

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dejan B. Đorđević

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ EREKTILNE
DISFUNCIJE U PROCENI STEPENA
OŠTEĆENJA ENDOTELA**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dejan B.Đorđević

**PREDICTIVE VALUE OF ERECTILE
DYSFUNCTION IN ASSESSMENT OF
ENDOTHELIAL FUNCTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR: Doc. dr Darija Kisi Tepav evi , epidemiolog, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Prof. dr Dragica Milenkovi Petroni , urolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

LANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Aleksandar Vuksanovi** , urolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Arsen Risti** , kardiolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Dragoljub Perovi** , uroloog, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Podgorici

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ EREKTILNE DISFUNKCIJE U PROCENI STEPENA OŠTEĆENJA ENDOTELA

UVOD: Poslednjih godina uočena je snažna povezanost između prisustva erektilne disfunkcije (ED) i globalne funkcije endotela u organizmu čoveka. Naime, oštepoznata je činjenica da funkcija endotela reflektuje vaskulano zdravlje čoveka. Veliki broj istraživanja je pokazao da se najranija klinička manifestacija poremećaja funkcije endotela često ispoljava kao ED, s' obzirom da su arterije penisa jedne od najmanjih u organizmu. Imajući u vidu činjenicu da proces ateroskleroze ima sistemski karakter, aktuelna je hipoteza da se on odvija u istom stepenu u celom vaskularnom sistemu, ali da vreme nastanka kliničkih manifestacija zavisi direktno od dijametra krvnih sudova. Stoga, prisustvo ED se može smatrati kao najranija klinička manifestacija sistemskih aterosklerotičnih promena na krvnim sudovima, i prediktor kasnijeg nastanka kardiovaskularne bolesti (KVB).

Koncept "vaskularne starosti" , koji je uveo hipotezu da je "osoba stara onoliko koliko su joj stari i krvni sudovi" je oblast koja se sve više istražuje u proceni globalnog rizika za nastanak KVB. U skladu sa ovakvim pretpostavkama vaskularna starost predstavlja hronološku starost koja je korigovana za individualno opterećenje aterosklerotičnim promenama. Iz svega navedenog proizilazi da se vaskularna i hronološka starost kod jedne osobe mogu značajno razlikovati. Naime, imajući u vidu činjenicu da se individualna aterosklerotična opterećenja mogu značajno razlikovati između osoba istog hronološkog uzrasta, jasno je da se u pozadini ovakvih razlika nalaze različita izloženost sredinskim i genetskim faktorima koji učestvuju u procesu nastanka ateroskleroze.

CILJ: Cilj ovog istraživanja bio je procenjivanje prognostičkog značaja ED u proceni stepena oštećenja endotela na osnovu ispitivanja nivoa biohemijskih markera (Asymmetric dimethylarginine (ADMA), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), Endothelin-1, Homocysteine, 8-isoprostane). Takođe, u studiji se vršilo i ispitivanje prediktivne vrednosti ED u proceni diskrepance u hronološkoj i vaskularnoj starosti ispitanika.

MATERIJAL I METODE: U vremenskom periodu od januara 2014. do januara 2015. godine svi pacijenti koji su dolazili na redovne kontrolne preglede u ambulante Instituta za urologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti i Instituta za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije su uzeti za razmatranje za uključanje u studiju. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su sledeći: uzrast ispod 18 godina, prisustvo poremećaja zdravlja koji mogu uticati na nivo ispitivanih biohemijskih parametara (prisustvo srčane insuficijencije, akutnog koronarnog

sindroma, terminalne bubrežne insuficijencije, bolesti srčanih valvula, akutnog infektivnog oboljenja, autoimunih bolesti, endokrinog oboljenja (izuzev dijabetesa melitusa (DM) tipa 2)), prisustvo psihijatrijskog oboljenja i pozitivna anamneza o povredama ili operaciji u regionu male karlice. Informacije o prisustvu svih poremećaja zdravlja i/ili stanja koji ulaze u kriterijume za isključivanje iz studije prvobitno je dobijana od pacijenata kroz ličnu anamnezu, da bi kasnije bila proveravana i u njihovoj medicinskoj dokumentaciji.

Na osnovu prisustva ED, hipertenzije, DM i koronarne bolesti srca (KBS) svi ispitanici su podeljeni u 5 grupa: Grupa 1 (n=42) - Kontrolna grupa; Grupa 2 (n=40) – Muškarci sa izolovanim prisustvom ED; Grupa 3 (n=41) – Ispitanici sa DM tipa 2; Grupa 4 (n=40) - ispitanici sa ED i hipertenzijom; Grupa 5 (n=42) - Ispitanici sa KBS. Grupe ispitanika su formirane tako da predstavljaju hronološki redosled javljanja promena od intaktnog endotela (zdrava kontrola) preko početnih oštećenja endotela (ED bez kliničkih manifestnih faktora rizika za nastanak KBS), srednjih (ED sa hipertenzijom i/ili DM) do teških ireverzibilnih oštećenja endotela (grupa pacijenata sa KBS). Za postavljanje dijagnoze ED koristio se međunarodni indeks erektilne funkcije-5 (IIEF-5). Upitnik se sastoji od 5 pitanja sa po pet ponuđenih odgovora koji mogu imati vrednosti od 0 do 5, tako da se ukupan skor ovog instrumenta merenja kreće u rasponu od 0 do 25. Vrednosti manje od 21 označavaju prisustvo ED. Kriterijum za povišen krvni pritisak bila je izmerena tenzija $\geq 140/90$ mm Hg i/ili postojeća antihipertenzivna terapija. U grupu pacijenata sa DM su uključeni oni sa već postojećom dijagnozom ovog oboljenja koji koriste oralne antidiabetike ili insulin. De novo dijagnoza DM tipa 2 je postavljena ako se utvrdi glikemija našte ≥ 7 mmol/L ili ako je u bilo kom slučajnom uzorku $\geq 11,1$ mmol/L, ili ako je oralni glukoza tolerans test (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L. Grupu pacijenata sa koronarnom bolešću srca činile su osobe sa stabilnom anginom pectoris, istorijom koronarne angioplastike ili koronarne bajpas intervencije. U svim ispitivanim grupama procena endotelne funkcije je rađena na 2 načina:

- a) primenom visoko rezolucijskog ultrazvučnog testa protokom posredovane dilatacije perifernih arterija (engl. flow mediated dilatation-FMD). Za normalne referentne vrednosti FMD uzimane su vrednosti $\geq 5\%$
- b) merenjem nivoa sledećih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela: ADMA, hsCRP, Endotelin-1, homocistein, 8-Isoprostan

U cilju procene vaskularne starosti ispitanika korošćene su SCORE tablice koje daju brojčane vrednosti ovog parametra za odgovarajuće kombinacije hronološkog uzrasta: pola, pušačkog statusa, ukupnog nivoa holesterola i sistolnog krvnog pritiska. U cilju procene vaskularne

starosti korišćene su SCORE tablice za visoko-rizične zemlje kada je u pitanju rizik za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja.

Značajnost razlike ispitivanih parametara sa normalnom raspodelom u studijskim podgrupama procenjivana je korišćenjem testa ANOVA sa Tukey's test u post hoc analizi, ukoliko su rezultati ukazivali na statističku značajnost. kada su u pitanju neparametrisjki podaci, značajnost razlike u studijskim podgrupama procenjivana je na osnovu Kruskal-Wallis i Mann-Whitney U. Procenjivanje prognostičkog značaja ED u proceni stepena oštećenja endotela vršeno je tehnikama regresionog metoda. Određivanje graničnih vrednosti ispitivanih biohemijskih markera koji daju najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti u cilju otkrivanja ranog oštećenja endotela ispitivalo se ROC analizom.

REZULTATI: Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika ($p < 0.01$) u vrednostima prosečnog IIEF-5 indeksa, ukazujući na tendenciju porasta stepena prisustva ED u grupama sa rastćim stepenom oštećenja endotela. Ispitivanja nivoa biohemijskih markera pokazala su da su prosečne vrednosti ADMA, hsCRP, Endotelina-1 i 8-izoprostana bile značajno različite među ispitivanim grupama. Takođe, vrednosti FMD su bile statistički značajno različite među posmatranim grupama. Srednja vrednost FMD je bila u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa nivoima hsCRP, Homocisteina, Endotelina-1 i 8-izoprostana. Regresioni model je pokazao da je koncentracija hsCRP imala nezavisnu prognostičku vrednost ($p = 0.027$) u proceni prisustva ED. U tom smislu je registrovano da je sa svakom jedinicom porasta koncentracije hsCRP u krvi verovatnoća prisustva ED rasla 1,4 puta. Kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa, koncentracija Endotelina 1 ima statistički značajnu nezavisnu vrednost u detekciji ranog stepena oštećenja endotela manifestovanog kao izolovano prisustvo ED bez pratećih komorbiditeta. Rezultati ove analize pokazali su da sa svakom jedinicom porasta Endotelina u krvi, verovatnoća prisustva ED raste dva puta.

Analiza razlike u hronološkoj i vaskularnoj starosti ispitanika pokazala da je predominacija vaskularne u odnosu na hronološku starost bila statistički visoko značajno ($p < 0.01$) viša u grupi sa koronarnom bolešću u odnosu na sve ostale ispitivane studijske grupe, izuzev u odnosu na podgrupu da ED i hipertenzijom.

Prediktivni model je pokazao da je blok socijalno-demografskih varijabli (mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje) objasnio 2,5% varijanse u razlici hronološkog uzrasta i procenjene vaskularne starosti ispitanika. Dodavanje varijable "Porodična anamneza za KVB" u drugom modelu je doveo do statistički visoko značajnog povećanja u objašnjenju varijanse posmatrane ishodne varijable za dodatnih 8,6%. Takođe, nakon dodavanja modifikujućih

faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u sledeći regresioni blok, došlo je do dodatnog statistički visoko značajnog povećanja za 6,5% u objašnjenju postojanja razlike između hronološke i vaskularne starosti. Četvrti model, koji se sastojao od nivoa ukupnog testosterona je objasnio još dodatnih 3,9% ove ishodne varijable . Na kraju, dodavanjem varijable “Eretilna disfunkcija” u poslednji blok došlo je do dodatnog objašnjenja razlike hronološke i vaskularne starosti za još 6,1% ($p < 0,01$). Ukupan model je pokazao da su mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje, pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularna oboljenja, indeks telesne mase, fizička aktivnost, dijabetes mellitus tip 2, ukupan nivo testostosterone, kao i prisustvo erektile disfunkcije objasnili 27,5% varijanse u diskrepanci između aktuelnog hronološkog uzrasta ispitanika i njegove procenjene vaskularne starosti.

ZAKLJUČAK: Rezultati studije su potvrdili hipotezu da prisustvo ED direktno odražava verovatnoću prisustva sistemskih aterosklerotičnih promena. Osim toga, detekcija nivoa biohemijskih markera koji su prisutni u najranijim fazama oštećenja endotela omogućava još senzitivniju procenu rizika za nastanak progresivnijih ireverzibilnih formi endotelne oštećenja. Osim toga naša studija je ukazala i na činjenicu da je prisustvo ED značajan indikator uznapredovale vaskularne starosti ispitanika. Naime, identifikacija pacijenata koji imaju samo izolovane simptome ED, bez pratećih komorbiditeta koji ukazuju na poremećaj funkcije endotela ima veliku praktičnu vrednost jer bi se primenom adekvatnih preventivnih mera i postupaka u ovoj vulnerabilnoj grupi moglo da spreči nastanak sistemskih ireverzibilnih promena na krvnim sudovima.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj. _____

PREDICTIVE VALUE OF ERECTILE DYSFUNCTION IN ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION

INTRODUCTION: Over the past decade a close relationship between erectile dysfunction (ED) and the global endothelial function has been emphasized. It is widely accepted that endothelial function reflects overall vascular health. A substantial body of evidence revealed the fact that the earliest clinical manifestation of endothelial dysfunction tends to appear in the penile artery, which is the smallest artery in the body. Given the systemic nature of atherosclerosis, it could be hypothesized that all vessels might be affected to the same extent, but the onset of symptoms might be related to the artery size. Thus, ED has been established as an important early event in the pathogenesis of atherosclerosis with changes in endothelial function occurring well before the onset of clinically apparent (CV) cardiovascular disease. Therefore, ED has been considered as a clinical sentinel of premature atherosclerosis and as a predictor of future generalized symptomatic vascular disease.

Moreover, the concept of vascular age (VA) which introduced the new idea: “a man is old as his arteries” is a challenging and ongoing research area in the field of the CV risk assessment. According to this point of view, VA represents chronological age adjusted for individual’s atherosclerotic burden leading to the fact that may be substantial difference between these two types of ages in one person. Namely, the atherosclerotic burden may differ largely between individuals of the same age, reflecting the different effect of environmental and genetic factors in the atherosclerotic process in each individual.

AIMS: Keeping in mind the close relationship between erectile functioning and endothelial function the aim of current study was to estimate the predictive value of ED in assessing of overall endothelial functioning measured by serum level of different endothelial function-related biomarkers (Asymmetric dimethylarginine (ADMA), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), Endothelin-1, Homocysteine, 8-isoprostane). Moreover, the predictive value of ED in assessing of discrepancy among chronological and vascular age was also evaluated.

MATERIAL AND METHODS: In the period from January 1. 2014, to January 1. 2015, all consecutive men referring to the outpatient departments of the Clinic of Urology and the Clinic of Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, were considered for enrollment in the cross-sectional study. General exclusion criteria were: age below 18, heart failure,

impaired renal and liver function, acute infection, history of endocrine disease other than type 2 diabetes, pelvic surgery or trauma, and acute coronary syndrome within the last 6 months. After evaluation of exclusion criteria, the presence of ED was assessed in each of potential male participant. The patients with existence of traumatic ED were further excluded from the survey. ED of traumatic cause was identified by onset of ED symptoms after surgery or accident in men with previously normal erectile function. Additionally, according to the presence of ED, hypertension, type 2 diabetes and history of coronary artery disease (CAD) participants were assigned to the following 5 groups: Group 1 (n=42) - Control group consisting of men without evidence of ED, hypertension, type 2 and CAD; Group 2 (n=40) - Men with ED but without other considered disorders; Group 3 (n=41) - Men with ED and type 2 diabetes; Group 4 (n=40) - Men with ED and hypertension; and Group 5 (n=42) - Men with stable CAD. The groups were created that range from group with healthy endothelium to groups with gradually increasing degree of endothelial damage. ED was assessed using the 5-item version of the International Index of Erectile Function questionnaire (IIEF-5). Each question of the IIEF-5 scored from 1 to 5, meaning that total score ranged from 5 to 25. All males with scores ≤ 21 were accepted to have ED. The presence of CAD was identified by stable angina pectoris or a history of myocardial infarction, history of coronary angioplasty or coronary artery bypass surgery. Hypertension was defined as systolic blood pressure > 140 mm Hg, or diastolic blood pressure >90 mm Hg on ≥ 2 occasions, or use of antihypertensive therapy. Diabetes mellitus was defined as fasting blood glucose >7.0 mmol/L or use of hypoglycemic agents or insulin. Endothelial function was estimated using two approaches:

- a) by applying flow mediated dilatation (FMD) test. Values $\geq 5\%$ has been considered as normal.
- b) by measuring endothelial function-related biomarkers: ADMA, hsCRP, Endothelin-1, Homocysteine, 8-isoprostane

The vascular age was calculated using Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) project equations for different situations of the combination of chronological age, gender, smoking, total cholesterol serum and systolic blood pressure levels. For this assessment the SCORE project tables for high-risk countries was used.

