < 0,0001$) .

Viši skor kalcijuma i u našoj studiji povećava rizik od neželjenog događaja u odnosu na niže skorove, značajno više nego u pomenutoj studiji zbog brojnosti ispitanika, kao i odabira u odnosu na prisustvo drugih faktora rizika.

Predviđanjem neželjenih kardiovaskularnih događaja kod asimptomatskih osoba sa dijabetesom u odnosu na nivo skora kalcijuma bavila se PREDICT studija , koja je bila prospektivna studija dizajnirana da proceni jačinu prediktivne moći skora kalcijuma . U tu studiju bilo je uključeno 589 pacijenata bez predhodne kardiovaskularne bolesti i sa dijabetesom , u kojoj su analizirani klasični faktori rizika , kao i metabolički i inflamatorni faktori(lipoprotein, apolipoprotein, homocistein i C reaktivni protein). Pacijenti su praćeni u proseku 4 godine, gde su kao primarni događaji označeni prva manifestacija koronarne bolesti i/ili pojava cerebrovaskularnog insulta(CVI). Dokazano je da je skor kalcijuma veoma značajan i nezavisan prediktor ,gore pomenutih, događaja($p < 0,0001$) . Dupliranje skora kalcijuma bilo je povezano sa povećanjem rizika od događaja za 32%. Odnos rizika za nivo skora kalcijuma od 0-10 Agatston ovih jedinica bilo je 0, od 11-100 Agatston ovih jedinica bio je 5,4($p < 0,02$); od 101-400 Agatston ovih jedinica bio je 10,5 ($p < 0,0001$); od 401-1000 Agatston ovih jedinica bio je 11,9 ($p < 0,0001$); > 1000 Agatston ovih jedinica 19,8 ($p < 0,0001$);(246)

I u našoj studiji kod ispitanika sa dijabetesom su analizirani klasični framingamski faktori rizika, uključujući i inflamatorne (CRP i fibrinogen) i metaboličke(HbA1C) parametre. HbA1C povišene vrednosti imaju HR=5,345. Fibrinogen i CRP se nisu pokazali kao univarijantni prediktori neželjenih događaja kod obolelih od dijabetesa.

Kod ispitanika sa dijabetesom je Cox-ov regresioni model dao značajnu prediktivnu moć u univarijantnom modelu skor kalcijuma, podeljenom po kategorijama od 0-1000 i više ,a kao neželjene događaje uključili smo sve neželjene KV događaje (IM, CVI, AP CABG i PCI, kao i smrtni ishod) (HR=3,136,95% CI 2.01-4,89) .

Dokazano je da je skor kalcijuma veoma značajan i nezavisan prediktor ,gore pomenutih, događaja ($p < 0,0001$) .Najviši nivo skora bio je povezan sa povećanjem rizika od događaja za 66% . Odnos rizika za nivo skora kalcijuma 0 (0-100 Agatston ovih jedinica),1 i 2 nije bilo događaja; kod skora 3(od od 300-399 Agatstonovih jedinica) bio je 2,8 ($p < 0,05$); i kod kod skora 4 (preko 400 Agatston ovih jedinica) bio je 10,1 ($p < 0,0001$) (246)

U našoj studiji verovatnoća za neželjeni događaj kod ispitanika sa dijabetesom je bila 3,14 puta veća nego kod ispitanika bez dijabetesa (HR=3,14).

Kada se analizira pojava neželjenih događaja zaključak je sledeći:

U našoj studiji je dokazano da je visina CRP različita po polu i nivou skora kalcijuma. Žene obolele od dijabetesa imaju statistički značajno viši CRP od muškaraca obolelih od dijabetesa, i to kod skora od 11-100, 101-400 i 401-1000 Agatstonovih jedinica, dok kod skora 0-11 Agatstonovih jedinica i skora preko 1000 Agatstonovih jedinica nije dokazana statistički značajnija razlika medju polovima u grupi ispitanika sa dijabetesom (247). Naši rezultati se poklapaju sa rezultatima 2 studije preseka, koja je ispitivala razlike medju polovima u odnosu nivo CRP i skora kalcijuma kod ispitanika sa dijabetesom. Rezultati studije Penn Diabetes Heart Study i studije Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis su pokazali da nivo CRP-a raste sa višim skorom kalcijuma kod žena sa dijabetesom ($p < 0,001$). U pomenutim studijama je bilo obuhvaćeno 1299 ispitanika sa dijabetesom, odnosno 860 ispitanika koji nemaju dijabetes. (247)

Na osnovu gore pomenutog možemo zaključiti da je CRP koristan marker kardiovaskularnog rizika kod žena, posebno obolelim od dijabetesa, koje su asimptomatske u smislu KVB.

Studija koja je poredila skor kalcijuma, albuminuriju, i inflamatorne markere kod pacijenata sa dijabetesom kao i vrednosti intima-medija kompleksa (IMK) kod 128 asimptomatskih osoba sa dijabetesom, pokazala je da su prediktori za više vrednosti skora kalcijuma više vrednosti IMK, pojava albuminurije i više vrednosti sistolnog pritiska. (248)

U našoj studiji dokazano je da su pojava DM, muški pol, starost iznad 60 godina, BMI iznad 25, hipertenzija, CFR ispod 2, EF LK ispod 50%, pozitivan Stres Echo test, viši rizik za KVB, povišene vrednosti IMK ($p < 0,0001$), univarijantni prediktori za viši kalcijum skor, dok su povišene vrednosti CRP, pojava mikroalbuminurije, hiperlipidemija, navika pušenja, izostanak genetske predispozicije za KVB vezane za više vrednosti skora kalcijuma, ali bez univarijantnog prediktorskog značaja. (248)

Jedna od najobimnijih studija MESA je pratila progresije skora kalcijuma te uticaj progresije ovog skora na pojavu neželjenih događaja kod 6814 pacijenata različitih rasa, gde su pacijenti klasifikovani po grupama na osnovu metaboličkog sindroma i dijabetesa u četiri grupe 1. bez MS i DM, 2. sa MS, bez DM, 3. bez MS sa DM, 4. sa MS i DM. Studija je pokazala da je skor kalcijuma najviši u grupi muškaraca sa dijabetesom, a neželjeni događaji najčešći, dok je kod pacijenata sa MS i DM verovatnoća neželjenog događaja niža nego kod ispitanika sa

dijabetesom bez MS (249). U našoj studiji dokazano je da su muškarci sa dijabetesom imali verovatnoću za neželjeni događaj 2,5 puta višu od žena sa dijabetesom (OR=2,50).

Žene sa dijabetesom, kalcijum skorom iznad 200 Agatstonovih jedinica i niskim i umerenim rizikom za KVB imale su 23 puta veći rizik za neželjeni događaj od žena sa dijabetesom istim rizikom i kalcijum skorom ispod 200 Agatstonovih jedinica (OR=23.00).

Podatke iz MESA studije analizirala je grupa autora, posebno podgrupu žena bez dijabetesa, sa niskim Framingamskim skorom u odnosu na pojavu i praćenje neželjenih događaja (250). Žene sa skorom kalcijuma 0, niskim Framingam skorom, bez dijabetesa imale su verovatnoću za neželjen događaj 6,5 puta manju od žena sa skorom većim od 0 (Log rank test $p < 0,001$). U našoj studiji dokazano je da su žene sa skorom kalcijuma 0-10 Agatstonovih jedinica, kao i 11-100 Agatstonovih jedinica i niskim Framingamskim skorom, bez dijabetesa nisu imale neželjen događaj dok su žene sa skorom većim od 101-400 Agatstonovih jedinica imale neželjen događaj (Log rank test $p < 0,01$). Analizom žena sa dijabetesom dokazali smo da sa progresijom skora kalcijuma raste verovatnoća neželjenog događaja, te da je u žena sa dijabetesom i skorom kalcijuma preko 401 Agatstonovih jedinica najviša, što je statistički značajno (Log rank test $p < 0,0001$). (250)

Mazzone i saradnici su analizirali vezu između tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika sa skorom kalcijuma kod ispitanika sa dijabetesom. Pokazali su da je sistolni pritisak značajno povezan sa nivoom skora kalcijuma, kao da svako povećanje sistolnog krvnog pritiska je povezano sa 67% povećanja skora kalcijuma. Pušenje je takođe u vezi sa višim skorom kalcijuma kao i veća starost i muški pol, dok su metabolički faktori HDL holesterol, trigliceridi ne utiču na povećanje skora kalcijuma, a ukupni holesterol je u vezi sa skorom kalcijuma, kao i odnos UK HOL/HDL. Dokazali su da upotreba statina utiče na skor kalcijuma (251). Naša studija je pokazala da je nivo skora kalcijuma kod ispitanika sa dijabetesom povezan sa starošću i muškim polom, dok su metabolički faktori ukupni holesterol HDL holesterol, trigliceridi ne utiču na povećanje skora kalcijuma kao ni upotreba statina, niti visina sistolnog krvnog pritiska, kao ni pušenje (251)

Kada se analizira stepen uhranjenosti značajno je više gojaznih sa skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica (15.6 % vs 8,4%) u odnosu na normalno uhranjene, ($p < 0,032$). Nema statistički značajne razlike u odnosu na pojavu hipertenzije, iako je više ispitanika sa

hipertenzijom i sa skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica (15,0 % vs 8,7%), $p=0,147$), ali je prosečan skor kalcijuma ukupno viši kod ispitanika sa hipertenzijom. Dokazana je statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika prema visini skora kalcijuma preko 1000 Agatstonovih jedinica i nasledja, ($p<0,045$), ali ne kada se analizira zastupljenost ispitanika prema visini skora kalcijuma i pojavu hiperlipidemije, ($p=0,839$) i pušenja ($p=0,229$). U odnosu na pojavu mikroalbuminurije ($p=0,066$) i povišenog C reaktivnog proteina - CRP-a ($p=0,614$), kao i pojavu povišenog fibrinogena ($p=0,631$) zaključeno je da nema statistički značajne razlike u zastupljenosti ispitanika prema visini skora kalcijuma. Pojava povišenog CRP-a, pokazuje da su učestaliji ispitanici sa višim CRP-om i skorom 101-400 Agatstonovih jedinica.

Analizom rezultata stres-eho testa zaključili smo da je kod muškaraca učestaliji pozitivan Stres-eho test u odnosu na žene, (60 % vs 40%), kao i da je učestaliji pozitivan Stres-eho test u dobi preko 60 godina, ($p<0,0001$). Učestaliji su ispitanici koji su gojazni i imaju pozitivan nalaz (76,7%) u odnosu na normalno uhranjene (23,3%), ali bez dokazane značajnosti.

Neznatno su učestaliji ispitanici koji imaju pozitivan nalaz i hipertenziju, kao i naslednu predispoziciju za koronarnu bolest, pušači i bivši pušači, ali bez dokazane značajnosti.

Neznatno su učestaliji ispitanici sa hiperlipidemijom i sa pozitivnim nalazom stres-eho testa, bez statistički dokazane značajnosti.

Učestaliji su ispitanici koji imaju pozitivan nalaz sa dijabetesom gojazni su, kao i ispitanici koji imaju pozitivan nalaz sa dijabetesom i imaju hipertenziju, sa naslednom predispozicijom za koronarnu bolest, kao i pušači koji imaju pozitivan nalaz sa dijabetesom, bez značajnosti, ($p=ns$). Kod pacijenata sa dijabetesom je značajno veća učestalost pozitivnog rezultata stres-eho testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa, ($p<0,0001$).

Kod pacijenata sa dijabetesom sa neželjenim događajem je značajno veća učestalost pozitivnog rezultata stres-eho testa, ($p<0,0001$).

Više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće su vezane za pozitivan rezultat stres eho testa ($p<0,0001$).

Sozzi i saradnici su analizirali prognostičku značajnost miokardne ishemije dobutaminskog Stres-eho testa kod asimptomatskih osoba sa dijabetesom bez predhodne kardiovaskularne bolesti. (252) Uključili su 170 asimptomatskih osoba sa dijabetesom bez predhodnog infarkta miokarda (IM), perkutane koronarne intervencije (PCI) i bypass hirurgije (CABG), a studija je trajala od 01.1994.

do 12.2003. Za segmentnu analizu kontraktilne funkcije leve komore , analiziran je 16-segmentni model ,(što je model i u našoj studiji)prema preporukama američkog udruženja za ehokardiografiju (253). Ishemija je definisana kao nova ili pogošana abnormalnost pokretljivosti segmenta zida leve komore,tokom stresa (254). Nije razmatrana pojava prelaska akinezije segmenta u diskineziju segmenta (255). Pozitivan nalaz je imalo 28% pacijenata, a tokom 5-godišnjeg praćenja smrtni ishod je imalo 40(25%) pacijenata(od toga 18 smrtnih ishoda od IM), a 7 pacijenata je u petogodišnjem praćenju imalo nefatalni IM. Abnormalni rezultat dobutaminskog Stres-eho testa u ovoj studiji je bio povezan sa višim mortalitetom u odnosu na normalan nalaz ($p=0,003$), dok su prediktori multivarijantne analize kliničke predikcije gore pomenutih neželjenih događaja, bili starost i povišene vrednosti holesterola.

U našem radu je bilo 30 (15%) pozitivnih nalaza Stres-eho testa. Dokazano je da je kod ispitanika sa dijabetesom (24,8%) značajno veća učestalost pozitivnog rezultata stresehokardiografskog testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa (6,1%, $p<0,001$) .Kada se analizira pojava neželjenih događaja tokom praćenja dokazano je da je kod pozitivnog rezultata stresehokardiografskog testa (75%) značajno veća učestalost neželjenog događaja , u odnosu na negativan rezultat stresehokardiografskog testa (7% , $p<0,0001$) . Analiza pojave neželjenih događaja tokom praćenja kod pozitivnog rezultata stresehokardiografskog testa pokazala je učešće ispitanika sa dijabetesom sa neželjenim događajem i pozitivnim stresehokardiografskim testom (15,4%) u grupi sa dijabetesom značajno veće od učestalosti ispitanika bez dijabetesa sa neželjenim događajima , i pozitivnim streshokardiografskom testom (3%) u kontrolnoj grupi,($p<0,0001$). (252)

U velikoj DIAD studiji Wackers i saradnici (256) analizirano je 1123 asimptomatskih osoba sa dijabetesom kod kojih je uradjena Stres perfuziona sintigrafija. Tokom praćenja od 5 godina primećeno je 22% događaja. Jedan od 16 pacijenata od svih ispitanika, i jedan od 12 muškaraca, imali su značajno abnormalnu miokardnu perfuziju, što pokazuje da muškarci imaju češće pozitivne rezultate stres testova na ishemiju.U našoj studiji je takodje bila veća zastupljenost muškaraca sa pozitivnim rezultatom stres –eho testa 18(19,8%) u odnosu na žene,11 (10,6%). (256)

Studija koja se bavila stratifikacijom rizika kod asimptomatskih osoba sa dijabetesom sa pozitivnim stresehokardiografskim testom , analizirala je 211 pacijenata . Test radjen kod 177 fizičkim optrećenjem i dobutaminom kod 34 asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom. Svi

pacijenti su praćeni 12 meseci u odnosu na neželjene događaje, što se poklapa sa našom studijom. U ovoj studiji 39 (18,5%) imalo je neželjene događaje, od toga je pozitivan strehokardiografski test imalo 85%. Multivarijantna linearna regresija je pokazala da je pozitivan strehokardiografski test nezavistan prediktor neželjenih događaja. (257) .U našoj studiji regresiona analiza je pokazala da je pozitivan strehokardiografski test nezavistan prediktor neželjenih događaja($p<0,0001$),kao i da su statistički značajni prediktori za neželjene događaje bili pozitivan strehokardiografski test ($p<0,032$) ,kalcijum skor iznad 200 Agatstonovih jedinica ($p<0,006$) (257).

Kao najjači prediktori u Cox-ovoj analizi koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na pojavu neželjenog događaja su stres eho test ($p<0,014$), Ca skor ($p<0,001$), a CFR LAD ispod 2 ($p<0,001$). Očekuje se da će ispitanici sa neželjenim događajem imati 17 puta češće kalcijum skor iznad 200 Agatstonovih jedinica, pozitivan rezultat stres eho testa blizu 6 puta češće a CFR LAD 9,5 puta češće.

Povišene vrednosti IMK imaju značajno češće muškarci u odnosu na žene ($p<0,015$), gojazni u odnosu na normalno uhranjene ($p<0,003$), ispitanici sa hipertenzijom ($p<0,001$).

Nasledni faktor, navika pušenja, prisustvo hiperlipidemije, kao i mikroalbuminurija, povišeni inflamatorni faktori CRP i fibrinogen nisu značajno frekventniji u odnosu na poviše vrednosti dobijene vaskularnim kolor duplex ehosonografskim pregledom za merenje Intima -medija kompleksa.