Differences between groups were assessed by ANOVA and post hoc Tukey's test for parametric variables and by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test for non-parametric variables. The predictive value of ED in assessment of endothelial function was estimated using regression analyses. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to

determine a cut-off value of endothelial function-related biomarkers for identifying the presence of ED.

RESULTS: The average IIEF-5 score was statistically significantly lower in all of investigated groups compared to the control group ($p < 0.01$), indicating the increasing tendency of ED level from group with healthy endothelium to groups with gradually increasing degree of endothelial damage. Investigation of serum level of endothelial function-related biomarkers showed that the level of ADMA, hsCRP, Endothelin-1 and 8-isoprostane statistically significantly differed among investigated subgroups. The average FMD showed considerably different value among these subcohorts. Moreover, the average FMD statistically significantly negatively correlated with the level of hsCRP, Homocysteine, Endothelin-1 and 8-isoprostane. Regression analysis has shown that the level of hsCRP had independent predictive value ($p = 0.027$) for detection of ED. Namely, with the each unit increase of hsCRP the probability for presence of ED enlarged by 1.4 times. In the restricted analysis which include only men with ED but without others investigated comorbidities and control group, only level of Endothelin 1 represented statistically significant predictor ($p = 0.004$) for detection of ED. In this case, Namely, with the each unit increase of Endothelin 1 the probability for presence of ED enlarged by 2 times.

It has been revealed that predominance of vascular over chronological age was statistically significantly higher in group of patients with CAD compared to all other study groups ($p < 0.01$) except to the group of patients with ED and hypertension. Hierarchical regression analysis showed that socio-demographic variables (place of residence, marital status and education) accounted for 2.5% of the variance of the discrepancy between chronological and vascular age as outcome measure. Addition of the variable „family history for CAD” in the second model caused an increase of 8.6% in the variance explained ($p < 0.01$). Furthermore, after adding the group of modifiable risk factors for CAD in the third block, an additional 6.5% of the variance in difference between chronological age and vascular age was clarified ($p < 0.01$). Moreover, „Total testosterone” in the fourth model accounted an additional 3.9% of the variance in the outcome variable ($p < 0.01$). Finally, adding the variable „erectile dysfunction” in the fifth block caused an additional increase of 6.1 % in the variance explained ($p < 0.01$). Therefore, the final model revealed that place of residence, marital status, education, family history for CAD, BMI, physical activity, type 2 diabetes, level of total testosterone, and ED accounted for 27.5% of the variance in the discrepancy between chronological and vascular age.

CONCLUSION: The results of our study supported the hypothesis that ED could be considered as a clinical sentinel of premature atherosclerosis and reflected the probability of presence of systemic endothelial dysfunction. Therefore, identification of markers of early advanced vascular health should be considered as basis for easier detection of people with reversible endothelial damage. Therefore, our study suggests that assessment of ED provide additional information and could be a part of a more comprehensive prediction of patient's endothelial health. Such indicators could include different measures of arterial stiffness in combination with appearance of diverse clinical manifestation of endothelial dysfunction, primarily the emergency of ED as its initial clinical manifestation.

Naučna oblast: Medicine

Uža naučna oblast: Epidemiology

UDK broj. _____

SADRŽAJ

| | |
|--|-----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Anatomija penisa..... | 3 |
| 1.2. Fiziološki mehanizmi erektilne funkcije..... | 7 |
| 1.2.1. Fiziološka regulacija tonusa glatke muskulature penisa..... | 8 |
| 1.2.2. Intracelularni mehanizmi kojima se reguliše kontrakcija glatkih mišića...10 | |
| 1.2.3. Relaksacija glatke muskulature penisa..... | 11 |
| 1.2.4. Uloga endotela u modulaciji kontraktilnosti glatkih mišića penisa..... | 11 |
| 1.3. Epidemiološke karakteristike erektilne disfunkcije..... | 17 |
| 1.3.1. Faktori rizika za nastanak erektilne disfunkcije..... | 18 |
| 1.4. Vaskulogena erektilna disfunkcija..... | 19 |
| 1.4.1. Patofiziologija vaskulogene erektilne disfunkcije..... | 20 |
| 1.4.1.1. Arterijska remodelaža i erektilna disfunkcija..... | 20 |
| 1.4.1.2. Povećana vazokonstrikcija i erektilna disfunkcija..... | 21 |
| 1.4.1.3. Oštećena neurogena vazodilatacija i erektilna disfunkcija..... | 21 |
| 1.4.1.4. Oslabljena endotel-zavisna vazodilatacija i erektilna disfunkcija...21 | |
| 1.5. Povezanost između erektilne disfunkcije i kardiovaskularnih oboljenja21 | |
| 1.5.1. Veza između težine erektilne disfunkcije i kardiovaskularnih oboljenja..23 | |
| 1.5.2. Patofiziološki mehanizmi kojima se objašnjava veza između erektilne disfunkcije i kardiovaskularnih oboljenja24 | |
| 1.6. Endotelna disfunkcija..... | 26 |
| 1.6.1. Endotelna disfunkcija i kardiovaskularna oboljenja..... | 28 |
| 1.6.2. Endotelna disfunkcija i erektilna disfunkcija..... | 29 |
| 1.7. Značaj biohemijskih markera za procenu endotelne disfunkcije..... | 30 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 32 |
| 3. MATERIJAL I METODE | 33 |
| 3.1. Tip studije..... | 33 |
| 3.2. Studijska grupa..... | 33 |
| 3.3. Instrumenti merenja..... | 34 |
| 3.4. Statistička analiza..... | 37 |
| 4. REZULTATI | 39 |
| 4.1. Distribucija prosečne vrednosti hsCRP..... | 57 |
| 4.2. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera ADMA..... | 59 |
| 4.3. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera Endotelin 1..... | 61 |
| 4.4. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera Izoprostan 8..... | 62 |
| 4.5. Distribucija prosečne vrednosti Homocisteina..... | 64 |
| 5. DISKUSIJA | 101 |
| 6. ZAKLJUČCI | 115 |
| 7. LITERATURA | 122 |

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ EREKILNE DISFUNCIJE U PROCENI STEPENA OŠTEĆENJA ENDOTELA

1. UVOD

Seksualno zdravlje nije luksuz već pravo svakog pojedinca koje je čvrsto utemeljeno u prvom paragrafu Deklaracije Alma-Ata još davne 1978 godine:., Konferencija snažno podržava i promoviše zdravlje kao stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i nesposobnosti. Zdravlje je osnovno pravo čoveka i njegovo postizanje i održavanje je fundamentalni cilj svakog društva što zahteva učešće ne samo zdravstvenih već svih struktura u organizovanim društvenim zajednicama“ (1). Seksualna funkcija je važna komponenta kada je u pitanju kavalitet života i povezana je sa mentalnim i fizičkim blagostanjem kao i sa osećajem zadovoljstva tokom odnosa (2-4).

Ranije, dve najšire prihvaćene definicije seksualne disfunkcije su bile: ona koju je dala Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO), 1992. godine (5) u ICD-10, i ona data od strane Američke Asocijacije Psihijatarata, (DSM-IV) 1994. godine (6). U seksualnoj medicini, ICD-10 definicija se uglavnom koristi u smislu somatske nege dok DSM-IV definicija u pogledu psihološko/psihijatrijskog aspekta. Međutim obe definicije su u suštini formirane na osnovu fiziološkog modela genitalnih odgovora i simptoma koji narušavaju seksualni odnos, prvi put opisanih od strane Mastersa i Jonsona (7); kasnije modifikovane od strane Kaplana (8). S obzirom da su se mnoge debate vodile oko definicije seksualne disfunkcije, danas se seksualna disfunkcija (ili seksualna malformacija ili seksualni poremećaj) definiše kao teškoća koju doživi neka osoba ili par tokom bilo koje faze normalne seksualne aktivnosti, podrazumevajući fizičko zadovoljstvo, želju, uzbuđenje i orgazam. Prema DSM-5 (9), seksualna disfunkcija podrazumeva da osoba oseća krajnju nelagodnost i uznemirenost kao i međusobni napor u trajanju od najmanje 6 meseci (isključujući seksualnu disfunkciju urokovanu različitim supstancama ili lekovima) (10).

Seksualna disfunkcija kod muškaraca podrazumeva: poremećaj seksualne želje i uzbuđenja, erektilnu disfunkciju, premećaj ejakulacije, poremećaj orgazma i bolan seksualni odnos (8, 11-17).

- POREMEĆAJ SEKSUALNE ŽELJE/UZBUĐENJA se manifestuje smanjenjem ili odsustvom potrebe ili želje za seksualni odnos, odsustvo erotskih misli i fantazija kao i odsustvo adekvatnog odgovora na seksualne provokacije (11).
- EREKTILNA DISFUNKCIJA (ED) se definiše kao ponavljana ili stalna nemogućnost da se postigne i/ili održi adekvatna erekcija penisa za zadovoljavajući seksualni odnos (13). Prevalencija ED se povećava sa starenjem i kod muškaraca mlađih od 40 godina iznosi od 1-9%, kod populacije od 40-59 iznosi 2-9% do 20-30%, a 20-40% iznosi kod muškaraca starosti 60-69 godina, a 50-100% kod muškaraca starijih od 70 godina, u zavisnosti od definicije ED u različitim studijama (18).
- POREMEĆAJ EJAKULACIJE ima 3 podkategorije: 1. Rana/prerana ejakulacija; 2. Kasna/odložena ejakulacija i 3. Retrogradna ejakulacija. 1. **Rana ejakulacija** je ejakulacija koja se desi pre nego što se želi, ili pre penetracije ili ubrzo po penetraciji nad kojom muškarac ima minimalnu kontrolu ili je nema uopšte. Prevalencija rane ejakulacije u populaciji se kreće od 9-31% . Velike razlike postoje među studijama u zavisnosti od definicije odnosno jasno definisanog latentnog vremena rane ejakulacije (19-27). 2. **Odložena ejakulacija** je preterano odloženo dospevanje do orgazma tokom seksualne aktivnosti i 3. **Retrogradna ejakulacija** kao fenomen retrogradnog u mokraćnu bešiku usmeravanja ejakulata tokom orgazma.
- POREMEĆAJ ORGAZMA označava nemogućnost da se doživi orgazam ili znatno umanjen intenzitet osećaja orgazma kao i značajno odložen orgazam tokom seksualnog odnosa. U USA prevalencija poremećaja orgazma je 8% nezavisno od starosti ispitanika (23). Znatno manja prevalencija poremećaja orgazma <1% je zabeležena kod muškaraca starosti od 55-57 godina na Islandu (28), dok kod Francuza iznosi 7% (19).
- BOLAN SEKSUALNI ODNOS (Dyspareunia) je bol u predelu genitalija tokom seksualnog odnosa. U Francuskoj prevalencija ovog poremećaja iznosi 5%(19) kod muškaraca starosti od 18-70 godina), dok je znatno manja prevalencija oko 1% u Finskoj (29), Islandu (28), Švedskoj (20) i Norveškoj (21).

ED je najčeći i najviše ispitivan seksualni poremećaj, za bolje razumivanje suštine ovoga problema neophodno je poznavati anatomiju i fiziologiju penisa i erekcije kao i patofiziologiju erektilne disfunkcije.

1.1. ANATOMIJA PENISA

Penis se sastoji od tri tela koja čine njegovo erektilno tkivo i to su dva kavernoza tela koja funkcionišu kao krvlju napunjeni kondenzatori, obezbeđujući strukturu za podizanje (erekciju) organa i jedno spongiozno telo koje obuhvata uretru i završava se glansom penisa (30-32).

Kavernozna tela su jedinstveno vaskularno korito koje se sastoji od šupljina (sinusa) i pregrada (the trabeculae- gredice) čije arterijsko snabdevanje krvlju proizilazi iz otpornih zavojitih (helicinih) arterija, koje inače dobijaju krv od duboke penilne kavernoze arterije. Histološki gledano kavernoza tela su sačinjena primarno od trabekularnih glatkih mišića (40%-50%) i vezivnog tkiva (45%-50%) sa endotelom, fibroblastima i nervima (30-33). Kavernoza tela su međusobno odvojena u visećem delu penisa jednom inkompletnom pregradom dok su u proksimalnom delu potpuno odvojena u dva pojedinačna tela. Predeo početka spajanja kavernoza tela je direktno povezan sa ischiopubičnim ramusom.

Tunica albuginea (beličasti omotač) je višeslojna struktura koja ima unutrašnji cirkularan (kružni) i spoljašnji longitudinalan (uzdužan) sloj koga čini vezivno tkivo i obavlja oba kavernoza tela. Debljina t.albuginee nije svuda ista i varira od 1,5 do 3mm (34-36). Longitudinalni spoljašnji sloj koji obezbeđuje čvrstinu t.albuginee je odsutan na poziciji koja odgovara 6h na satu gde inače spongiozno telo naleže i ulegnuće između dva kavernoza tela (36). Pretpostavlja se da takav dizajn omogućava neograničeno širenje spongioznog tela tako da je ejakulacija neometana i kada je penis u erekciji (36). Takođe spoljašnji uzdužni sloj je najtanji na pozicijama koje odgovaraju 3 i 9h na satu, što je u skladu i sa najvećim brojem traumatskih fraktura penisa na tim pozicijama (35). T.albuginea je sačinjena od vlaknastog (uglavnom tip I ali takođe i tip III) kolagena u organizovanim nizovima isprepletanim sa elastičnim vlaknima (36). Kolagen ima veću rastegljivu snagu (čvrstinu) od čelika, ipak je neelastičan. Sa druge strane elastin se može rastegnuti i do 150% svoje dužine (36). Sadržaj elastina je presudan za usklađenu funkciju t.albuginee i njenu rastegljivost (37). Disorganizacija i cirkularnog i longitudinalnog

sloja t.albuginee kao i prekid elastina ili njegov smanjen sadržaj može da uslovi deformisanje penisa u erekciji kao i erektilnu disfunkciju.

Spongiozno telo (Corpus spongiosum) ima sličan histološki izgled kao kavernožno telo u pogledu toga da je sunderasto erektilno tkivo, ali spongiozno telo ne obesbeđuje građu za erekciju. Intraspongiozni pritisak je za 1/3 do 1/2 manji od intrakavernoznog pritiska kada je penis u erekciji što omogućava nesmetanu ejakulaciju (38).

Tri grupe **perifernih nerava** imaju ulogu u erekciji penisa: torakolumbalni simpatički, sakralni parasimpatički i sakralni somatski nervi. Pelvički pleksus (donji hipogastrički pleksus) se nalazi u pelvičnoj fasciji na obe strane urogenitalnog trakta, ali i rektum je takođe važno mesto za integraciju autonomnih dolznih vlakana za penis preko kavernožnih nerava. Eferentna grana polazi od parasimpatičkog centra u sakralnoj kičmi, i pridodaje vlakna pelvičnom nervu koji ulazi u kavernožno tkivo kao kavernožni nervi.

U **mozgu**, nekoliko regiona usklađuje psihogene komponente važne za erekciju. U tu modulaciju su uključeni talamus, rinencefalon i limbičke strukture, integracija ovih regija se odvija u prednjoj preoptičkoj regiji hipotalamusa (39). Dolazni signali iz mozga uključuju silazne spinalne puteve koji se prenose preko lumbalnog simpatičkog isakralnog parasimpatičkog izlaznog puta do penisa. Anti erektilni simpatikusni odvodni put nastaje u paravertebralnim simpatikusnim ganglijama i idu do penisa primarno putem hipogastričnih i pudendalnih nerava. Fiziološke studije i prisustvo holinergičkih nerava u kavernožnom tkivu ukazuje da parasimpatički nervni sistem ima primarno proerektilnu ulogu.

Inervacija penisa se može podeliti na autonomnu (parasimpatikus i parasimpatikus) i somatsku (senzornu i motornu) (38,39). **Parasimpatička** preganglijska vlakna polaze od drugog do četvrtog sakralnog pršljena i nastavlja do pelvičnog ili hipogastičnog pleksusa. Ovaj pleksus služi kao relej za preganglijska i postganglijska vlakna za penis. Kavernožni nervi polaze od pelvičnog pleksusa i putuju kroz pelvičnu fasciju do kapsule prostate gde se dalje pružaju duž posterolateralnog aspekta prostate. Distalno od membranozne uretre, grane kavernožnog nerva penetriraju tuniku albugineu spongioznog tela. Ostale grane ulaze u kavernožna tela duž pudendalne arterije i izlaznih kavernožnih vena. Preostale grane nastavljaju naniže kao dorzalni nerv i inervišu distalne delove penisa. **Simpatička** preganglijska vlakna kao preganglijska vlakna nastaju iz devetog torakalnog i četvrtog lumbalnog pršljena. Ovi neuroni se spajaju sa simpatičkim lancem na nivou kičmene moždine i dalje nastavljaju dalje do gornjeg hipogastričkog

pleksusa. Ovaj se pleksus dalje deli na desni i levi hipogastrični nerv. Deo ovih vlakana se spaja sa pelvičnim pleksusom. **Senzorni** stimulusi iz glansa, penisa i ostalih perinealnih i ingvinalnih polja nastaju u senzornim receptorima čija se nervna vlakna spajaju i formiraju dorzalni nerv penisa. Ovaj nerv se dalje spaja sa ostalim pelvičnim nervima i formira n.pudendus internus, koji se penje do dorzalnih korenova drugog, trećeg i četvrtog sakralnog pršljena. **Motorna inervacija** polazi od drugog, trećeg i četvrtog sakralnog pršljena i preko n.pudendusa inerviše bulbokavernozni i išioavernozni mišić. Kontrekcije ovih mišića su važne za postizanje čvrste erekcije kompresijom na kavernoza tela, takođe ritmične kontrakcije bulbokavernoznog mišića su važne za izbacivanje semena tokom ejakulacije (38-39).

Arterijska vaskularizacija penisa primarno potiče od hipogastričnih arterija (40,41). A.pudenda interna se odvaja od hipogastrične arterije i nastavlja dalje kroz Alockov kanal kao zajednička prenilna arterija. Takođe nije retkost da i akcesorna a.pudenda interna koja potiče od obturatorne arterije ili drugih pelvičnih arterija daje vaskularizaciju za penis. A. pudenda interna se deli na bulbouretalnu, dorzalnu i kavernoza arterije. Bulbouretalna arterija vaskularizuje uretru i glans penisa, dok kavernoza arterije ulaze u kavernoza tela na mestu gde se kavernoza tela spajaju. Kavernoza arterije pružajući se dalje proksimalno zauzimaju centralni položaj u kavernozim telima. Od kavernoza arterija polaze helicine (spiralne) arteriole koje vaskularizuju trabekule kavernoza tela. Uparene dorzalne penilne arterije se pružaju naniže duž penisa na pozicijama koje odgovaraju 11 i 13 h na satu zajedno sa dorzalnim nervima i vaskularizuju površne strukture penisa ali je moguće da vaskularizuje i kavernoza tela preko cirkumfleksnih arterija. Stoga dorzalne penilne arterije mogu da vaskularizuju kavernoza tkivo preko brojnih grana duž tela penisa kao normalna varijanta. Takođe vaskularizacija za penis može da potiče i od brojnih anastomoza između različitih arterija u pelvisu.

Venski drenažni sistem se odvija na tri nivoa: površnom, srednjem i dubokom (39-41). **Površni venski sistem**, koji leži iznad Buckove fascije i primarno drenira kožu penisa, može da ima anastomoze i sa dubokom dorzalnom venom. Površni venski sistem se dalje drenira u femoralnu venu preko v.safene i preko spoljašnje stidne(pudende) vene. **Srednji venski sistem** se sastoji od duboke dorzalnih i cirkumfleksnih vena. Trabekule kavernoza tela se dreniraju u sistem subtunikalnih venula koje se sjedinjuju na spoljašnjoj površini kavernoza tkiva upravo ispod tunike albuginee kavernoza tela. Ove venule formiraju brojne vene koje prolaze kroz t.albugineu i zovu se emisarne vene koje se obično dreniraju u cirkumfleksne vene na spoljašnjoj

površini t.albuginee. Cirkumfleksne vene se dalje dreniraju u duboku dorzalnu venu penisa koja se nalazi između dorzalnih arterija ispod Buckove fascije. Povremeno, duboka dorzalna vena može da se sastoji i više od jednog stabla u najdistalnijem delu penisa, takođe povremeno emisarne vene koje idu iz kavernoznog tkiva mogu da se direktno ulivaju u duboku dorzalnu venu. Duboka dorzalna vena blizu glansa penisa takođe se na svom početku sastoji od brojnih vena koje dreniraju glans takođe mnogi cirkumfleksni sudovi se anastomoziraju sa malim pritokama iz spongioznog tela. Duboka dorzalna vena u infrapubičnoj regiji (gde takođe može da ima pritoke i iz prepubične masti) obično se sastoji od jednog stabla koje se drenira u pelvični preprostatični venski pleksus ili u v. Pudendu internu. **Duboki venski drenažni sistem penisa** se sastoji od kavetnoznih i/ili cruralnih vena koje dreniraju dublje kavernožno tkivo. Kavernožne vene su u stvari nastavak emisarnih vena koje dreniraju infrapubično kavernožno tkivo direktno u pelvični pleksus ili u duboku kavernožnu venu u dubokom infrapubičnom predelu. Cruralne vene su direktne emisarne vene koje polaze od prednje do zadnje-bočne površine kavernožnih tela koja se obično ulivaju u v.pudendu internu ili pelvični pleksus.

Koža penisa se nastavlja na kožu abdominalnog zida i prelazi preko glansa penisa tzv prepucijumda bi se ponovo pripojila za sulkus coronarius (41). Ispod kože penisa se nalazi Colles ova fascija koja se nastavlja od Scarpove fascije donjeg abdominalnog zida. Ispod nje se nalazi dublja fascija Buckova fascija koja obavija oba kavernožna tela i spongiozno telo u odvojenim fascijalnim odeljcima. Fascijalni omotač čini gusto vezivno tkivo koje se u proksimalnom delu pripaja za perinealnu membranu, a distalno se pripaja za sulkus coronarius gde se spaja sa kavernožnim telima. Buckova fascija daje osnovu zasuspendzorni ligament penisa koji se pripaja za pubičnu simfizu. Collesova fascija daje osnovu za fundiformni ligament koji se nalazi iznad suspendzornog ligamenta koji se takođe pripaja za pubičnu simfizu. Ova dva ligamenta imaju važnu ulogu u održavanju pozicije penisa kada je u erekciji. Bulbokavernožni i ishiokavernožni mišići leže ispod Collesove fascije, a iznad Buckove fascije.

Limfna drenaža kože penisa i prepucijuma ide ka presimfizealnom pleksusu gde se dele na levo i desno i pridružuju limfaticima iz skrotuma i perineuma(41). Ovde oni idu zajedno sa eksternim pudendalnim krvnim sudovima i spajaju se sa superficijalnim ingvinalnim limfnim čvorovima. Limfatici glansa penisa i uretre dreniraju se preko dubokih ingvinalnih i presimfizealnih limfnih nodusa i povremeno se dreniraju u spoljašnje ilijačne limfne noduse (41).

1.2. FIZIOLOŠKI MEHANIZMI EREKILNE FUNKCIJE

Nervna kontrola seksualne funkcije tj erekcije penisa se u praktičnom smislu može koncipirati u tri glavna polja: lokalni nervni putevi, srednji mozak i kičmena moždina i viši moždani centri.

LOKALNI NERVNI PUTEVI

Podrazumevaju genitalne i pelvične nerve i pleksuse(spletove)(parasimpatičke, simpatičke i senzorne i motorne). Erekciju kontrolišu motorna eferentna vlakna koja polaze iz sakralnih parasimpatičkih centara i prolaze kroz karlicu kao pelvični nervi (preganglijski neuroni intermediolateralne kolumne sakralne kičmene moždine S2-S4). Ovi neuroni zajedno sa vlaknima donjih hipogastričnih (simpatikus) nerava formiraju pelvični pleksus. Ovo je glavni pelvični ganglion inerviše karlične organe uključujući i penis. Kavernozi nervi su postganglijski mešoviti, parasimpatički i simpatički i inervišu erektilno tkivo. Pudendalni nervi inervišu poprečno-prugastu muskulaturu karlice. Aferentni luk se sastoji od senzornih receptora koji se nalaze u koži penisa koji su spojeni sa dorzalnim nervima penisa koji dalje putem ppudendalnih nerava dospevaju u sakralnu kičmu. Postoje i pelvična i hipogastrična senzorna nervna vlakna koja polaze od pelvičnih organa (prostata, uterus, vagina).

SREDNJI MOZAK I KIČMENA MOŽDINA

U srednjem mozgu i kičmenoj moždini se nalaze brojni i složeni putevi i veze sa brojnim mogućnostima za modulaciju(podešavanje) signala. Preko kičmene moždine se odvija refleksna erekcija. Koordinacija genitalija, hemodinamike, erekcije i ejakulacije zavisi od srednjeg mozga i kičmene moždine.

Prvi nivo refleksne organizacije za signale koji učestvuju u seksualnoj funkciji (erekcija, uzbuđenje i orgazam) nalazi se u lumbalnoj kičmenoj moždini (42). Koristeći lokalne nervne spojeve (eferentne i aferentne), uključujući i vitalne spinalne konekcije, postoje brojni primeri spinalnih refleksa. Oni mogu biti aktivirani preko n.pundedusa (koža penisa) kao što je to kod bulbokavernoznog refleksa, gde stimulacijom glansa penisa se izazivaju kontrakcije bulbokavernoznih mišića (43). Ovi spinalni refleksi mogu biti vitalno regulisani descendnim signalima iz srednjeg mozga i viših moždanih centara. Spinalni refleksi u mir su u inhibiranom

stanju naime eferentni putevi su tonično usmereni u pravcu aseksualne funkcije (flakcidno stanje penisa, bazalna lubrikacija). Lokalni senzorni dolazni signali i nishodni spinalni putevi mogu da menjaju balans i da aktiviraju proseksualnu aktivnost parasimpatikusa, da redukuju aktivnost simpatikusa i da utiču na mišićnu podršku. Elektrofiziološke studije su pokazale da talamus dobija značajan broj signala iz genitalne regije muškarca što je relevantno za različite aspekte penilne senzacije povezane sa seksualnim odgovorom (44). Pored talamusa i drugi centri srednjeg mozga imaju značajnu ulogu u modulaciji seksualnih funkcija. Paragigantocelularno jedro ima ulogu u orgazmu, serotonin je glavni neurotransmitter u ovome jedru. Takođe periakveduktalna siva regija (PAG), paraventrikularno jedro (PVN), medijalna preoptička regija (MPOA) su uključeni u modulaciju seksualnih funkcija.

VIŠI MOŽDANI CENTRI

Obezbeđuju svest, senzorne i motorne funkcije, predstave, memoriju i strategiju vezane za seksualne radnje i doživljaje. Postoje četiri glavne kategorije seksualne stimulacije i to su: taktilna senzacija, vizuelni put, mašta i mirisni put.

1.2.1. FIZIOLOŠKA REGULACIJA TONUSA GLATKE MUSKULATURE PENISA

Tonus glatke muskulature penisa (arterija i trabekula) određuje hemodinamiku kojom se održava flakcidno stanje penisa ili postiže erekcija. U flakcidnom stanju tonus glatkih mišićnih ćelija je pvećan dok tokom erekcije penisa ovaj tonus je smanjen.

Nekoliko faktora reguliše kontraktilnu aktivnost penilne glatke muskulature (arterijske i trabekularne) i to su:adekvatan nivo agonista (neurotransmitera, hormona i endotelnih faktora), adekvatne ekspresije receptora, integritet prenosnih mehanizama, homeostaza kalcijuma, interakcija između kontraktilnih proteina kao i efikasna intercelularna komunikacija među glatkim mišićnim ćelijama (gap-junctions) (45). Balans i interakcija između relaksirajućih i kontraktilnih faktora određuje krajnji ishod tonusa glatkih mišićnih ćelija penisa.

KONTRAKCIJA GLATKIH MIŠIĆA PENISA

Kontraktcija glatke mišićne ćelije zavisi od relativno brzog porasta intracelularne koncentracije slobodnog kalcijuma kao i od osetljivosti kontraktilnih mehanizama za kalcijum.