Dokazano je da značajno češće povišene vrednosti IMK imaju ispitanici sa dijabetesom u odnosu na ostale ispitanike ($p<0,0001$).

Kod pacijenata bez poznate koronarne bolesti promene u morfologiji karotidne arterije (IMK-THICKNESS) ili formiranje karotidnog plaka korelira sa koronarnom bolešću (259-267).

Manpreet Kanwar i saradnici su u svojoj studiji, koja je poredila tačnost i korist karotidnog ultrazvuka u poboljšanju dijagnostičke tačnosti strehokardiografskog testa za predikciju koronarne bolesti poredili nalaz IMK, ili prisustva/odsustva karotidnog plaka i rezultat strehokardiografskog testa i dobili su negativnu predikciju od 100% (negativan nalaz strehokardiografskog testa i normalnu vrednost IMK i odsustvo plaka). Oba patološka nalaza, odnosno pozitivna predikcija je iznosila 46%, kod ukupno 50 pacijenata (258).

U našoj studiji medju 196 pacijenata kod kojih smo poredili rezultate IMK i Stres eho testa zaključeno je da je negativna predikcija 93,7% (negativan nalaz Stres-eho testa i normalnu

vrednost IMK i odsustvo plaka). Oba patološka nalaza, odnosno pozitivna predikcija je iznosila 27,1% ,kod ukupno 196 pacijenata (258).

Kada se analizira populacija pacijenata sa dijabetesom, negativna predikcija je iznosila 36,1% , a pozitivna predikcija je iznosila 19,6% ,kod ukupno 97 asimptomatskih osoba sa dijabetesom.

Lester i saradnici su u svojoj studiji, koja je poredila 118 pacijenata sa niskim rizikom za KVB (rizik ispod 1 %) u odnosu na skor kalcijuma i vrednosti IMK i zaključili su da je nizak rizik za KVB , skor kalcijuma 0 nije vezan za rezultat IMK. Dobijeno je da je 13% pacijenata sa niskim rizikom ispod 1% i skorom kalcijuma 0 imalo više vrednosti IMK (268).

U našoj studiji od 41 pacijenata sa stepenom rizika za KVB ispod 1% ,sa skorom kalcijuma 0-100 Agatstonovih jedinica kod kojih smo poredili rezultate IMK zaključeno je da je odnos šanse da pacijenti sa stepenom rizika za KVB ispod 1% ,sa skorom kalcijuma 0-100 imaju normalne vrednosti IMK 6 puta veća, u odnosu na patološke vrednosti IMK u grupi sa niskim rizikom i vrednostima kalcijum skora preko 100 Agatstonovih jedinica .U našoj studiji je samo 14% pacijenata sa niskim rizikom ispod 1% i skorom kalcijuma 0-100 Agatstonovih jedinica imalo više vrednosti IMK što je u skladu sa navedenom studijom(268).

U radu James G. Terry i saradnika , koji su poredili rezultat skora kalcijuma i IMK kao neinvazivni indeks prevalence koronarne bolesti , zaključili su da su viši skor kalcijuma i više vrednosti IMK češće kod muškog pola ($p<0,0001$), a takodje je vrednosti IMK viša kod muškaraca ($p<0,004$), kao i da je vrednost IMK značajno viša kod simptomatskih pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu (asimptomatski pacijenti) ($p<0,0001$) (269).

Mi smo analizirali samo asimptomatske bolesnike, a rezultati poredjenja ove dve procedure su u skladu sa gore pomenutim rezultatima, značajno je više muškaraca sa višim skorom kalcijuma i povišenim vrednosima IMK u odnosu na žene (75,8% vs 53,6%), a takodje je vrednosti IMK češće viša kod muškaraca nego kod žena (53,8% vs 36,75) ($p<0,015$) (269).

U gore pomenutoj studiji vrednost IMK je bila značajno povišena kod pacijenata sa hiperlipidemijom ($p<0,04$), kao i sa navikom pušenja ($p<0,02$), dok je vrednost skora kalcijuma neznačajno povišena kod pacijenata sa hiperlipidemijom ($p=0,20$). Prisustvo dijabetesa i/ili hipertenzije nije uticalo na vrednost skora kalcijuma i IMK.(269)

Kod naših ispitanika povišena vrednost IMK nije bila u vezi sa hiperlipidemijom,dok je veza sa hipertenzijom bila statistički značajna ($p<0,001$).Pojava gojaznosti je bila statistički značajno

povezana sa povišenim vrednostima IMK ($p < 0,001$), a hereditet ($p = 0,779$), kao ni pušenje ($p = 0,493$) nisu dali značajniju vezu (269).

U našoj studiji analizom vrednosti koronarne rezerve protoka, je dokazano, kako u ukupnom uzorku, tako i u grupama u odnosu na pojavu dijabetesa da je vrednost CFR LAD do i preko 2 cutoff vrednost koja određuje prisustvo značajne koronarne stenozе LAD ili LM, potvrđene angiografijom, koja je zlatni standard za dijagnostiku koronarne bolesti.

U našoj studiji takodje je dokazano, da je statistički veća zastupljenost ispitanika sa CFR do 2 među pacijentima sa dijabetesom, ($p < 0,0001$), odnosno da je verovatnoća da ispitanici sa dijabetesom imaju i CFR LAD ispod 2 je 7,2 puta veća nego kod pacijenata bez dijabetesa (OR=7,2, 95% CI (2,05-25,15))

Analizom koronarne rezerve protoka zaključili smo da je prosečna vrednost CFR LAD statistički značajno niža kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na ostale ispitanike ($p < 0,006$).

Vrednosti koronarne rezerve protoka CFR LAD su niže kod pacijenata sa dijabetesom sa određenim skorom kalcijuma podeljenim po intervalima od 0-10, 11-100, 101-400, 401-1000 i preko 1000 Agatstonovih jedinica u odnosu na iste rezultate skora kalcijuma pacijenata iz kontrolne grupe ($p < 0,02$). Takodje je zaključeno da je vrednosti koronarne rezerve protoka CFR LAD su niže kod pacijenata sa dijabetesom sa skorom kalcijuma podeljenog na podgrupe ispod i iznad 200 Agatstonovih jedinica u odnosu na iste rezultate skora kalcijuma pacijenata iz kontrolne grupe ($p < 0,003$).

Analizom Framingamskog skora u odnosu na koronarnu rezervu protoka dokazano je da je prosečan CFR LAD ($p = ns$), kao i prosečna brzina protoka u miru, VoLAD ($p = ns$), i maksimalna brzina protoka u stanju hiperemije Vomax LAD ($p = ns$) nisu statistički značajno različiti u odnosu na stepen rizika za KVB.

Na ove vrednosti nisu značajnije uticali ni udruženi 10-godišnji stepen rizika za KVB kako u grupi bez dijabetesa, tako i u grupi sa dijabetesom.

U skorašnjoj studiji koju je objavio Kentaro Kakuta i saradnici, koja se bavi povezanošću koronarne rezerve protoka i skora kalcijuma za predikciju angiografski dokazane značajne stenozе koronarne arterije, pokazano je na 101 pacijentu da CFR ispod 2 ima veću negativnu prediktivnu vrednost vezanu za veće vrednosti skora kalcijuma izraženim u Agatstonovim jedinicama. Ispitanici su bili podeljeni u 3 grupe, prvu su činili ispitanici sa skorom kalcijuma od

0-299 Agatston ovih jedinica, zatim od 300-599 Agatston ovih jedinica i preko 600 Agatston ovih jedinica.

Utvrđeno je da je kod pacijenata sa CFR nižim od 2 u grupi od 0-299 Agatston ovih jedinica senzitivnost i specifičnost iznosila 90%, a PPV 71%, dok je NPV bila 97%.

Kod pacijenata sa CFR nižim od 2 u grupi od 300-599 Agatston ovih jedinica senzitivnost je iznosila 92%, specifičnost 89%, a PPV je bila 79%, dok je NPV bila 96%. U grupi sa Ca skorom preko 600 Agatston ovih jedinica senzitivnost je bila 100%, specifičnost 85%, a PPV je bila 77%, dok je NPV bila 100% (270).

U našoj studiji bilo je 22 pacijenata koji su imali vrednost CFR LAD ispod 2. Analizirajući 11 ispitanika sa koronarnom rezervom protoka ≤ 2 i skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica u odnosu na ispitanike koronarnom rezervom protoka > 2 i skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica sa utvrdili smo da je senzitivnost u ispitanika sa CFR LAD ≤ 2 , AS > 400 i sa dijabetesom iznosila 81%, specifičnost 19,3%, PPV 53% a NPV 100%, što je u skladu sa pomenutom studijom. (270).