ALFA-ADRENERGIČKI MEHANIZMI

Lokalno, detumescencija penisa u erekciji je posredovana adrenergičkim nervnim završecima, čiji neurotransmitter noradrenalin aktivira adrenergičke receptore koji se nalaze na membrani glatke mišićne ćelije penisa. Kontrakcija penilnih arterija i trabekularnih mišićnih ćelija je uglavnom posredovano α_1 adrenergičkih receptora (46,47). α_{1d} i α_{1a} subtipovi su najzastupljeniji kod trabekularne muskulature (48). α adrenergički receptori mogu biti stimulirani cirkulišućim kateholaminima (noradrenalin i adrenalin). Kontrakcije posredovane α_2 -receptorima zavise od influksa kalcijuma iz ekstracelularnog odeljka, dok aktivacija α_1 -receptora inicijalno izaziva oslobađanje intracelularnog kalcijuma, sa sledstvenim ulaskom ekstracelularnog kalcijuma koji je važan za održavanje kontraktalnog tonusa. Adrenergička stimulacija uzrokuje vazokonstrikciju arterija penisa kao i kontrakciju trabekularnih glatkih mišića što rezultira smanjenjem arterijskog dotoka krvi kao i kolabiranjem lakunarnih prostora. Kontrakcija trabekularnih glatkih mišića omogućava dekompresiju drenažnih venula kavernoza tela, čime je omogućena venska drenaža lakunarnih prostora (49-51). Administracija α -adrenergičkog blokatora u kavernoza tela olakšava postizanje erekcije (52,53) dok α -adrenergički agonisti dovode do detumescencije (54) čime se potvrđuje uloga α -adrenoreceptora u regulaciji tonusa glatke muskulature penisa.

ENDOTELIN

Endotelin je peptid i smatra se da učestvuje u održavanju penisa u flacidnom stanju (55). Endotelin-1 je član familije koju čine 3 peptida (56) i predstavlja snažan konstriktor, sintetiše ga lakunarni endotelijum i verovatno same trabekularne mišićne ćelije (55,57). Takođe je dokazano da endotelin potencira konstriktorne efekte kateholamina na trabekularne glatke mišiće (58). Postoje dve vrste receptora za endotelin, ETA i ETB, putem koji se ostvaruju biološki efekti endotelina na vaskularno tkivo. Preko receptora ETA se ostvaruje glavni konstriktorni efekat endotelina dok ETB preovlađuju u endotelijumu i posreduju endotelijum-zavisnu vazodilataciju. Posredstvom oba receptora intracelularni efekat se ostvaruje aktivacijom metabolizma inozitol-fosfata (IP) i oslobađanjem intracelularnog kalcijuma kao i aktivacijom protein kinaze C (PKC). Takođe se smatra da endotelin reguliše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija penisa (59).

PROSTANOIDI

Nekoliko konstriktornih prostanoida se sintetiše u kavernožnom tkivu i to su: PGH₂, PG2 α , tromboksan A₂(TXA₂). Prostanoidi u kavernožnom tkivu se sintetišu iz arahidonske kiseline aktivacijom ciklooksigenaze i svoje konstriktorno dejstvo na erterije penisa i trabekule ostvaruju posredstvom TP-receptora (60).

ANGIOTENZIN

Renin-andgiotenzin sistem takođe može da ima značajnu ulogu u održavanju tonusa glatke muskulature penisa. Angiotenzin II je otkriven u endotelnim i u glatkim mišićnim ćelijama kavernožnih tela, gde se lokalno stvaraju (61). Angiotenzin II izaziva kontrakcije kavernožnih tela u in viteo uslovima (62). Najverovatnije, kontraktilne efekte angiotenzin II ostvaruje posredstvom AT-1 subtip receptora, koji spada u grupu G-protein spojenog receptora. Kontraktilni efekat posredovan ovim receptorom uključuje Gq stimulaciju kojom se aktivira fosfolipaza C, zatim stvaranje IP₃ i sledstvenim porastom intracelularnog kalcijuma (63).

1.2.2. INTRACELULARNI MEHANIZMI KOJIMA SE REGULIŠE KONTRAKCIJA GLATKIH MIŠIĆA

Kada je jednom penilna glatka mišićna ćelija aktivirana gore navedenim ekscitatornim supstancama (vazokonstriktorima), dolazi do porasata intracelularne koncentracije slobodnog kalcijuma [Ca²⁺]_i. Porast koncentracije slobodnog kalcijuma [Ca²⁺]_i je sekundarne prirode i nastaje kao posledica aktivacije fosfolipaze C i inozitol trifosfata (IP₃) što rezultira oslobađanjem kalcijuma iz ntracelularnih depoa kao što je sarkoplazmatski retikulum i/ili dolazi do otvaranja kalcijumskih kanala koji se nalaze u membrani glatke mišićne ćelije, što dovodi do influksa kalcijuma iz ekstracelularnog prostora. Ovaj porast koncentracije kalcijuma je prolazanog karaktera i vraća se na približno bazalni nivo još dok traje konstriktorna aktivnost. Tokom ove prolazne faze povišenog [Ca²⁺]_i, dovodi do aktivacije kalcijum-kalmodulin zavisne miozin lakog lanca kinaze (MLCK). Aktivirana MLCK fosforiliše miozin lakog lanca (MLC₂₀) dakle pokreće glatke mišiće (64,65). Kada se koncentracija [Ca²⁺]_i vrati na bazalni nivo, kalcijum-senzitivni put preuzima ulogu. Takav jedan mehanizam se odvija putem aktivacije ekscitatornih receptora povezanih sa G-proteinom koji takođe dovodi do kontrakcije ali povećanjem senzitivnosti za kalcijum bez bilo kakvih promena u koncentraciji [Ca²⁺]_i. Ovaj put uključuje

RhoA, mali, monomerni G protein koji aktivira Rho-kinazu. Aktivirana Rho-kinaza fosforiliše i time inhibiše regulatornu subjedinicu glatke mišićne ćelije miozin fosfataze (SMPP-1M) sprečavajući defosforilaciju miofilamenata koji održavaju kontraktilni tonus (66). Pokazana je ekspresija i RhoA i Rho-kinaze u glatkoj muskulaturi penisa (67,68). Takođe, stepen ekspresije RhoA u kavernožnom glatkomišićnom tkivu je 17 puta veća nego u vaskularnom glatkomišićnom tkivu (68). Konsenzus je da su fazične kontrakcije glatke muskulature penisa regulisane povećanjem koncentracije $[Ca^{2+}]_i$, dok se održavanje toničke kontrakcije postiže kalcijum senzitivnim putem (69).

1.2.3. RELAKSACIJA GLATKE MUSKULATURE PENISA

Dilatacija penilnih arterija (kavernožnih i helicinih), je prvi događaj u razvoju erekcije. Kao posledicu toga imamo povećan protok krvi i povećanje pritiska u lakunarnim prostorima. Prateći dilataciju arterija penisa, trabekularni mišići se relaksiraju i time povećavaju komplijansu lakunarnih prostora i njihovu ekspanziju čime je olashana akumulacija krvi. Relaksacija zavisi od endokrinih (cirkulišućih supstanci), parakrinih (supstance koje se oslobađaju iz susednih nerava i endotela) kao i verovatno autokrinih (supstance proizveden unutar same mišićne ćelije) mehanizama.

1.2.4. ULOGA ENDOTELE U MODULACIJI KONTRAKTILNOSTI GLATKIH MIŠIĆA PENISA

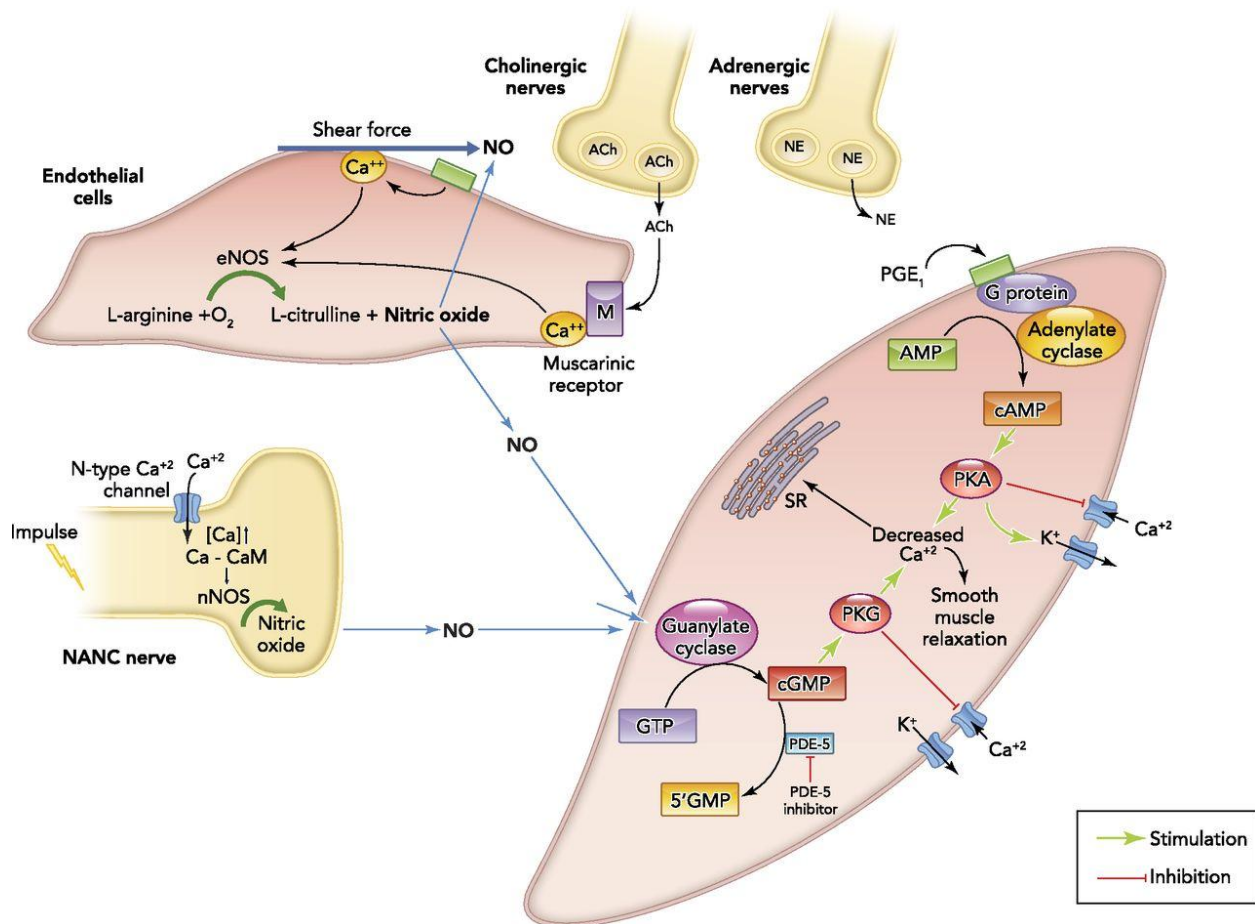
Endotel je ključni regulator fiziologije vaskularnog tkiva i ima glavnu ulogu u procesu erekcije. Zapravo, kod oboljenjima gde se razvija endotelna disfunkcija kao što su dijabetes melitus, hipertenzija, hiperholesterolemija ili starenje prevalencija erektilne disfunkcije je znatno veća (70). Mnoge supstance koje utiču na kontraktilnost glatkih mišića vaskularnog tkiva stvaraju se u endotelu. Neke od njih indukuju kontrakciju (endotelin, TXA₂), a neke relaksaciju (NO, PGI₂) okolnih glatkih mišićnih ćelija. Očuvane endotelne funkcije je obično povezano sa održavanjem adekvatne relaksacije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i time utiče na modulaciju kontraktilnog odgovora. Kao odgovor na humoralne ili parakrine stimulacije, endotel oslobađa faktore koji promovišu relaksaciju glatkih mišićnih ćelija. Endotel zavisni vazodilatatori (acetilholin, bradikinin) izazivaju relaksaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija delujući na

specifične endotelne receptore koji dovode do porasta intracelularnog Ca^{2+} u endotelnoj ćeliji. Ovaj porast Ca^{2+} dovodi do aktivacije endotelnih enzima koji su odgovorni za sintezu lokalnih medijatora, koji dalje dovode do relaksacije susednih vaskularnih glatkih mišića. U animalnim modelima je pokazano da intrakavernozna aplikacija acetilholina indukuje erekciju (71,72).

U kavernoznim telima, azot monoksid (NO) je jedini medijator endotel-zavisne relaksacije, dok kod penilnih otpornih arterija, endotel-zavisna relaksacija je posredovana NO i drugim mehanizmima koji ne uključuju sintezu NO niti aktivnost ciklooksigenaze. Taj proces je posredovan Ca^{2+} aktiviranim K^{+} -kanalima i to se pripisuje endotelnom faktoru hiperpolarizacije (endothelium-derived hyperolarizing factor EDHF) (73).

AZOT MONOKSID-NO i cGMP PUT

Azot monoksid (NO) je slobodni radikal (molekul sa nesprenim elektronom), što znači da je veoma reaktivan i hemijski nestabilan molekul. Zna se da ovaj molekul sintetišu različiti tipovi ćelija i da je uključen u regulaciju različitih fizioloških procesa kao što su: relaksacija glatke muskulature, reaktivnost trombocita, centralna i periferna neurotransmisija kao i citotoksična aktivnost imunih ćelija (74,75). Azot monoksid sintaza (NOS), koristi amino kiselinu L-arginin i molekularni kiseonik za stvaranje NO i amino kiseline L-citrulin. Za ovu reakciju je neophodan tetrahidrobiopterin i NADPH. Postije tri različite izoforme enzima NOS koje su u 50-60% homologne. Neuronska NOS (nNOS) i endotelna NOS (eNOS) su prisutne u nervnom sistemu i vaskularnom endotelu. Za aktivnost obe ove forme je neohodan kalcijum i kalmodulin. Treća izoforma NOS je kalcijum nezavisna tzv inducibilna NOS (iNOS) koja se može izolovati iz različitih ćelija koje su indukovane inflamatornim medijatorima ili bakterijskim produktima (75,76). nNOS i eNOS su prisutni u holinergičkim nervima i endotelu penisa (76-81). U fiziološkim uslovima iNOS nije izražena u penisu, međutim u slučajevima izloženosti medijatorima zapaljenja iNOS može biti prisutna u glatkim mišićim arogenitalnog trakta (82). Postganglijski parasimpatički (holinergički) nervi u čijim se strukturama nalazi nNOS i oslobađa NO kao kotransmiter sa acetilholinom se zovu nitrergički nervi (78, 83). Stimulacijom kavernoznih nerava se aktiviraju nitrergička nervna vlakna čime se izaziva oslobađanje NO (84, 85) iz nervnih završetaka što dovodi do relaksacije penilne glatke muskulature (Slika 1).

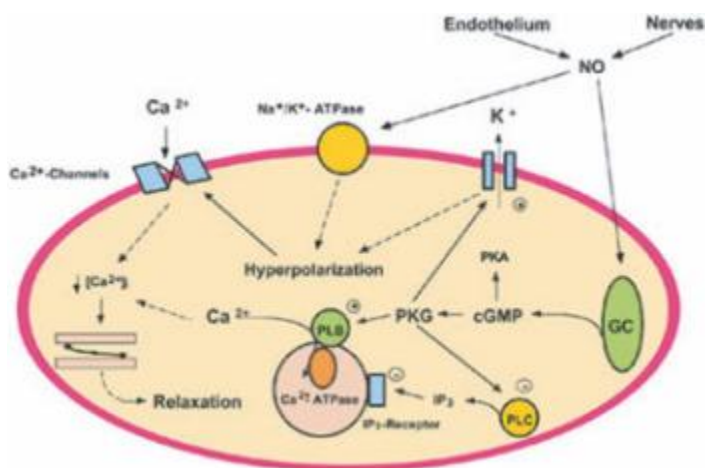


Slika1. Mehanizam relaksacije glatke mišićne ćelije posredovan nitrergičkim nervima, endotelnim ćelijama i azot monoksidom (NO) i cGMP (Biochem Biophys Res Commun, 170: 843-850. 1990.)

Drugi izvor NO je eNOS koja se nalazi u endotelu sinusoidnih prostora kavernoza tela i u endotelu krvnih sudova penisa (Slika 1). Postoje tri teorije kojima se objašnjava značaj eNOS za erekciju. Prvo, acetilholin oslobođen iz postganglijskih nervnih završetaka može da izazove oslobađanje NO iz endotela. Drugo, aktivacija eNOS protokom krvi (shear stress) (86). Treće, supstance iz plazme kao što su bradikinin i kiseonik mogu da izazovu stvaranje NO u endotelu ulaskom oskigenovane krvi u kavernoza tela. Stoga je konsenzusom usvojeno da NO poreklom od nNOS u nitrergičkim nervima je odgovoran za inicijaciju i glavnu relaksaciju glatkih mišića, pri čemu NO poreklom od eNOS doprinosi održanju erekcije. Interesantno je da je aktivnost nNOS u penisu regulisana androgenima (87, 88).

Za razliku od mnogih drugih regulatornih supstanci, kao što su klasični neurotransmiteri (npr. acetilholin, noradrenalin), NO nema specifične receptore na ćelijskim membranama. NO

prolazi ćelijsku membranu ciljajući enzim slolubilnu guanil ciklazu (sGC) u citoplazmi. Vezivanje NO za cGC dovodi do strukturne promene i aktivacije sGC (89). Aktivirana sGC katalizuje pretvaranje guanozin 5-trifosfata (GTP) u guanozin 3,5 ciklični monofosfat (cGMP)(figure 4). cGMP u ćeliji daje signale preko tri različita puta: jonski kanali, fosfodiesteraze i protein kinaze. Porastom intracelularne koncentracije cGMP pokreće se niz biohemijskih reakcija što rezultira gubitkom kontraktilnog tonusa. To uključuje: hiperpolarizaciju, zatvaranje voltažnih kalcijumovih kanala, odvajanje kalcijuma intracelularnim organelama, sprečavanje porasta koncentracije intracelularnog kalcijuma i desenzibilizacija kontraktilnog aparata (Slika 2).



Slika 2 Mehanizam relaksacije glatke mišićne ćelije posredovan NO i cGMP(Hobbs AJ. Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. Trends Pharmacol Sci, 18: 484-491, 1997.)

Stimulacija nitrengičkih nerava ili egzogena administracija NO dovodi do porasta koncentracije intracelularnog cGMP u kavernožnim telima penisa (90-92). Selektivni inhibitori sGC inhibišu nitrengičku relaksaciju glatke muskulature penisa. Sve ovo potvrđuje da nitrengička neurotransmisija deluje preko stimulacije sGC i porasta koncentracije cGMP u glatkim mišićima penisa. Jedan od ciljeva cGMP je cGMP-zavisna protein kinaza (cGK) koja je prisutna u dve izoforme cGKI i cGKII. U glatkoj muskulaturi preovlađuje cGKI (93). Pored cGMP zavisnog postoje i cGMP nezavisni (npr. VIP, cAMP) i cGK- nezavisni (npr. direktno dejstvo cGMP na jonske kanale) putevi imaju minimalnu ulogu u fiziologiji erekcije.

cAMP put

Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), u auronomnom nervnom sistemu, prostaglandin E (PGE1 i PGE2), prostaciklin (PGI2) sintetisan u glatkim mišićima i endotelu i kateholamini nerava ili cirkulišućih, stimulišu specifične receptore vezane za Gs proteine čime se aktivira adenil ciklaza (AC), koja katalizuje formiranje cikličnog adenozin 3,5 monofosfata (cAMP) (figure 13). AC-cAMP put može da ima minimalnu ulogu u fiziologiji erektilne funkcije, međutim kada je stimulisan egzogeno (npr. PGE1 aplikacija u terapiji ED) dokazuje da može da bude i značajan put relaksacije penilne glatke muskulature.

Osamdesetih godina je poklanjana velika pažnja **VIP**-u kao mogućem medijatoru erekcije. Pretpostavka je bazirana na činjenici da nervni završeci koji sadrže VIP u kavernoznom tkivu i egzogeni VIP mogu su potentni relaksanti penilne glatke muskulature (94,95). Čak štaviše, intrakavernozna administracija VIP-a dovodi do tumescencije i rigidne erekcije kod pojedinaca (96). VIP i nNOS se nalaze u nervnim završecima u kavernoznim telima (97). Pretpostavlja se da se VIP oslobađa pri visoko frekventnim nervnim stimulacijama; međutim VIP-antagonisti i nisu pokazali inhibiciju relaksacije (98,99). Stoga, tačna uloga VIP-a u penisu i da li se ili ne oslobađa tokom erektoгене nervne stimulacije ostaje da se ustanovi.

Prostaglandin E1 i E2 su najzastupljeniji prostanoide koji se sintetišu u glatkoj muskulaturi penisa (100, 101). Receptor (s) pri stimulaciji PGE posreduje pri relaksaciji označava se kao EP receptor. Postoje četiri podtipa EP receptora, ali samo EP2 i/ili EP4 podtipovi prisutni na funkcionalnom nivou u arterijskim i trabekularnim glatkim mišićnim ćelijama penisa (60). Ovi receptori su spojeni sa Gs proteine, koji stimulišu adenil(atnu) ciklazu. **Prostaciklin (PGI2)** se takođe stvaraju u kavernoznim telima penisa (102). Ovi prostanoide izazivaju relaksaciju vaskularne glatke muskulature pomoću specifičnih IP receptora koji se takođe sparuju sa Gs proteinima. Kod ljudi, u glatkim mišićima kavernoznih tela, PGI2 ne dovode do relaksacije, verovatno zbog nedostatka funkcionalnih IP receptora unutar erektilnog tkiva kavernoznih tela. Međutim, to nije slučaj i sa penilnim arterijama gde IP receptori koegzistiraju sa EP2/EP4 receptorima. Zaista, PGI2 dovodi do vazodilatacije i kavernozne arterije (103) kao i penilnih rezistentnih arterija (60).

Kateholamini stimulacijom β -adrenergičkih receptora izazivaju relaksaciju i araterijskih i kavernoznih glatkih mišića (46,104). β_2 podtip je verovatno najznačajniji receptor koji

posreduje u relaksaciji poenilne glatke muskulature (105). Međutim gustina β -adrenoreceptora je samo jedna desetina gustine α -adrenoreceptora u kavernožnim telima (106). Čak štaviše, neurogena relaksacija se ne postiže agonistima β -adrenoreceptora (107) niti intrakavernožna injekcija β -agonista ne dovodi do potpune erekcije kod ljudi (108), ukazuje da β -adrenoreceptori imaju malu ulogu u posredovanju pri noradrenergičkoj neurotransmisiji unutar urogenitalnog trakta.

FOSFODIESTERAZE

Fosfodiesteraze (PDEs) su enzimi koji razgrađuju cGMP i cAMP, što znači da regulišu nivo ovih jedinjenja u tkivima. U penisu, NO se oslobađa iz nervnih završetaka pri seksualnoj stimulaciji, i aktivira guanil ciklazu da sintetiše cGMP koji dalje stimuliše protein konazu G (PKG) da fosforiliše miozin i konačno izazove smanjenje intracelularnog Ca^{2+} , što je neophodno za relaksaciju glatkih mišića kavernožnih tela. Održavanje visoke koncentracije cGMP je od presudnog značaja za erektilnu funkciju.

RELAKSACIJA POSREDSTVOM HIPERPOLARIZACIJE GLATKE MIŠIĆNE ČELIJE

Hiperpolarizacija glatke mišićne ćelije izaziva zatvaranje napon-zavisnih kalcijumovih kanala, usled čega se smanjuje ulazak kalcijuma iz ekstracelularnog prostora, što dovodi do smanjenja koncentracije intracelularnog slobodnog kalcijuma sa posledičnom relaksacijom mišića. Jedan od mehanizama kojim se glatka mišićna ćelija hiperpolarizuje je putem otvaranja kalijumovih kanala (K^+ -kanala). Otvaranje ATP-osetljivih K^+ -kanala (KATP) i Ca^{2+} -aktiviranih K^+ -kanala (KCa) uzrokuje hiperpolarizaciju i relaksaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Prisustvo ova dva tipa kanala, na funkcionalnom nivou, su otkriveni u glatkim mišićima kavernožnih tela kod ljudi (109). Farmakološkom stimulacijom KATP kanala se izaziva relaksacija glatkih mišića penisa (110). Dokazano je da otvaranje KCa -kanala velike provodljivosti maxi-K, dovodi do hiperpolarizacije i relaksacije kavernožnih tela kod ljudi (111). Hiperpolarizacija penilne glatke muskulature je takođe važna i kod endotel-zavisne relaksacije penilnih aretrija gde značajna relaksacija preostaje uprkos blokiranja sinteze NO i prostaglandina (73). Ova aktivnost se pripisuje endotel zavisnom faktoru hiperpolarizacije (EDHF) koji otvara

KCa kanale i dovodi do hiperpolarizacije i vazodilatacije. Otvaranje K⁺-kanala može biti stimulirano pomoću cAMP-zavisne protein kinaze (PKA), pomoću cGMP-zavisne protein kinaze (PKG) ili pomoću same GMPc. U kavernožnim telima, KCa –kanali mogu biti aktivirani pomoću PGE1 (112) i posredstvom cAMP i pomoću NO donora (113) posredstvom cGMP.

Nezavisno od ovih mehanizama, gde učestvuju ciklični nukleotidi, pretpostavlja se da u arterijama NO može da direktno stimuliše otvaranje kalijumovih kanala kao i Na⁺/K⁺- ATPaze (natrijumska pumpa). Ovaj mehanizam je pokazan u mišićima trabekula (114) (figure 12).

MOLEKULSKI KISEONIK KAO MODULATOR EREKCIJE PENISA

Parcijalni pritisak kiseonika (pO₂) u krvi kavernožnih tela kada je penis u flakcidnom stanju je kao i u venskoj krvi (20-40 mmHg). Dok tokom erekcije, zbog povećanog arterijskog priliva krvi u lakunarne prostore, pO₂ se povećava do približno 100 mmHg (115-117). Molekularni kiseonik je zajedno sa L-argininom supstrat za sintezu azot monoksida, što katalizuje enzim NOS. Dokazano je da je u kavernožnim telima sinteza azot monoksida direktno regulisana koncentracijom kiseonika (115). Kada je koncentracija kiseonika mala, izmerena u kavernožnim telima kada je penis u flakcidnom (mlitavom) stanju, sinteza azot monoksida je duboko inhibirana, čime je blokirana endotel i neurogena relaksacija glatke muskulature trabekula. To pomaže održanju mlitavosti penisa jer supresijom relaksacije se olakšava konstriktorni tonus. Posle arterijske vazodilatacije, koncentracija kiseonika u kavernožnim telima raste i obezbeđujući dovoljno supstrata (pO₂) što omogućava sintezu kiseonika. U "in vitro" studijama je pokazano da je minimalna koncentracija kiseonika u kavernožnim telima koja je potrebna da se postigne puna aktivnost NOS između 50 i 60 mmHg. Manja koncentracija bi dovela do parcijalne sinteze azot monoksida sa posledičnom delimičnom relaksacijom trabekularne muskulature. Takođe sinteza vazokonstriktornih supstanci kao što je endotelin je takođe pod uticajem koncentracije kiseonika. U slučaju kada je niska koncentracija kiseonika sinteza endotelina je povećana, dok kod visoke koncentracije kiseonika njegova sinteza je inhibisana. S obzirom da značaj molekularnog kiseonika da reguliše sintezu endogenih vazoaktivnih supstanci, to ga čini vrlo važnim modulatorom erektilne aktivnosti penisa.

1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE EREKTILNE DISFUNKCIJE

Veliki broj istraživanja koji je sproveden poslednjih decenija je ukazao na visoke vrednosti kako stopa incidencije, tako i prevalencije ED širom sveta. Studija pod nativom Massachusetts Male Aging Study (MMAS) (118) je pokazala ukupnu prevalenciju ED od 52% kod nehospitalizovanih muškaraca starosti od 40-70 godina na području Bostona: sa specifičnom prevalencijom za minimalnu ED 17,2%, umerenu ED 25,2% i kompletnu ED 9,6%. U Cologne studiji kod muškaraca starosti od 30-80 godina, prevalencija ED je bila 19,2%, sa uzrasno-specifičnim trendom porasta koji se kretao od 2,3% do 53,4% (119). Stopa incidencije ED je iznosila 26 na 1000 prema MMAS studiji (120) i 19,2 na 1000 (srednje vreme praćenja od 4,2 godine) u Danskoj studiji (121). U studiji preseka sprovedenoj kod muškaraca koji su prvi put tražili medicinsku pomoć zbog novonastale ED, jedan od četiri pacijenta je bio mlađi od 40 godina, a skoro 50% od njih je imalo težak oblik ED (122). Razlike između studija se mogu objasniti razlikama u primenjenim metodologijama istraživanja, a kao i različitim demografskim i socio-ekonomskim karakteristikama populacija koje su bila uključene u različita istraživanja.

1.3.1. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK EREKTILNE DISFUNKCIJE

Normalna erektilna funkcija zahteva učešće i kordinaciju više regulatornih sistema i stoga podleže uticaju psiholoških, hormonskih, neuroloških, vaskulrnih i kavernoznih faktora. Poremećaj bilo kog od ovih faktora može biti dovoljan da dovede do ED, ali u većini slučajeva je kombinacija nekoliko faktora uključeno u nastanak ED.