Verovatnoća da će ispitanici sa dijabetesom i AS > 400 imati i CFR LAD ≤ 2 je 12 puta veća od verovatnoće u kontrolnoj grupi ispitanika sa istim parametrima Agatstonovog skora (OR=12, 95% CI 0,59-245,27).

U studiji koja se bavila prognostičkom vrednošću koronarne rezerve protoka kod pacijenata sa dijabetesom i onima koji nemaju dijabetes a imaju suspektnu ili dijagnostikovanu KB, a svi su imali negativni dipiridamolski Stres-echo test, autori su zaključili da je od ukupno 1130 (207 sa dijabetesom) bilo 309 pacijenata (27%) sa koronarnom rezervom protoka < 2 , a od kojih je tokom praćenja od 16 meseci bilo 98 neželjenih događaja. Od tog broja bilo je 8 smrtnih događaja, kao i 90 IM, kao i 101 revaskularizacija. U multivarijantnoj analizi kod pacijenata sa negativnim dipiridamolskim strehokardiografskim testom, značajni prediktori neželjenih događaja bili su CFR niži od 2 ($p < 0,0001$), antiishemijska terapija ($p < 0,002$), godine starosti ($p < 0,02$), i poremećaj kinetike leve komore u miru ($p < 0,5$). Dokazano je da je stopa događaja daleko viša ($p < 0,0001$), za obe grupe ispitanika (271).

U našoj studiji od 200 ispitanika, a sa negativnim strehokardiografskim testom (fizičkim opterećenjem i/ili dobutaminski test) bilo je 166 ispitanika, među kojima je bilo 6 neželjenih događaja. U podgrupi sa CFR LAD ispod 2 bilo je 16 ispitanika sa neželjenim događajem, od kojih je negativan strehokardiografski test imalo samo dva (12,5%) ispitanika.

U podgrupi sa CFR LAD iznad 2 bilo je 8 ispitanika sa neželjenim događajem ,od kojih je negativan strešehokardiografski test imalo 4 (50%) ispitanika.

U multivarijantnoj regresionoj analizi kod pacijenata sa negativnim strešehokardiografskim testom kada se analiziraju pol, dob, poremećaj kinetike leve komore u miru i CFR LAD značajni prediktori neželjenih događaja bio je CFR niži od 2 ($p < 0,01$), dok se poremećaj kinetike leve komore u miru nije izdvojio kao prediktor, kao ni pol i dob ispitanika.(271).

Prognostičku vrednost koronarne rezerve protoka tokom 79 meseci praćenja kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom , odredjivali su u svojoj studiji Kawata i saradnici .Pacijenti sa CFR ispod 2 su isključeni na osnovu pretpostavke na postojanje značajne koronarne stenozе LAD. Kod 111 pacijenata tokom 79 meseci praćenja bilo je 20 neželjenih događaja(5 smrtnih ishoda ,7 AKS, 8 revaskularizacija). Zaključili su da je cutt of vrednost koja predviđja Neželjeni događaj je 2,5 (površina ispod ROC krive=0,65).

Multivarijantna analiza je pokazala da su nezavisni prediktori događaja bili muški pol ($p < 0,05$),i CFR manji od 2,5 ($p < 0,01$).Kaplan Meier analiza otkrila je da je stopa događaja značajno viša(Log rank, $p < 0,01$) kod pacijenata sa CFR manji od 2,5.(272)

I u našoj studiji su isključeni pacijenti sa CFR ispod 2, na osnovu pretpostavke na postojanje značajne koronarne stenozе LAD. Kod 178 pacijenata tokom praćenja bilo je 8 neželjenih događaja. Od neželjenih događaja bio je jedan smrtni slučaj, CVI 1 ispitanik, PCI je imao 1, a CABG jedan ispitanik.

Kao najjači prediktori kod 178 ispitanika sa 8 neželjenih događaja medju faktorima rizika koji imaju statistički značajnu prediktorsku moć na pojavu neželjenog događaja pokazala da su nezavisni prediktori događaja bili HTA ($p < 0,048$), poremećaj kinetike leve komore u miru ($p < 0,040$). ali ne i CFR do 2,5, zbog kratkotrajnog praćenja pacijenata. (272)

Kaplan Meier analiza otkrila je da je stopa događaja značajno viša (Log rank, $p < 0,0001$) kod pacijenata sa CFR manji od 2,5. (272)

Nemes i saradnici (273) su odredjivali prognostički uticaj dijabetesa na koronarnu rezervu protoka kod pacijenata sa suspektnom koronarnom bolešću. U prospektivnoj studiji na 347 ispitanika sa bolom u grudima, bez koronarne bolesti ispitivano je na sledeći način, svima je urađen EHO , CFR ,a od toga 81% imalo koronarnu angiografiju. Tokom 41 ± 12 meseci zabeleženo je 22 kardiovaskularne smrti(13 iznenadnu srčanu smrt,7 akutnu srčanu slabost,2 je

imalo kardiovaskularnu trombozu). CFR je bio značajan univarijantni prediktor kardiovaskularnog preživljavanja. Prema ROC analizi najbolja prediktivna vrednost za CFR bila je 1,73. Od ispitanika 23% je bolovalo od dijabetesa, a koji su imali tendenciju da imaju niži CFR i značajnu koronarnu bolest na angiografiji. Time se dijabetes izdvojio kao značajan univarijantni prediktor kardiovaskularnog preživljavanja.(273)

Za razliku od gore pomenute studije , u našoj studiji su ispitivani asimptomatski pacijenti sa i bez dijabetesa. Tokom praćenja bio je 24 događaja, od toga 19 (18,8%) među pacijentima sa dijabetesom, a 5 (5,1%) među pacijentima bez dijabetesa, što je različita distribucija pojave nekog kliničkog događaja u odnosu na pojavu dijabetesa , kod pacijenata sa dijabetesom je učestalija pojave nekog kliničkog događaja,što je statistički značajno ($p<0,003$).

IM imalo je tokom praćenja 3 ispitanika ,tokom praćenja je zabeležen jedan smrtni slučaj -jedan ispitanik dijabetičar. PCI je imalo ukupno 7 ispitanika ,CABG je imalo 2 ispitanika ,CVI je imalo 2 ispitanika, a AP imalo je ukupno 9 ispitanika .

I u našoj analizi se CFR izdvojio kao univarijantni prediktor neželjenih događaja. Kod nas je ispitivana Cutt off vrednost za CFR u odnosu na pojavu neželjenih događaja i iznosila je 1,93. Za razliku od Cutt off vrednosti CFR LAD od 2-2,5 komentarisanoj u predhodnoj diskusiji , gde se prepostavlja da ne postoji značajna koronarna bolest i gde je pojava događaja bila manja (komentarisano 20 neželjenih događaja), vrednost CFR 1,93 predstavlja vrednost gde dolazi do nagle promene frekventnosti događaja.

Površina pod ROC krivom pokriva 79% , a senzitivnost za Cutt off vrednost za CFR 1,93 iznosi 69%, specifičnost 97% u odnosu na neželjeni događaj. Verovatnoća praćenja kod ispitanika sa CFR višim od 1,9 je statistički značajno viša (Log rank test, $p<0,0001$), u odnosu na vrednost CFR ispod 1,9 u odnosu na pojavu neželjenih događaja. I u našoj studiji se dijabetes izdvojio kao značajan univarijantni prediktor neželjenih događaja , ispitanici sa CFR ispod 1,9 i sa dijabetesom imaju statistički najmanju verovatnoću praćenja(Log rank test, $p<0,001$). (273)

Neželjeni klinički događaj je tokom praćenja imalo ukupno 24 ispitanika od toga 19 (18,8%) među pacijentima sa dijabetesom, a 5 (5,1%) među ispitanicima bez dijabetesa, što je različita distribucija pojave nekog kliničkog događaja u odnosu na pojavu dijabetesa. Kod pacijenata sa dijabetesom je učestalija pojave nekog kliničkog događaja, statistički značajno ($p<0,003$).

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom i između pojave IM ($p < 0,002$), PCI ($p < 0,0001$), CVI ($p < 0,031$) CABG ($p < 0,002$) i pojave AP ($p < 0,0001$).

Analizom pojave neželjenih događaja utvrđeno je da kod pacijenata sa dijabetesom je učestaliji neželjeni klinički događaj, statistički značajno ($p < 0,003$). Odnos šanse da ispitanici sa dijabetesom imaju neželjeni događaj je 4,4 puta veća nego da ispitanici bez dijabetesa imaju neželjeni događaj (OR=4,36, 95% CI 1,56-12,19).