Patofiziologija ED može biti vaskulogena, neurogena, anatomska, hormonska, lekovima uzrokovana i psihogena (123)

Patofiziologija ED

Vaskulogena: kardiovaskularna oboljenja, hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipidemija, pušenje, velika hirurgija (radikalna prostatektomija), radioterapija (karlica ili retroperitoneum)

Neurogena: *Centralnog porekla:* degenerativna oboljenja (mutipla skleroza, Parkinsonova bolest, multipla atrofija isl.), traume i oboljenja kičmene moždine, moždani udar (CVI), tumori CNS-a i *Perifernog porekla* (Dijabetes melitus Tip 1 i 2, hronična bubrežna insuficijencija, polineuropatija, hirurgija (karlice i retroperitoneuma, radikalna prostatektomija, kolorektalna hirurgija isl)

Anatomska ili strukturalna: hopospadija, epispadija, mikropenis, kongenitalna kurvatura penisa, Peyronie bolest

Hormonski: hipogonadizam, hiperprolaktinemija, hiper- ili hipotireoidizam, hiper- ili hipokorticizam (Cushingova bolest)

Lekovima indukovana: antihipertenzivi (diuretici najčešće), antidepresivi(selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, triciklični), antipsihotici (i neuroleptici), antiandrogeni (GnRH analozi i antagonisti), rekreativne droge (alcohol, heroin, kokain, marihuana, metadon)

Psihogena: generalizovan tip (nedostatak uzbuđenja ili poremećaj seksualne intimnosti), situacioni tip (vezano za partnera ili proctor isl)

Trauma: fraktura penisa

Prema rezultatima istraživanja koja su se bavila ovom problematikom najučestaliji tip je vaskulogena ED na koju otpada između 50% i 80% od ukupnog broja (123)

1.4. VASKULOGENA EREKILNA DISFUNKCIJA

Aterosklerotske lezije pudendalne (stidne) arterije se zatno češće viđaju kod impotentnih muškaraca nego u opštoj populaciji za istu starosnu dob (124). Čakštaviše, ED se znatno češće javlja kod pacijenata koji već imaju druge znake karakteristične za aterosklerotsku bolest kao što su ishemijska bolest srca i arterijska bolest donjih ekstremiteta (125, 118), takođe je značajno naglasiti da ED i kardiovaskularna oboljenja dele iste faktore rizika kao što su: hipertenzija, DM, hiperholesterolemija i pušenje (70, 118)

Tabela 1 : Ishemijska bolest srca i ED dele iste faktore rizika

(Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodrigues R. Prevalence and independent risk factors for erectile dzsfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfunction Erectil Masculina study. J Urol, 166: 569-574, 2001., Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994 Jan;151(1):54-61.)

| | | |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Relativni rizik (RR 95 CI) | Ishemijska bolest srca | ED (Cooper, MMAS, Spain) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|

| | | |
|-----------------|--|-------------------|
| 1. Holesterol ↑ | 2,0 (1,3;3,3)* | 1,32 (1,04; 1,68) |
| 2. Hipertenzija | 1,5 (0,8; 2,8) | 1,52 (1,11; 2,07) |
| 3. Pušenje | 1,1 (0,6; 1,9) | 1,17 (0,87; 1,58) |
| 4. DM | 1,5 (0,7; 3,4) | 1,83(1,23; 2,73) |
| Starost | 1,11 (1,06; 1,15) (jednogodišnje povećanje) | |
| 1+2 | 3,0 (1,3; 6,6) | |
| 1+2+3+4 | 4,9 (1,3; 18,1) | |

Sve nam to ukazuje da ED predstavlja jednu od manifestacija vaskularnog oboljenja (127), tj da ED predstavlja kliničku manifestaciju poremećaja penilne cirkulacije koja je često deo generalnog vaskularnog poremećaja.

1.4.1. PATOFIZIOLOGIJA VASKULOGENE EREKTILNE DISFUNKCIJE

1.4.1.1. ARTERIJSKA REMODELAŽA I EREKTILNA DISFUNKCIJA

ED se može posmatrati kao trostruki proces: kao arterijska insuficijencija, koju prati nemogućnost postizanja tumescencije zbog nedovoljnog punjenja kavernoznih tela i insuficijentnog veno-okluzivnog mehanizma, iako i primarni venski odliv mogu biti sami za sebe uzroci ED (128). Kod organske ED zbog arterijske insuficijencije, postoji snižen parcijalni pritisak kiseonika u krvi penisa u odnosu na izmeren kod pacijenata sa psihogenom ED (129). Sinteza PGE1 i PGE2 je kiseonik-zavisna i kod povećanje parcijalnog pritiska kiseonika je u povezano sa povećanjem nestimulisanog PGE2 i prati ga supresija TGF-beta1- indukovane sinteze kolagena i kod životinja i kod ljudi (100,130,131). Konačno, smanjenje trabekularnih glatkih mišića u kavernoznim telima i povećanje vezivnog tkiva je povezano sa difuznim venskim odlivom i insuficijencijom veno-okluzivnog mehanizma što dovodi do ED (49,132). Što znači da arterijska insuficijencija, koju prate smanjena oskigenizacija kavernoznih tela, smanjena produkcija PGE2 i povećana fibroza, rezultira ED (49,132).

1.4.1.2. POVEĆANA VAZOKONSTRIKCIJA I EREKTILNA DISFUNKCIJA

Aktivacija adrenergičkih nerava dovodi do detumescencije penisa koji je u erekciji, i takva aktivnost verovatno takođe održava penis u flakcidnom (opuštenom, mlitavom) stanju, kao što se i erekcija postiže posle injekcije sa agonistima α -adrenoceptora (133). Stoga, povećana adrenergička aktivnost održava penilnu glatku mukulaturu kontrahovanom što rezultuje ED. Simpatička nerva aktivnost prati hipertenziju i kod ljudi i kod životinja (134,135). Međutim, u nekim eksperimentima na životinjama to nije potvrđeno (136, 137).

1.4.1.3. OŠTEĆENA NEUROGENA VAZODILATACIJA I EREKTILNA DISFUNKCIJA

Arterijska vazodilatacija i relaksacija erektilnog tkiva kavernoznih tela igra ključnu ulogu u erekciji penisa. Imunohistohemijske i funkcionalne studije na izolovanim malim penilnim arterijama ukazuju da je NO glavni neurotransmiter koji posreduje u ne-adrenergičkoj i ne-holinergičkoj relaksaciji kod stimulacije električnim poljem (138-140).

1.4.1.4. OSLABLJENA ENDOTEL-ZAVISNA VAZODILATACIJA I EREKTILNA DISFUNKCIJA

Kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, endotel-zavisna vazodilatacija izazvana infuzijom agonista kao što su acetilholin, bradikinin ili protok krvi, je smanjena (141-143). Smatra se da oslabljena endotel-zavisna vazodilatacija doprinosi povećanoj perifernoj rezistenciji i vaskularnim komplikacijama kod hipertenzije. Takođe je dokazano da teži oblik endotelne disfunkcije kod koronarne cirkulacije može da predvidi ozbiljan koronarni događaj (144,145). Takođe postoje studije koje osporavaju ulogu.

1.5. POVEZANOST IZMEĐU EREKTILNE DISFUNKCIJE I KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

Poslednjih godina rezultati velikog broja studija pokazali su da u osnovi nastanka erektilne disfunkcije ED leži poremećaj funkcije endotela. U prilog ovoj hipotezi govori i činjenica da je poremećaj ED prisutan kod više od 80% ispitanika sa različitim "vaskularnim" oboljenjima kao što su koronarna bolest srca, cerebrovaskularne bolesti i bolesti perifernih krvnih sudova. Stoga, danas se smatra da je prisustvo endotelne disfunkcije osnovni patofiziološki nalaz kod pacijanta sa vaskulogenom ED, naročito u ranoj fazi poremećaja funkcije

erekcije (146-150). Naime, u kasnijoj fazi i drugi faktori, kao što su smanjenje protoka kroz hiogastrične/pundentalne arterije i hipoksija imaju značajnu ulogu u nastanku i održavanju ED. Rezultati istraživanja su pokazali da postoje 2 ključna procesa u patofiziološkom mehanizmu nastanka vaskulogene ED: a) endotel-zavisni poremećaj relaksacije glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova (funkcionalna ED, rana faza) i b) okluzivne aterosklerotične promene kavernoznih arterija (strukturalna ED, kasna faza).

S obzirom na mali dijametar krvnih sudova penisa, efekti vaskularnog homeostatskog disbalansa koji su nastali kao posledica poremećene funkcije endotela, mogu u organizmu najpre ispoljiti kliničku manifestaciju pojavom poremećaja erektilne funkcije. U tom smislu, s obzirom da je ovaj proces u osnovi isti u svim krvnim sudovima, otkrivanje ED bi moglo da posluži kao rani marker identifikacije buduće sistemske ateroskleroze. Poslednjih godina sve veći broj istraživanja ukazao je na činjenicu da prisustvo ED predstavlja značajan prediktivni faktor razvoja kardiovaskularnog oboljenja . U istraživanju Montorosi-a i sar. pokazano je da je u grupi pacijenata sa prisutnim kliničkim manifestacijama i ED i koronarnog oboljenja srca, kod njih 67% došlo do pojave simptoma ED pre javljanja kardiovaskularnih tegoba (151). Prosečan vremenski interval koje je protekao između inicijalnog javljanja simptoma ED i kasnijeg javljanja klinički manifestnog kardiovaskularnog oboljenja bio je 3,5 godine . Takođe, u studiji Vlachopoulos-a i sar. uočeno je da čak 19% muškaraca sa ED ima asimptomatsko koronarno oboljenje srca koje je angiografskim dijagnostičkim metodama kasnije potvrđeno (152).

Poslednjih godina pokazano je da su biohemijski indikatori oštećenja endotela detektabilni u ranoj fazi kod pacijenta sa ED nezavisno od prisustva tradicionalnih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti srca ili klinički manifestnim oboljenjem srca. Elesber i sar. su u svojoj studiji, po prvi put, pokazali da postoji povezanost između endotelne disfunkcije i ED kod muškaraca bez angiografski značajnog arterijskog oboljenja . Rezultati velike kohortne studije pokazali su da osobe sa ED imaju dva puta veći rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda u poređenju sa osobama bez ED. Takođe je pokazano da osobe sa ED imaju 70% veći rizik za razvoj moždanog udara u odnosu na osobe bez ED. Imajući u vidu sve ove činjenice, danas sve veći broj autora smatra da ED treba da bude uvrštena u grupu “tradicionalnih” faktora rizika za nastanak KBS. Prema ovoj hipotezi, muškarac srednjih godina sa ED i bez simptomatske kardiovaskularne bolesti ima desetogodišnji rizik za razvoj KBS oko 20% (slično

kao i za dijabetes, na osnovu rezultata Framinganske studije, tj. 2% na godišnjem nivou) (146-150).

ED se generalno smatra vaskularnim oboljenjem i dobro je poznato da deli mnoge faktore rizika sa kardio vaskularne bolesti kao što su: starost, hipertenzija, pušenje, dijabetes melitus tip 2, gojaznost i metabolički sindrom (147, 148). Veći broj studija, kako studija preseka, tako i prospektivnih i retrospektivnih kohornih studija i meta analiza je ukazalo da ED može da bude značajan prediktivni faktor za kardiovaskularna oboljenja. Prva velika prospektivna kohortna studija koja je dala značajne podatke o vezi između ED i kardiovaskularnih oboljenja, *Prostate Cancer Prevention Trial*, (153) je pokazala da muškarci sa ED imali 1,45 puta veću verovatnoću za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u odnosu na one bez ED. ED je takođe potvrđena kao prediktor KBS kod muškaraca sa velikim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Detaljnija i sofisticiranija analiza je dalje pokazala da su muškarci koji su se žalili na slabiju potenciju bili pod većim rizikom za letalni ishod od kardiovaskularnih oboljenja (hazard ratio [HR]: 1,93; p=0,016), za infarkt miokarda (IM) (HR: 2,02; p=0,017) i za ukupni mortalitet (HR: 1,84; p=0,005) u poređenju sa muškarcima bez ED (154). Slični rezultati su dobijeni i u tri prospektivne studije gde je potvrđena veza između ED i kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa DM tip 2 (155-157). Dve meta analize su obezbedile čvrste i definitivne odgovore na ovo pitanje. Dokazale su da ED značajno povećava rizik za kardiovaskularni događaj, kao i da ED povećava taj rizik nezavisno od konvencionalnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (158,159). Vlachopoulos i saradnici su ispitivanje izvršili kod 92 757 ispitanika uključenih u 14 studija. Posle srednjeg vremena praćenja od 6,1 godine, autori su pokazali da je kod pacijenata sa ED značajno povećan rizik 44% za kardiovaskularni događaj, 62% za KBS i 25% za ukupni mortalitet u poređenju sa onima bez ED. Relativni rizik za budući neželjeni događaj je bio veći kod mlađih muškaraca i kod populacije sa srednjim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja.

1.5.1. VEZA IZMEĐU TEŽINE EREKTILNE DISFUNKCIJE I KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

Istraživanja su pokazala da je težina ED je takođe u korelaciji sa težinom kliničke manifestacije kardiovaskularnih oboljenja. Pacijenti sa smanjenom i ozbiljnije smanjenom erekcijom su imali 1,6 do 2,6 puta veću verovatnoću da dožive KBS u odnosu na one

sa normalnom erekcijom (160). Banks i saradnici (161) su pokazali da se rizik za buduće kardiovaskularno oboljenje progresivno povećava sa težinom ED i kod muškaraca sa i bez poznatog kardiovaskularnog oboljenja na početku ispitivanja. Takođe se i prevalencija multiarterijskog oboljenja, dokazanog koronarografijom, povećava sa težinom ED, tako da su pacijenti sa težim oblicima ED imali češće obimniju i KBS (162). Obrnuta korelacija je uočena između IIEF skora i razvijenosti plaka računatog prema Gensini skorom u grupi muškaraca kod kojih je urađena angiografija (163). Rezultati od pacijenata sa KBS dobijenih koronarografijom uključenih u COBRA trajal su takođe potvrdili ovu asocijaciju (164). Teška ED je bila znatno češća kod pacijenata sa multiarterijskom KBS u odnosu na pacijente kod kojih je oboljenje prisutno samo u jednom arterijskom sudu (31% vs. 12,5%; $p < 0,01$). Takođe učen je i obrnuto proporcionalan odnos između stepena KBS, merene Gensini skorom, i IIEF-EF skora (164). Težina ED se je bila u korelaciji sa stepenom kalcifikacija koronarne arterije merene multidetektor CT (165). Veći stepen kalcifikacije je bio u vezi sa većom prevalencijom opstrukcije koronarnih sudova i budućim početkom KBS. U vezi sa tim, Yaman i saradnici (165) su pokazali značajnu korelaciju između težine ED, procenjene IIEF, i stepena kalcifikacija koronarne arterije.