U našoj studiji je bilo značajno više muškaraca sa neželjenim događajima ($p < 0,002$). Dokazano je da su muškarci sa dijabetesom imali verovatnoću za neželjeni događaja 2,5 puta višu od žena sa dijabetesom, (OR=2,5, 95% CI 0,31- 20,45).

Kada se analiziraju su muškarci sa dijabetesom u odnosu na visinu skora kalcijuma bolesnici sa skorom kalcijuma preko 400 Agatstonovih jedinica imali verovatnoću za neželjeni događaja 4 puta veću od bolesnika sa dijabetesom i skorom 0-10 Agatstonovih jedinica (OR=4,2, 95% CI 0,06- 267,9).

Dokazana je statistički značajna korelacija kod pacijenata sa dijabetesom između pojave neželjenih kliničkih događaja (osim CABG i CVI) koje smo pratili i ukupnog skora kalcijuma ($p < 0,0001$). Više vrednosti ukupnog skora kalcijuma značajno češće su vezane za pojavu ovih događaja u toku praćenja. Pojava cerebrovaskularnog insulta i potreba za hirurškom revaskularizacijom nije imala značajniju korelaciju sa Skorom kalcijuma i pojavom dijabetesa.

Kod ispitanika bez dijabetesa u toku praćenja nije bilo statistički značajne korelacije neželjenih događaja sa skorom kalcijuma.

Analizom je dokazano da je verovatnoća za smrtni ishod u toku praćenja veća kod pacijenata sa dijabetesom više od četiri puta u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=4,3), dok je za pojavu IM tokom praćenja, verovatnoća veća 2 puta, statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom (OR=1,98). Verovatnoća za PCI tokom praćenja je takodje statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom 6,2 puta u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=6,19), dok je šansa za CABG u toku praćenja veća kod pacijenata sa dijabetesom tri puta (OR=2,97). Verovatnoća da će ispitanik imati CVI tokom praćenja kod pacijenata sa dijabetesom je jednaka u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=0,99). Šansa za AP tokom praćenja je statistički značajno veća kod pacijenata sa dijabetesom. AP ima verovatnoću za pojavu među pacijentima sa dijabetesom 3,6 puta veću u odnosu na pacijente bez dijabetesa (OR=3,61).

Prosečno praćenje u odnosu na pojavu neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika bilo je $14,8 \pm 4,88$ meseci praćenja sa 95% CI (14,1-15,4). Minimalno vreme za pojavu neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika je prvi mesec a najduže vreme za neželjenog događaja u ukupnom broju ispitanika je 24-ti mesec.

Dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika do neželjenog događaja u odnosu na dijabetes, Log rank test, $p < 0,002$, značajno niža je verovatnoća praćenja kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pojavu neželjenog događaja.

Nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na praćenje CVI medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes, Log rank test, $p = ns$, kao ni kod praćenje CVI medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes, Log rank test, $p = ns$. Nije dokazana statistički značajnija razlika u odnosu na praćenje CABG medju grupama formiranim u odnosu na dijabetes, Log rank test, $p = ns$.

Dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika do PCI u odnosu na dijabetes, Log rank test, $p < 0,048$, značajno niža je verovatnoća praćenja kod pacijenata sa dijabetesom do pojave PCI kao neželjenog događaja. Nije dokazana je statistički značajna razlika u verovatnoći praćenja ispitanika do IM u odnosu na dijabetes, $p = ns$, niti kod smrtnog ishoda u odnosu na dijabetes.

6 ZAKLJUČCI

1. Asimptomatski ispitanici sa dijabetesom imaju značajno češće imaju nižu ejakcionu frakciju leve komore, patološke vrednosti enddijastolnog i endsistolnog dijametra leve komore, kao i poremećaj kinetike u miru leve komore od asimptomatskih ispitanika bez dijabetesa.
2. Kod asimptomatskih ispitanika sa dijabetesom je značajno veća učestalost pozitivnog rezultata stresehokardiografskog testa u odnosu na pacijente bez dijabetesa.
3. Asimptomatski ispitanici sa dijabetesom značajno češće imaju povišene vrednosti intima medija kompleksa.
4. Asimptomatski ispitanici sa dijabetesom značajno češće imaju patološke vrednosti koronarne rezerve protoka za prednju descedentnu koronarnu arteriju.
5. Asimptomatski ispitanici sa dijabetesom imaju značajno viši skor kalcijuma koronarnih arterija u odnosu na ispitanike bez dijabetesa
6. Viši skor kalcijuma korelira sa pozitivnim rezultatom stresehokardiografskog testa, kao i rezultatom koronarne rezerve protoka za prednju descedentnu koronarnu arteriju.
7. Viši skor kalcijuma je češće povezan sa pojavom neželjenog kardiovaskularnog događaja i jači je prediktor za pojavu neželjenog kardiovaskularnog događaja tokom praćenja od framingamskog skora.
8. Pozitivan rezultata stresehokardiografskog testa i patološke vrednosti koronarne rezerve protoka i vrednosti skora kalcijuma iznad 200 Agatstonovih jedinica prediktori su neželjenog kardiovaskularnog događaja
9. Kao najjači prediktori neželjenih kardiovaskularnih događaja izdvojili su se kalcijum skor i koronarna rezerva protoka u ukupnom uzorku, sa lošijom prognozom kod ispitanika sa dijabetesom.

LITERATURA

1. Sicree R, Shaw JE, Zimmet PZ. The Global Burden of diabetes. In: Gan D, ed. Diabetes Atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation.
2. Yliharsila H, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevalence of Diabetes and impaired glucose regulation in 45- to 64-year-old individuals in three areas of Finland. *Diabet Med* 2005; 22:88-91.
3. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769–1778.
4. McEwan P, Williams JE, Griffiths A et al. Evaluating the performance of the Framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:318–323.
5. Harris MI, Goldstein DE, Flegal KM et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutritional Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998, 21:518-524.
6. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije, 2006. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije, ISSN 1452-7553
7. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S i dr. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, 2003.
8. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Srpsko lekarsko društvo. Prevencija tipa 2 dijabetesa - Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. EAR, Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new world-wide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
10. De Backer G, Ambroisio E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practise. Executive Summary. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-1610.
11. Bennett P, Knowler W. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus selected Chapters*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.p.105-113.
12. Zoran Radovanović i sar. Epidemiologija, Medicinski fakultet univerziteta u Nišu, DIGP "PROSVETA" -NIŠ, Niš, 2005.

13. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
14. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497.
15. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, et al. Inhospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand CardiovascJ.* 1999; 33:166-170.
16. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.*2000; 102:1014-1019.
17. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993 ;22:1788-1794.
18. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36: 1097-1103.
19. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.*2000; 102:1014-1019.
20. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care.* 1998; 21:69-75.
21. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolín M. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1998; 15:308-314.
22. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993;88:837-845.
23. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women. *Am J Med.* 1990;88:376-381.
24. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185-192
25. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. *Circulation.* 1995;91:1472-1479.
26. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 2001; 24:1433-1437.
27. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia.* 1995;38:86-96.

28. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, et al. 5-Year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation*. 1990;82:27-36.
29. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:13-18
30. Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population—Minnesota, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:649-652.
31. Fabris F, Zanochi M, Bo M, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. *Stroke*. 1994;25:1133-1140.
32. Friedlander AH, Maeder LA. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:420-424.
33. Himmelmann A, Hansson L, Svensson A, et al. Predictors of stroke in the elderly. *Acta Med Scand*. 1988;224:439-443.
34. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, et al. Predictors of death and vascular events in the elderly. *Stroke*. 2000;31:863-868.
35. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care*. 1999;22:1077-1083.
36. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994;25:1157-1164.
37. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444.
38. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25:1977-1984.
39. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, et al. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997;28:1913-1918.
40. Rohr J, Kittner S, Feeser B, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults. *Arch Neurol*. 1996;53:603-607.
41. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154:635-641.
42. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29:2491-2500.
43. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. *Stroke*. 1996;27:210-215.

44. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.*2001;161:1717-1723.
45. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. *Diabetologia.* 1995;38:1061-1068.
46. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.*1999;281:1291-1297.
47. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91:3527-3561.
48. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev.* 2001;9:250-252.
49. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1996;78:225-230.
50. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:4651-4655.
51. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:567-574.
52. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.*1993;88:2510-2516.
53. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol.* 2000;130:963-974.
54. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;263:681-684.
55. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. *Hypertension.* 1996;28:120-126.
56. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000;49:1939-1945.
57. Zou M, Yesilkaya A, Ullrich V. Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev.* 1999;31:343-349.
58. Hopfner RL, Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia.* 1999;42:1383-1394.
59. Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor- κ B in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes.* 2000;49:1561-1570.

60. Achmad TH, Winterscheidt A, Lindemann C, Rao GS. Oxidized low density lipoprotein acts on endothelial cells in culture to enhance endothelin secretion and monocyte migration. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol*. 1997;19:153-159.
61. Xie H, Bevan JA. Oxidized low-density lipoprotein enhances myogenic tone in the rabbit posterior cerebral artery through the release of endothelin-1. *Stroke*. 1999;30:2423-2429.
62. Christlieb AR, Janka HU, Kraus B, et al. Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. *Diabetes*. 1976;25:268-274.
63. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest*. 1990;85:929-932.
64. Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilization by lipid lowering. *Drugs*. 1998;56(suppl 1): 9-13.
65. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-372.
66. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:430-436.
67. Rosen P, Nawroth PP, King G, et al. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:189-212.
68. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res*. 1995;76:980-986.
69. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells. *Circ Res*. 1999;84:1085-1094.
70. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39:60-69.
71. Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity. *Circ Res*. 2001;88:1291-1298.
72. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1114-1120.
73. Nugent AG, McGurk C, Hayes JR, Johnston GD. Impaired vasoconstriction to endothelin 1 in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45:105-107.
74. Tesfamariam B, Cohen RA. Enhanced adrenergic neurotransmission in diabetic rabbit carotid artery. *Cardiovasc Res*. 1995;29:549-554.
75. McDaid EA, Monaghan B, Parker AI, et al. Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17:1422-1427.
76. Takahashi T, Nishizawa Y, Emoto M, et al. Sympathetic function test of vasoconstrictor changes in foot arteries in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21: 1495-1501.

77. Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE. Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis. *Diabetes*. 2001;50:851-860.
78. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 1998;5:29-35.
79. Taguchi S, Oinuma T, Yamada T. A comparative study of cultured smooth muscle cell proliferation and injury, utilizing glycated low density lipoproteins with slight oxidation, auto-oxidation, or extensive oxidation. *J Atheroscler Thromb*. 2000;7:132-137.
80. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1476-1485.
81. Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia*. 2001;44:188-195.
82. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(4):H1480-9.
83. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001;15:44-54.
84. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia*. 1988;31:889-891.
85. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia*. 1990;33:163-167.
86. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. *Diabetes*. 1995;44:924-928.
87. Nordt TK, Bode C. Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:495-501.
88. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
89. Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study: a review. *Diabetes Care*. 1998;21(suppl 3):C35-C38
90. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care*. 1999;22:233-240.
91. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P, et al. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation*. 1995;92:1422-1429.
92. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M, et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51:215-223.

93. Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(suppl 1):S11-S15.
94. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-865.
95. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-1611.
96. Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:327-335.
97. Marx N, Sukhova G, Murphy C, et al. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol*. 1998;153:17-23.
98. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94:2349-2356.
99. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM, et al. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38:959-967.
100. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001;135:447-459.
101. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;75:1196-1201.
102. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19: 2226-2233.
103. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993;92:141-146.
104. Tan KC, Cooper MB, Ling KL, et al. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia. *Atherosclerosis*. 1995;113:273-287.
105. Sniderman A, Thomas D, Marpole D, Teng B. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. *J Clin Invest*. 1978;61:867-873.
106. Dimitriadis E, Griffin M, Owens D, et al. Oxidation of low-density lipoprotein in NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38:1300-1306.
107. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471-474.
108. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40:454-462.

109. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2001;24:1590-1595.
110. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation*. 1998;98:2513-2519.
111. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1997;20:614-620.
112. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*. 1998;141:203-207.
113. Collins R. *Heart Protection Study*. Oxford, England: Oxford University Press; 2001.
114. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410-418.
115. Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*. 1999;99:3125-3131.
116. Marx N, Mackman N, Schonbeck U, et al. PPARalpha activators inhibit tissue factor expression and activity in human monocytes. *Circulation*. 2001;103:213-219.
117. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al, for the ADMIT investigators. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2000;284:1263-1270.
118. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AF. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care*. 1998;21:796-799.
119. Cominacini L, Young MM, Capriati A, et al. Troglitazone increases the resistance of low density lipoprotein to oxidation in healthy volunteers. *Diabetologia*. 1997;40:1211-1218.
120. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001;134:61-71.
121. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2001;37:1053-1059.
122. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999;340:677-684.
123. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *Lancet*. 1998;351:1755-1762.
124. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713.

125. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-720.
126. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-259.
127. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *The Lancet*. 2002; 359:1004-1010.
128. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* . 1998; 21:597-603.
129. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients . *BMJ*. 1994 ;308:81-106.
130. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337:447-452.
131. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Qwave myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338: 1488-1497.
132. Ramanathan AV, Miller DP, Kleiman NS. Effect of GP IIb/IIIa antagonists in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1999;100:I-640.
133. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21:920-925.
134. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction: GUSTO-I Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30: 171-179.
135. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343 :311-322.
136. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsen A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med*. 1995;123:358-367.
137. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, et al. Betablocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34: 1388-1394.
138. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91 :979-989.

139. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32: 1866-1873.
140. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94:1818-1825.
141. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993;118:344-349.
142. Levine GN, Jacobs AK, Keeler GP, et al, for the CAVEAT-I Investigators. Impact of diabetes mellitus on percutaneous revascularization (CAVEAT-I). *Am J Cardiol*. 1997;79:748-755.
143. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:584-589.
144. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM, et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1045-1049.
145. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, et al. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000; 342:989-997.
146. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335:217-225.
147. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation*. 1997;96:1761-1769. Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:333-335.
148. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81:333-335.
149. Sumpio BE. Foot ulcers. *N Engl J Med*. 2000; 343:787-793.
150. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts: vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N Engl J Med*. 1984;311:1615-1619.
151. Peters EJ, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. 2001;24:1442-1447.
152. Jirkovska A, Boucek P, Woskova V, et al. Identification of patients at risk for diabetic foot. *J Diabetes Complications*. 2001;15:63-68.
153. Dahmen R, Haspels R, Koomen B, Hoeksma AF. Therapeutic footwear for the neuropathic foot. *Diabetes Care*. 2001;24:705-709.
154. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. *JAMA*. 1995;274:975-980.

155. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD): TASC Working Group. *J Vasc Surg.* 2000;31:S1-S296.
156. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2782-2787.
157. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, et al. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol.* 1996;81:780-788.
158. Ikeda Y. Antiplatelet therapy using cilostazol, a specific PDE3 inhibitor. *Thromb Haemost.* 1999;82:435-438.
159. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1942-1947.
160. Dawson DL. Comparative effects of cilostazol and other therapies for intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2001; 87:19D-27D.
161. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. *Circulation.* 1998;98:678- 686.
162. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen Pharmacol.* 1997; 29:181-196.
163. Hiatt WR. Current and future drug therapies for claudication. *Vasc Med.* 1997;2:257-262.
164. Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty: factors influencing long-term success. *Circulation.* 1991;83(suppl 2):I70-I80.
165. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA, et al. 5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg.* 1987;206:403-413.
166. Stokes KR, Strunk HM, Campbell DR, et al. Five-year results of iliac and femoropopliteal angioplasty in diabetic patients. *Radiology.* 1990; 174:977-982.
167. Panneton JM, Gloviczki P, Bower TC, et al. Pedal bypass for limb salvage: impact of diabetes on longterm outcome. *Ann Vasc Surg.* 2000; 14:640-647.
168. Faries PL, LoGerfo FW, Hook SC, et al. The impact of diabetes on arterial reconstructions for multilevel arterial occlusive disease. *Am J Surg.* 2001; 181: 251-255.
169. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995; 273:1421-1428.
170. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-453.
171. Ahari A, Bergqvist D, Troeng T, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for early outcome after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 18:122-126.