1.5.2. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI KOJIMA SE OBJAŠNJAVA VEZA IZMEĐU EREKTILNE DISFUNKCIJE I KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

HIPOTEZA VELIČINE ARTERIJA (THE ARTERY-SIZE HYPOTHESIS)

Ova hipoteza polazi od toga da ED i kardiovaskularna oboljenja imaju zajednički patofiziološki mehanizam. Izloženost opštim faktorima rizika može da dovede do endotelne disfunkcije i kasnije stenozе sa redukovanim protokom krvi. Polazi se od pretpostavke da je endotelna disfunkcija i ateroskleroza sistemsko vaskularno oboljenje i da su svi sudovi zahvaćeni istim stepenom endotelne disfunkcije i ateroskleroze ali da je početak javljanja simptoma u vezi sa dijametrom arterijskog krvnog suda (149,151,166). Naime, veći sudovi tolerišu bolje isti stepen endotelne disfunkcije i/ili ateroskleroze u poređenju sa manjim sudovima. S obzirom da je dijametar penilnih kavernoznih arterija (1-2 mm), a dijametar koronarnih arterija (3-4 mm), pretpostavlja se da će isti stepen endotelne disfunkcije i/ili ateroskleroze dovesti do znatno veće redukcije protoka krvi u erektilnom tkivu penisa nego miokardu (149). Stoga penilno vaskularno

korito može biti senzitivni indikator sistemskog oboljenja. Ako je ova hipoteza validna, ED bi trebalo da prethodi kardiovaskularnim oboljenjima, i da prevalencija ED bude veća kod pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom. U skladu sa tim, Montorsi i saradnici (164) su pokazali da se ED često javlja pre početka kardioloških simptoma kod pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom. Interesantno je da pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom imaju malu prevalenciju seksualne disfunkcije.

ZNAČAJ HRONIČNE SUBKLINIČKE INFLAMACIJE ZA VEZU IZMEĐU EREKTILNE DISFUNKCIJE I KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

Subklična inflamacija niskog stepena može da dovode do oštećenja funkcije endotela i protrombotskog stanja. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da početak i težina ED je u vezi sa povećanom ekspresijom inflamatornih markera (167-170). Takođe je hronična inflamacija ima značaja i u patogenezi metaboličkog sindroma, a povećana ekspresija proinflamatornih citokina je dokazana i kod gojaznih muškaraca kao i kod onih sa DM (169-171) povezujući ova stanja sa ED.

ZNAČAJ TESTOSTERONA ZA ZAJEDNIČKU PATOFIZIOLOGIJU EREKTILNE DISFUNKCIJE I KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

Pokazano je da su niski nivoi androgena povezani sa ED, metaboličkim sindromom, DM i KVB (172-175). Testosteron ima glavnu ulogu u kontroli seksualne funkcije, delujući centralno i periferno, a opšte je poznato da je hipogonadizam često udružen sa ED. Takođe je dokazano da je nivo testosterona u obrnutoj srazmeri sa rizikom od glavnih neželjenih kardioloških događaja kao i sa mortalitetom od KVB (173,175,176). Endotelne i glatke mišićne ćelije penisa i kardiovaskularnog sistema su glavno mesto delovanja androgena, a hipogonadizam je povezan sa povećanim rizikom od aterosklerotske vaskularne remodelaže. Fiziološki nivoi androgena doprinose prezervaciji homeostaze glatkih mišićnih ćelija direktnim delovanjem, dok hipogonadizam dovodi do povećane proliferacije i migracije ovih ćelija u vaskularnom tkivu (172).

1.6. ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Poznato je da endotelijum ima ključnu ulogu u regulaciji mnogih funkcija kardiovaskularnog sistema, uključujući i kontrolu vaskularnog tonusa kao i da njegova oštećenja dovode do hipertenzije i ateroskleroze. Reč endotelijum se javlja prvi put 1865. godine od strane embriologa Wilhelm Hirsh-a da imenuje ćelijski sloj koji oblaže lumen vaskularnog sistema i unutrašnjih telesnih šupljina kao što su perikard, pleura, peritoneum i zglobovi, jer svi oni mezodermalnog porekla. Nekoliko godina kasnije na sugestiju Wilhelm Waldeyer-a termin endotelijum se odnosio kao i danas što se odnosi na ćelijski sloj koji oblaže krvne i limfne sudove (177). Vaskularni endotelijum (VE) je veoma dinamično tkivo, integriše veliku raznovrsnost biomehaničkih i biohemijskih informacija i odgovara na njih širokim repertoarom biohemijskih signala koji utiču na mnoge ključne funkcije krvi (koagulacija, transvaskularna migracija leukocita) i vaskularnog zida (kontraktilni tonus glatkih mišića, sastav ekstracelularnog matriksa, permeabilnost i remodelaža krvnih sudova). VE oblaže unutrašnju površinu čitavog vaskularnog sistema i smatra se da je njegova funkcionalna površina oko 300 m² (178). VE ima ključnu ulogu u modulaciji vaskularnog tonusa. Kao odgovor na biomehaničke i hemiske stimulacije, VE selektivno luči nekoliko vazodilatatornih (azot monoksid NO, Prostaciklin PGI₁ i endotelni faktor hiperpolarizacije) i vazokonstriktornih supstanci (tromboksan A₂ (TxA₂), slobodni radikali ROS, Endotelin 1 i angiotenzin II), od čijeg balansa zavisi regulacija kontraktilnog statusa vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (VSMCs) koje leže ispod endotelijuma u zidu krvnog suda (179).

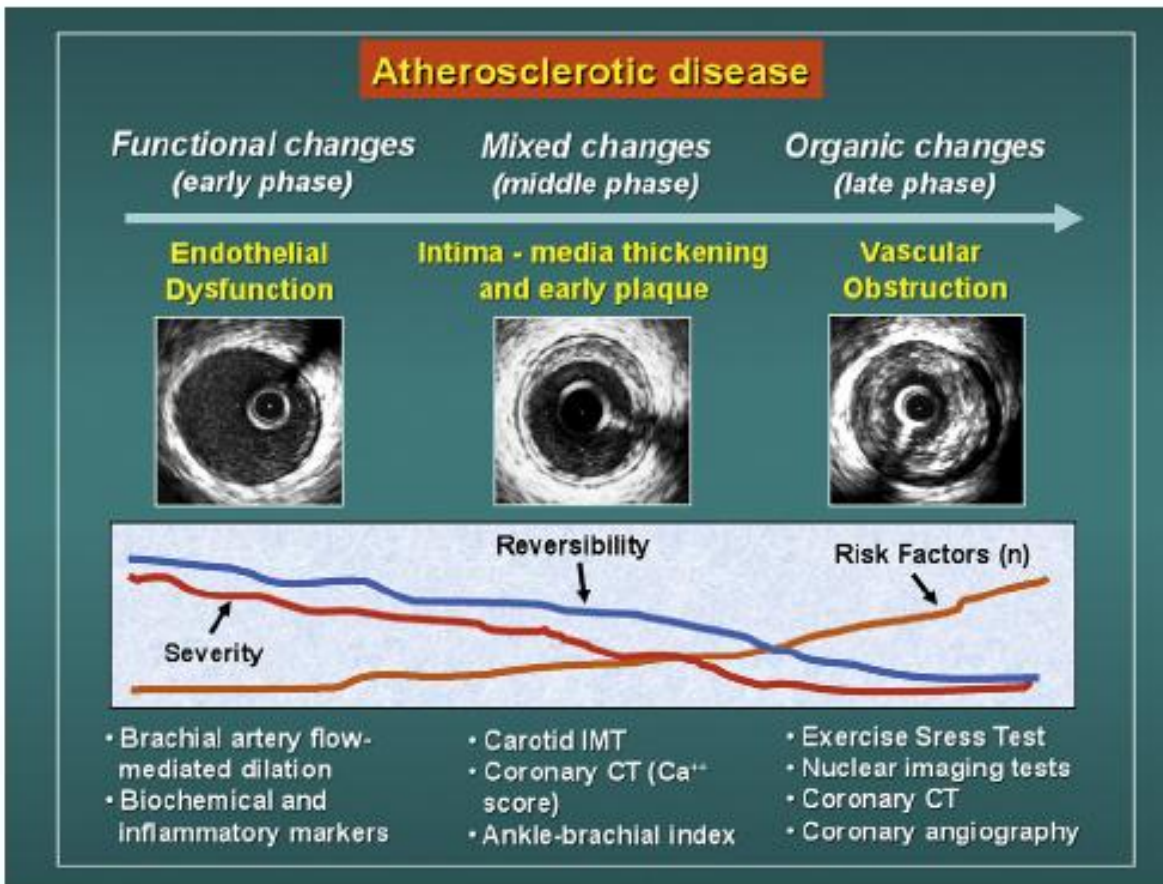
Azot monoksid (NO) je glavni fiziološki vazodilatator luči se od strane endotela naročito u arterijama. NO se stvara oksidacijom L-arginina pomoću enzima NO sintaze (NOS). Postoje tri izoforme ovog enzima nazvane prema tipu ćelije gde su primarno identifikovane: endotelna NOS (eNOS), neuronska NOS (nNOS) i indukovana ili inflamatorna NOS (iNOS) primarno nađena u makrofagima (180-183). Agonisti kao što su acetilholin ili bradikinin kao i akutnu shear stress, indukuju brz ali kratkotrajan porast nivoa Ca²⁺ u citoplazmi endotelnih ćelija što je neophodno za aktivaciju eNOS i sinteze NO. Tako stvoreni NO brzo difunduje iz endotelnih ćelija, dospeva do susednog sloja koga čine VSMCs gde aktivira guanil ciklazu i sledstveno tome produkuje ciklični guanozin monofosfat (cGMP). Porast cGMP aktivira protein kinazu G (PKG), koja dalje fosforilacijom različitih target proteina dovodi do sniženja nivoa intracelularnog Ca²⁺ i relaksacije glatkih mišićnih ćelija krvnog suda i vazodilatacije. Hidroliza cGMP specifičnim enzimom

fosfodiesterazom tip 5 (PDE-5) prekida aktivnost NO-cGMP čime se okončava i relaksacija VSMC samim tim i vazodilatacija. Ovako brz signalni sistem je pogodan za fino podešavanje dijametra arterija samim tim i protoka krvi kroz njih. Pored regulacije vaskularnog tonusa NO inhibiše agregaciju trombocita, ekspresiju adhezionih molekula kao i proliferaciju VSMC.

Vaskulogena ED je naječešći tip ED, činjenica je da su opšti faktori rizika za aterosklerozu prisutni i kod pacijenata sa vaskulogenom ED kao i da je težina ED u korelaciji sa brojem i težinom faktora rizika (118,184). Takođe ED je prisutna kod pacijenata sa različitim vaskularnim oboljenjima kao što su: KBS (151,163,185), DM (184,186), cerebrovaskularna bolest (187), HTA i periferna bolest arterija (124,188). Značajan podatak je da u patogenezi i ED i vaskularnih oboljenja bitnu ulogu ima i poremećaj na nivou sinteze NO usled čega dolazi do insuficijentne endotel zavisne vazodilatacije (rana faza) kao i strukturnih vaskularnih abnormalnosti (kasna faza) (189-191). Uzevši sve u obzir, ED možemo da posmatramo kao kliničku manifestaciju poremećene cirkulacije penisa koja je često sastavni deo većeg vaskularnog oboljenja stoga ED može da predstavlja rani marker subkliničke ateroskleroze.

1.6.1. ENDOTELNA DISFUNKCIJA KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA

Proces ateroskleroze počinje još u detinjstvu, prolazeći kroz asimptomatsku fazu i biva klinički manifestna od srednjih godina.



Slika 2. Proces ateroskleroze je šematski podeljen u tri faze (endotelna disfunkcija, zadebljanje intime i medije i formiranje ranog plaka i vaskularna opstrukcija) (Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-5.)

Endotelna disfunkcija je prva faza u procesu ateroskleroze. Karakteriše se smanjenjem biorasploživosti vazodilatatornih supstanci, posebno NO sa istovremenom dominacijom vazokonstriktornih supstanci. Taj disbalans dovodi do promena u vezi endotel-zavisne vazodilatacije što je ključni momenat za endotelnu disfunkciju. Tokom ove rane faze, radiološke procedure snimanja krvnih sudova ukazuju na potpuno normalan izgled zida krvnog suda, potvrđujući da endotelna disfunkcija prethodi makroskopskim vaskularnim promenama (192). U

procesu ateroskleroze sledi **intermedijerna preklinička faza** kada počinje formiranje plaka. Zbog kompenzatornog uvećanja krvnog suda poznatog kao Glagov fenomen (193), tako da rani plak ne smanjuje lumen arterije na račun distenzije spoljašnje elastične membrane arterijskog zida. Ova faza traje dok se ne suzi lumen arterijskog suda do 40%, posle toga savaki dalji rast plaka dovodi do suženja lumena aretrije što predstavlja **kasnu fazu** procesa ateroskelroze. Ova faza aterosklerotkse bolesti se karakteriše opstruktivnim vaskularnim promenama koje dovode do simptomatskog vaskularnog oboljenja. Endotelna disfunkcija je i dalje važan faktor i ukasnof fazi bolesti doprinoseći razvoju ishemije miokarda i akutnog koronarnog sindroma delujući na premene u samom plaku koje definitivno mogu da utiču na njegovu stabilnost (194). Ranije studije su pokazale da je stepen endotelne disfunkcije u vezi sa brojem tradicionalnih faktora rizika bez obzira na metod kojim je procenjivan integritet endotela i kaskularnog korita (koronarna i periferna cirkulacija) (195,196). Štaviše, pokazalo se da pogoršanje endotel-zavisne dilatacije predviđa dugoročno koronarni događaj (197,198) kod pacijenata sa ili bez opstruktivne KBS. Studije su pokazale da lečenje faktora rizika i vaskularnih stanja povezanih sa endotelnom disfunkcijom (npr HTA, hiperholesterolemija, gojaznost) poboljšava dugoročno prognozu bolesti. To je verovatno zbog „stabilizacije“ neopstruktivnog aterosklerotskog plaka i poboljšanja endotelnog vazomotornog odgovora (194,199-201). Ova zapažanja podržavaju koncept „reverzibilnosti“ aterosklerotskih funkcionalnih promena pomoću specifičnih intervencija ciljajući na endotelnu disfunkciju. Stoga je ključna stvar u prevenciji kardiovaskularnih događaja rana identifikacija endotelne disfunkcije neinvazivnim testovima kod osoba sa rizikom i lečenje faktora rizika u kombinaciji sa promenama stila života.