172. Aziz I, Lewis RJ, Baker JD, Virgilio C. Cardiac morbidity and mortality following carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2001;15:243-246.
173. Pistolesse GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E. Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg.* 2001;33:148-154.
174. Akbari CM, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for carotid endarterectomy? *J Vasc Surg.* 1997;25:1070-1075.
175. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Circulation.* 2001; 103:532-537.
176. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27: 1047–1053.
177. International Diabetes Federation [Web site. Accessed 28 August 2006
178. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10:S1–S10.
179. National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III: Third report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002. Accessed 30 June 2006 (NIH Publ. no. 02-5215, September 2002)
180. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H: Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44(Suppl. 2)2001;S14–S21.
181. Jacoby RM, Nesto RW: Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:736–744.
182. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG: Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:355–365.
183. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida: American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21:1551–1559.
184. Nesto RW, Kowalchuk GJ: The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59:23C–30C.
185. Cackers FJ: Diabetes and coronary artery disease: the role of stress myocardial perfusion imaging. *Cleve Clin J Med.* 2005;72:21–33.

186. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC: Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:261–291.
187. DePuey EG, Rozanski A: Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med*. 1995;36:952–955.
188. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA: Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1687–1692.
189. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, Amanullah AM: Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137:949–957.
190. Bax JJ, Van der Wall EE, De Roos A, Poldermans D: State of the art and future directions. In *Clinical Nuclear Cardiology*. 3rd ed. Zaret BI, Beller GA, Eds. Philadelphia, Mosby, 2005, p. 535–555
191. Picano E, Bedetti G, Varga A, Cseh E: The comparable diagnostic accuracies of dobutamine-stress and dipyridamole-stress echocardiographies: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2000;11:151–159.
192. Hennessy TG, Codd MB, Kane G, McCarthy C, McCann HA, Sugrue DD: Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997;8:171–174.
193. Elhendy A, Van Domburg RT, Poldermans D, Bax JJ, Nierop PR, Geleijnse ML, Roelandt JR: Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care*. 1998;21:1797–1802.
194. Elhendy A, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR: Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2185–2191.
195. Schuijf JD, Shaw LJ, Wijns W, Lamb HJ, Poldermans D, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ: Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart*. 2005;91:1110–1117.
196. Elhendy A, Tsutsui JM, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Porter TR: Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. *Diabetes Care*. 2005;28:1662–1667.
197. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–832.
198. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr: American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:326–340.
199. Schurigin S, Rich S, Mazzone T: Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:335–338.
200. Manning WJ, Li W, Edelman RR: A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med*. 1993;328:828–832.

201. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, Wijns W: Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J.* 2006;151:404–411.
202. Bax JJ, Schuijf JD: Which patients should be referred for non-invasive angiography with multi-slice CT? *Int J Cardiol.* 2007;114:1–3.
203. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Vliegen HW, Salm LP, de Roos A, van der Wall EE: Noninvasive angiography and assessment of left ventricular function using multislice computed tomography in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2905–2910.
204. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A: Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1867–1878.
205. Salm LP, Bax JJ, Jukema JW, Langerak SE, Vliegen HW, Steendijk P, Lamb HJ, de Roos A, van der Wall EE: Hemodynamic evaluation of saphenous vein coronary artery bypass grafts: relative merits of Doppler flow velocity and SPECT perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:545–552.
206. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, Lamb HJ, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, Decramer I, de Bondt P, van der Wall EE, Vanhoenacker PK, Bax JJ: Relationship between non-invasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48: 2508–2514.
207. Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F, Vollmar C, Nikolaou K, Becker C, Knez A, Pfluger T, Reiser M, Hahn K, Tiling R: Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *J Nucl Med.* 2008; 46:1294–1300.
208. Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F, Knez A, Konig A, Klauss V, Reiser M, Hahn K, Tiling R: Sixty- four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;34:4 –10.
209. Nitenberg A, Valensi P, Sachs P: Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes.* 2003; 42: 1017–1025.
210. Shaw LJ, Iskandrian AE: Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:171–185.
211. Schinkel AF, Elhendy A, Van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Roelandt JR, Poldermans D: Long-term prognostic value of dobutamine stress 99mTc-sestamibi SPECT: single-center experience with 8-year follow-up. *Radiology.* 2002; 225:701–706.
212. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS: Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999;100:1035–1042.
213. Scholte AJ, Bax JJ, Wackers FJ: Screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus for silent coronary artery disease: combined use of stress myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring. *J Nucl Cardiol.* 2006; 13:11–18.

214. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV: Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*.2002; 105:32– 40.
215. Wackers FJ, Zaret BL: Detection of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus.*Circulation*. 2002; 105:5–7.
216. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, Berman DS: Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1329–1340.
217. Schuijf JD, Poldermans D, Shaw LJ, Jukema JW, Lamb HJ, de Roos A, Wijns W, van der Wall EE, Bax JJ: Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33:93–104.
218. Schinkel AF, Bax JJ, Elhendy A, van Domburg RT, Valkema R, Vourvouri E, Bountiukos M, Rizzello V, Biagini E, Agricola E, Krenning EP, Simoons ML, Poldermans D: Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *Am J Med*. 2004; 117:1–9.
219. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ: The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J*. 2006. 27:905–912.
220. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M: Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1042–1048.
221. Kamalesh M, Matorin R, Sawada S: Prognostic value of a negative stress echocardiographic study in diabetic patients. *Am Heart J*. 2002;143:163–168.
222. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellikka PA: Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1551–1557.
223. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003; 228:826–833.
224. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD: Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:158 –165.
225. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG: Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am CollCardiol*. 2005; 46:807– 814.
226. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ: Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1663–1669.

227. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, Wong ND, Doherty TM, Detrano RC: Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26:905–910.
228. Raggi P, Bellasi A, Ratti C: Ischemia imaging and plaque imaging in diabetes: complementary tools to improve cardiovascular risk management. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2787–2794.
229. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland OS Jr: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988; 108:170–175.
230. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A: Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 713–721.
231. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004; 27:1954–1961.
232. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A: Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:65–71.
233. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Pfisterer ME, Berman DS: Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2004; 25:543–550.
234. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ: Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress singlephoton emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:43– 49.
235. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR: Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 90:827– 832.
236. Maffei E., Seitun S., Nieman K., Martini C., Guaricci AI., Tedeschi C., Weustinik AC., Mollet NR., Berti E., Grilli R., Mesalli G., Candemartiri F.: Assesment of coronary artery disease and calcified coronary placqe burden by computed tomography in patients with and without diabetes mellitus . *Eur Radiol* 21: 944-953,2011
237. Sorajja P, Chareonthitawee P, Rajagopalan N, Miller TD: Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated withcoronary artery bypass grafting. *Circulation* 112:I311–I316, 2006
238. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronaryartery 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) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 378-402.

239. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32.
240. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J*. 2003;146:969-77.
241. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1663-9.
242. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1008-12.
243. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:335-8.
244. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713-21.
245. Becker A, Leber AW, Becker C, et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a prospective study in 716 patients over 8 years. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008;8:27.
246. Robert S. Elkeles, Ian F. Godsland, Michael D. Feher, Michael B. Rubens, Michael Roughton, Fiona Nugara, Steve E. Humphries, William Richmond, and Marcus D. Flather 5,6, for the PREDICT Study Group Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2244-51.
247. Nehal N. Mehta, Caitlin St Clair, Samira Farouk, Seth Braunstein, Mark Schutta, Nayyar Iqbal, Daniel Rader, Muredach P. Reilly, Atif N. Qasim, and Venkata Budharaju. Gender Differences in the Association of C-Reactive Protein with Coronary Artery Calcium in Type-2 Diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(1):44-50.
248. Akin Dayan, Burcu Narin, Murat Biteker, Sukru Aksoy, Hakan Fotbolcu, Dursun Duman. Coronary calcium score, albuminuria and inflammatory markers in type 2 diabetic patients: Associations and prognostic implications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(1):98-103
249. Nathan D. Wong, Jennifer C Nelson, Tanya Granston, Alain G. Bertoni, Roger S. Blumenthal, J. Jeffrey Carr, Alan Guerci, David R. Jacobs Jr, Richard Kronmal, Kiang Liu, Mohammed Saad, Elizabeth Selvin, Russell Tracy and Robert Detrano. Metabolic Syndrome, Diabetes, and Incidence and Progression of Coronary Calcium: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):358-66
250. Susan G. Lakoski, Philip Greenland, Nathan D. Wong, Pamela J. Schreiner, David M. Herrington, Richard A. Kronmal, Kiang Liu, Roger S. Blumenthal, Coronary Artery Calcium Scores and Risk for Cardiovascular Events in Women Classified as “Low Risk” Based on Framingham Risk Score The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2437-42

251. Theodore Mazzone, Peter M. Meyer, George T. Kondos, Michael H. Davidson, Steven B. Feinstein, Ralph B. D'Agostino, Sr., Alfonso Perez and Steven M. Haffner. Relationship of Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors to Coronary Artery Calcium in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2007;56(3):849-55.
252. Fabiola B. Sozzi, Abdou Elhendy, Vittoria Rizzello, Elena Biagini, Ron T. van Domburg, Arend F.L. Schinkel, Jeroen J. Bax, Eleni Vourvouri, Gian Battista Danzi, and Don Poldermans. Prognostic Significance of Myocardial Ischemia During Dobutamine Stress Echocardiography in Asymptomatic Patients With Diabetes Mellitus and No Prior History of Coronary Events. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1193-5.
253. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantification of the left ventricle by twodimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2:358–367.
254. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Roelandt JR, Simoons ML. Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: a single-center experience. *Circulation*. 1999; 99:757–762.
255. Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JR, van Domburg RT, Nierop PR, Geleynse ML, El-Said GM, Fioretti PM. Relation between contractile response of akinetic segments during dobutamine stress echocardiography and myocardial ischemia assessed by simultaneous thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol*. 1996;77:955–959.
256. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, et al, Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954–1961.
257. Fateh-Moghadam S1, Reuter T, Htun P, Plöckinger U, Dietz R, Bocksch W. Stress echocardiography for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2009;131(2):288-90.
258. Manpreet Kanwar, Howard S. Rosman, Paul K. Fozo, Samer Fahmy, Narayanan Vikraman, Julius M. Gardin, Renee L. Bess and Gerald I. Cohen. Usefulness of Carotid Ultrasound to Improve the Ability of Stress Testing to Predict Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1196-200
259. Tardif JC, Heinonen T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation*. 2006 ;113: 2936– 2942.
260. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146: 483– 494.
261. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340:14–22.
262. Rosvall M, Janzeon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intimamedia thickness. *J Intern Med*. 2005;257: 430–437.

263. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432–1437.
264. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151: 478–487.
265. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe G. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30: 841– 850.
266. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245–1249.
267. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Fascetti E, Geroulakos G, Ramaswami G, Pierangeli A, Nicolaides AN. Ultrasonic classification of carotid plaques causing less than 60% stenosis according to ultrasound morphology and events. *J Cardiovasc Surg*. 1993;34:287–294.
268. Steven J. Lester , MAckram F. Eleid, Bijoy K. Khandheira and R. Toddhurst. Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score as Indications of Subclinical Atherosclerosis FRCPC.
269. James G. Terry, J. Jeffrey Carr, Rong Tang, Gregory W. Evans, Ethel O. Kouba, Rong Shi, Delilah R. Cook, Jose L.C. Vieira, Mark A. Espeland, Michele F. Mercuri, John R. Coronary Artery Calcium Outperforms Carotid Artery Intima-Media Thickness as a Noninvasive Index of Prevalent Coronary Artery Stenosis Crouse III. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1723-8
270. Kentaro Kakuta; Kaoru Dohi; Takashi Yamanaka; Masaki Kawamura; Tadafumi Sugimoto; Hiroshi Nakajima; Shiro Nakamori; Takashi Tanigawa; Norikazu Yamada; Mashio Nakamura; Masaaki Ito. Comparison of Coronary Flow Velocity Reserve Measurement by Transthoracic Doppler Echocardiography with 320-Row Multidetector Computed Tomography Coronary Angiography for Predicting Coronary Artery Stenosis in Calcified Lesions in the Three Major Coronary Arteries. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(7):775-85
271. Lauro Cortigiani, Fausto Rigo, Sonia Gherardi, Rosa Sicari, Maurizio Galderisi, Francesco Bovenzi, Eugenio Picano. Additional Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Diabetic and Nondiabetic Patients With Negative Dipyridamole Stress Echocardiography by Wall Motion Criteria FESC. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1354-61.
272. Takayuki Kawata, Masao Daimon, Rei Hasegawa, Tomohiko Toyoda, Tai Sekine, Toshiharu Himi, Daigaku Uchida, Sakiko Miyazaki, Kuniaki Hirose, Ryoko Ichikawa, Masaki Maruyama, Hiromasa Suzuki and Hiroyuki Daida. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:121
273. Attila Nemes, Tama's Forster, Marcel L. Geleijnse, Valentina Kutiyifa, Kla'ra Neu, Osama I.I. Soliman, Folkert J. ten Cate, Miklo's Csana'dy. The additional prognostic power of diabetes mellitus on coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(1):126-3

BIOGRAFIJA

Mr sci. med. Miodrag Dikić

Rođen 09. oktobra 1973. godine u Beogradu. Osnovnu školu završio 1988 godine sa odličnim uspehom, kao i treću beogradsku gimnaziju 1992 godine, takodje sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet u Beogradu upisao 1992/93. godine, a diplomirao 08. marta 1999. sa prosečnom ocenom 9,09. U toku studija učestvovao na više domaćih i internacionalnih kongresa studenata. U toku 1999/2000. godine obavio obavezni lekarski staž na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a maja 2000. godine položio državni ispit. Govori, čita i piše engleski, norveški, nemački i ruski jezik.

Školske 2000. i 2001. godine započeo specijalizaciju iz interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Specijalistički ispit položio 04. oktobra 2004. godine sa odličnim uspehom. Zaposlen u Kliničkom Centru Srbije, na Klinici za Kardiologiju od avgusta 2000. godine, gde i danas radi kao interventni kardiolog. Edukator iz oblasti interventne kardiologije u više novootvorenih angio sala u Srbiji. Poslediplomske magistarske studije iz oblasti kardiologije upisao 1999. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Usmeni magistarski ispit položio u januaru 2009. godine sa ocenom 10, a magistarsku tezu pod nazivom: "Ergometrijski test kod bolesnika sa suspektom koronarnom bolešću" odbranio 28. septembra 2009. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu pred komisijom u sastavu: Prof. dr. Gordana Teofilovski-Parapid, Akademik Prof. dr. Vladimir Kanjuh, Prof. dr. Mihajlo Matić – predsednik komisije. Mentor Akademik Prof. dr. Miodrag Ostojić. Avgusta 2001. godine položio norveški jezik-viši nivo na Filološkom fakultetu Univerziteta u Oslu, a nakon toga novembra 2001. godine položio nostrifikaciju diplome Medicinskog fakulteta u Oslu "Fag Prove".

Učestvovao na brojnim internacionalnim i domaćim kongresima :

- *BASICS* + 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2014, 2015
- *PCR* 2005, 2007, 2008, 2011, 2012, 2014
- *JIM* 2010, 2013, 2015
- *Cardiology Congress of Serbia & Montenegro*, 2007
- *Cardiology Congress of Serbia*, 2009, 2011, 2013, 2014, 2015
- *The first Congress of cardiovascular imaging of Serbia* 2015
- *SCAI Fellowship course –Las Vegas* 2008
- *Academia Live*, Medtronic Symposium, Toulouse, 2011
(Treatment of diabetic patients with multivessel disease)

Autor i koautor većeg broja radova objavljenih u časopisu koji su indeksirani u Current Contents-u, kao i zbornicima nacionalnog i međunarodnog skupa i koautor dva poglavlja u jednoj monografiji

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a dr mr sci Miodrag Dikić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

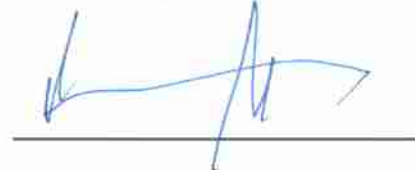
ODREĐIVANJE SKORA KALCIJUMA KORONARNIH ARTERIJA KAO SKRINING RANE DETEKCIJE ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD ASIMPTOMATSKIH ISPITANIKA SA DIJABETESOM

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.

U Beogradu, 10.02.2016.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora dr mr sci Miodrag Dikić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada ODREĐIVANJE SKORA KALCIJUMA KORONARNIH ARTERIJA KAO SKRINING RANE DETEKCIJE ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD ASIMPTOMATSKIH ISPITANIKA SA DIJABETESOM

Mentor Prof. dr Aleksandra Arandjelović

Ko-mentor: Prof. dr Željko Marković

Potpisani: dr mr sci Miodrag Dikić

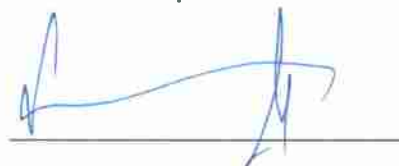
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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.

U Beogradu, 10.02.2016.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

ODREĐIVANJE SKORA KALCIJUMA KORONARNIH ARTERIJA KAO SKRINING RANE DETEKCIJE ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD ASIMPTOMATSKIH ISPITANIKA SA DIJABETESOM

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima 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).

U Beogradu, 10.02.2016.

Potpis doktoranda