1.6.2. ENDOTELNA DISFUNKCIJA I EREKTILNA DISFUNKCIJA

Endotelna disfunkcija je ključni nalaz kod pacijenata sa ED, naročito u početnoj fazi bolesti. U kasnijoj fazi bolesti, ostali faktori kao što su poremećen protok krvi kroz hipogastrične i pudendalne arterije, kavernoza fibroza i hiposkija, stupaju na scenu u održanju seksualne disfunkcije (189). Više studija koje su istraživale vezu između endotelne disfunkcije (procena je vršena biohemijskim markerima i/ili FMD) i ED, su takođe pokazale opravdanim koncept da je edotelna disfunkcija rani, sistemski marker ateroskleroze. Veći broj autora (170, 202, 203) je pokazao da endotelna disfunkcija predstavlja ranu vaskularnu abnormalnost kod ED. Te vaskularne abnormalnosti su prisutne na nivou i perifern i koronarne cirkulacije i može takođe da

bude uključen i endotel-nezavisni put ukazujući na generalizovano oboljenje vaskularne glatke muskulature. Pored faktora rizika za endotelnu disfunkciju i subklinička inflamacija niskog stepena je identifikovana kao dodatni faktor koji utiče na endotelnu disfunkciju tokom čitavog procesa ateroskleroze. Vlachopoulos sa saradnicima je ispitivao vezu između inflamacije, metaboličkog sindroma, ED i KBS (171). Takođe su procenjivali širok spektrom inflamatornih markera (npr hsCRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α) kao i protrombotičke faktore (vWF, PAI-1, tPA) i fibrinogen) kod pacijenata sa ED i KBS (167). Pokazali su da su ovi markeri/medijatori bili značajno povišeni kod pacijenata sa ED sa ili bez KBS. Veruje se da je u osnovi poboljšanja ED kada se leče faktori rizika povezani sa ED (dijeta, fizička aktivnost, prestanak pušenja, kontrola glikemije) (127, 204-206) poboljšanje endotelne funkcije.

1.7. ZNAČAJ BIOHEMIJSKIH MARKERA ZA PROCENU ENDOTELNE DISFUNKCIJE

Pretpostavlja se da je ED „vrh ledenog brega“ sistemskog vaskularnog oboljenja u čijoj je osnovi veći ili manji stepen endotelne disfunkcije (207, 208). To namaće potrebu da se definiše stepen težine endotelne disfunkcije. Trenutno nema konsenzusa o značaju laboratorijskih parametara u proceni ED (209-212).

Poslednjih godina pokazano je da su biohemijski indikatori oštećenja endotela detektabilni u ranoj fazi kod pacijenta sa ED nezavisno od prisustva tradicionalnih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti srca (KBS) ili klinički manifestnim oboljenjem srca. Elesber i sar. su u svojoj studiji, po prvi put, pokazali da postoji povezanost između endotelne disfunkcije i ED kod muškaraca bez angiografski značajnog arterijskog oboljenja (203). Rezultati velike kohortne studije pokazali su da osobe sa ED imaju dva puta veći rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda u poređenju sa osobama bez ED. Takođe je pokazano da osobe sa ED imaju 70% veći rizik za razvoj moždanog udara u odnosu na osobe bez ED (213). Imajući u vidu sve ove činjenice, danas sve veći broj autora smatra da ED treba da bude uvrštena u grupu “tradicionalnih” faktora rizika za nastanak KBS. Prema ovoj hipotezi, muškarac srednjih godina sa ED i bez simptomatske KVB ima desetogodišnji rizik za razvoj KBS oko 20% (slično kao i za dijabetes, na osnovu rezultata Framinganske studije, tj. 2% na godišnjem nivou) (203).

S obzirom na prepoznat značaj rane detekcije ED kao prediktivnog faktora budućeg razvoja sistemskog vaskularnog oboljenja, postavlja se pitanje načina otkrivanja ovog poremećaja zdravlja. Do danas je proučavan potencijalni prognostički značaj sledećih markera oštećenja endotela: 1) endogeni inhibitor NO sintetaze ADMA (engl. asymmetric dimethylarginine); 2) markeri stepena endotelnog oštećenja: sVCAM-1 (engl. vascular cell adhesion molecule-1), sICAM-1 (engl. soluble intracellular adhesion molecule-1), P-selektin; 3) protrombinski markeri: vWF (von Willebrand factor), tPA (engl. tissue type plasminogen activator), PAI-1 (engl. plasminogen activator inhibitor-1), fibrinogen; 4) markeri infamacije: hsCRP (engl. high sensitivity C reactive protein), IL-6, IL-1 β , TNF- α (engl. tumor necrosis factor), Lipoprotein a; 4) endotelni vazokontsriktor endotelin-1; 5) "tradicionalni" markeri udruženi sa ED : hiperglikemija, povećanje nivoa ukupnog holsterola, LDL, triglicerida, sniženje nivoa HDL; 6) Homocistein i 7) drugi faktori: TFG-beta1 (engl. transforming growth factor-beta 1), neopeterin, EDIP (engl. endothelial dysfunction inductor protein), guanylate cyclase β -1. Iako su rezultati studija identifikovali navedene grupe faktora koji nastaju kao posledica poremećaja oštećena endotela kod pacijanta sa ED, do danas nije precizno definisano koji od ovih biohemijskih markera bi se trebali koristiti kao skrining testovi za ranu detekciju oštećenja endotela (214,215).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove studije uključuju sledeće:

1. Ispitivanje koncentracije u krvi biohemijski markera oštećenja endotela: ADMA (endogeni inhibitor NO sintetaze), hsCRP (marker inflamacije), ENDOTELIN- 1 (endotelni vazokonstriktor), homocistein (marker KBS), 8-ISOPROSTAN (marker oksidativnog stresa).
2. Ispitivanje prognostičkog značaja ED u proceni stepena otećenja endotela.
3. Određivanje graničnih vrednosti ispitivanih biohemijskih markera koji daju najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti u cilju otkrivanja ranog (reverzibilnog) oštećenja endotela.
4. Ispitivanje prediktivne vrednosti ED u proceni diskrepance u hronološkoj i vaskularnoj starosti ispitanika.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Istraživanje je dizajnirano po tipu studije preseka.

3.2. Studijska grupa

a) Grupe ispitanika

Prvu grupu su sačinjavali ispitanici sa potvrđenom koronarnom bolešću srca (KBS). Kriterijumi za uključivanje u ovu grupu bili su: KBS potvrđena elektrokardiografijom i koronarnom angiografijom minimum 6 meseci pre početka istraživanja.

Drugu grupu su činili ispitanici sa ED i drugim kliničkim manifestnim faktorima rizika za nastanak KBS. U okviru ove grupe ispitivanje je bilo ograničeno na 2 podgrupe: ispitanici sa esencijalnom hipertenzijom i ispitanici sa dijabetesom melitusom (DM) tipa 2. Ove dve grupe su izabrane jer predstavljaju najčešće klinički manifestne oblike endotelne disfunkcije, a u isto vreme i faktore rizika za KVB.

Treća grupa se sastojala od ispitanika sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM).

Četvrtu grupu su činile osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM i hipertenzije i KBS.

Ove četiri grupe ispitanika su formirane tako da predstavljaju hronološki redosled javljanja promena od intaktnog endotela (zdrava kontrola) preko početnih oštećenja endotela (ED bez kliničkih manifestnih faktora rizika za nastanak KBS), srednjih (ED sa hipertenzijom i/ili DM) do teških ireverzibilnih oštećenja endotela (grupa pacijenata sa KBS). Imajući u vidu uticaj uzrasta ispitanika kao potencijalnog pridruženog faktora primenjena je metoda grupnog mečovanja.

b) Način selekcije ispitanika

U vremenskom periodu od januara 2014. do januara 2015. godine svi pacijenti koji su dolazili na redovne kontrolne preglede u ambulante Instituta za urologiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti i Instituta za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije su uzeti za razmatranje za uključenje u studiju. U posmatranom vremenskom periodu ukupan broj pacijenata

bio je 3244. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su sledeći: uzrast ispod 18 godina, prisustvo poremećaja zdravlja koji mogu uticati na nivoe ispitivanih biohemijskih parametara (prisustvo srčane insuficijencije, akutnog koronarnog sindroma, terminalne bubrežne insuficijencije, bolesti srčanih valvula, akutnog infektivnog oboljenja, autoimunih bolesti, endokrinog oboljenja (izuzev dijabetusa melitusa tipa 2)), prisustvo psihijatrijskog oboljenja (da bi se isključila ED psihogene prirode) i pozitivna anamneza o povredama ili operaciji u regionu male karlice (da bi se isključila ED traumatske prirode). Informacije o prisustvu svih poremećaja zdravlja i/ili stanja koji ulaze u kriterijume za isključivanje iz studije prvobitno je dobijana od pacijenata kroz ličnu anamnezu, da bi kasnije bila proveravana i u njihovoj medicinskoj dokumentaciji. Razmatranjem ovih kriterijuma 1428 pacijenata je isključeno iz istraživanja.

Preostalih 1816 ispitanika je dalje podvrgnuto daljim urološkim i kardiovaskularnim pregledima, kao biohemijskim analizama. Svim pacijentima je merena vrednost krvnog pritiska, telesna težina i visina. Uzorci krvi su uzimani u jutranjim časovima u cilju određivanja nivoa glikemije, lipidnog statusa, nivoa uree, serumskog kreatinina, kao i indikatora funkcije jetre (uključujući alanin-transaminaze, aspartat-aminotransefraze, alakalnu fosfatazu, albumin, ukupni proteini i bilirubin). S obzirom na poznati uticaj hormona na nastanak ED, svim pacijentima će je određivan i nivo testosterona u krvi. Svi pacijenti sa povišenim vrednostima uree i kreatinina su dalje isključivani iz studije zbog potencijalnog prisustva oboljenja bubrega. Takođe, svi pacijenti kod kojih je bar jedan od indikatora funkcije jetre bio povišen su isključivani iz istraživanja zbog potencijalnog prisustva oboljenja jetre. Poštujući ove kriterijume iz istraživanje je isključeno još 272 ispitanika.

Kod preostalih 1544 muškaraca ispitivano je prisustvo ED, hipertenzije, dijabetesa melitusa tip 2 i KBS.

3.3. Instrumenti merenja

Za postavljanje dijagnoze ED koristio se međunarodni indeks erektilne funkcije-5 (*engl. International Index of Erectile Function Questionnaire- IIEF-5*). Upitnik se sastoji od 5 pitanja sa po pet ponuđenih odgovora koji mogu imati vrednosti od 0 do 5, tako da se ukupan skor ovog instrumenta merenja kreće u rasponu od 0 do 25. U odnosu na ukupnu vrednost ovog upitnika sve ispitanike delimo na sledeće grupe: 22 – 25 = Normalna erektilna funkcija; 17 – 21 = Blaga

erektilna disfunkcija; 12 – 16 = Blaga do umerena erektilna disfunkcija; 8 – 11 = Umerena erektilna disfunkcija; 1 – 7 = Teška erektilna disfunkcija.

Kriterijum za povišen krvni pritisak bila je izmerena tenzija $\geq 140/90$ mm Hg i/ili postojeća antihipertenzivna terapija. De novo dijagnoza hipertenzije postavljala se na osnovu nalaza povišenog krvnog pritiska prilikom tri merenja sfingomanometrom u razmacima od po mesec dana. Kriterijumi za isključivanje iz studije bila je sekundarna hipertenzija. S obzirom na mogući uticaj antihipertenzivne terapije na erektilnu funkciju uzimani su i podaci o vrsti primenjene terapije.

U grupu pacijenata sa DM su uključeni oni sa već postojećom dijagnozom ovog oboljenja koji koriste oralne antidiabetike ili insulin. De novo dijagnoza DM tipa 2 je postavljena ako se utvrdi glikemija našte ≥ 7 mmol/L ili ako je u bilo kom slučajnom uzorku $\geq 11,1$ mmol/L, ili ako je oralni glukoza tolerans test (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L. Kriterijum za isključivanje bio DM tipa 1.

Grupu pacijenata sa koronarnom bolešću srca činile su osobe sa stabilnom anginom pectoris, istorijom koronarne angioplastike ili koronarne bajpas intervencije.

Poštujući pravilo regresione analize da je veličina uzorka koja daje validne rezultate postojanje minimalno pet ispitanika po potencijalnom ispitivanom prediktoru, planira se da veličina uzorka u svakoj od ispitivanih grupa bude između 40 i 50.

U svim ispitivanim grupama procena endotelne funkcije je rađena na 2 načina:

a) primenom visoko rezolucijskog ultrazvučnog testa protokom posredovane dilatacije perifernih arterija (engl. *flow mediated dilatation*-FMD). Ovaj test ispituje razlike između bazalnog promera perifernih arterija i promera za vreme izazvane vazodilatacije. Ovaj neinvazivni test koristi fizikalne metode izazivanja reaktivne hiperemije kao stimulaciju lučenja endogenih vazodilatatora. On upoređuje dobijene rezultate sa kontrolnim dejstvima egzogenih vazodilatatora aplikovanim obično u formi nitroglicerina. Protokom posredovana dilatacija direktno je srazmerna lučenju endotelnog NO, dok je dilatacija izazvana nitroglicerinom nezavisna od funkcije endotela i uzrokovana je direktnim dejstvom na glatku vaskularnu muskulaturu i služi određivanju maksimalnog vazodilatacijskog kapaciteta ispitivane arterije. Ultrazvučni pregled izvodi se visoko-rezolucijskim (7-15 MHz) linearnim ultrazvučnim u kombinaciji sa pulsним doplerskim signalom. Iako se uglavnom izvodi na brahijalnoj ili

radijalnoj arteriji, ova posredna kvantifikacija sposobnosti indukcije oslobađanja NO predstavlja reprezentativnu procenu ukupne endotelne funkcije u organizmu.

Procena endotelne funkcije obavljena je u skladu sa Preporukama za primenu metode, u uslovima optimalne sobne temperature (22–25° C), u isto doba dana (od 11 do 15 časova) uz sprovođenje preporuke o neunošenju hrane, kafe, čajeva, preparata vitamina C i apstinenciju od pušenja najmanje 12 časova pre studije. Pre započinjanja ispitivanja učesnici su zauzeli udoban položaj na leđima najmanje 10 minuta, nakon čega je izvršeno merenje krvnog pritiska i srčane frekvencije. Korišćen je ultrazvučni aparat Agilent Image Point HX opremeljen sondom za vaskularni ultrazvuk frekvencije 7,5 MHz, a u istraživanju je vršena 2D i kolor dopler akvizicija snimaka, uz kontinuirani EKG monitoring. Merenja su obavljena na ispruženoj desnoj ruci koja je bila oslonjena na čvrstu podlogu. Nakon akvizicije zadovoljavajućeg uzdužnog preseka arterije sa jasnom registracijom intimalnih površina prednjeg i zadnjeg zida arterije, pomoću markera na koži obeležena je visina položaja sonde od antekubitalne fose i u daljem toku pozicija sonde nije menjana. Prvo je obavljeno snimanje odabranog uzdužnog preseka arterije u bazalnim uslovima i memorisanje snimka na VHS traku. Hiperemijski stimulus izazvan je postavljanjem poviske sfingomanometra na podlakticu i naduvavanjem manžetne do vrednosti pritiska najmanje 50 mmHg iznad sistolnog pritiska ispitivane osobe, a trajanje okluzije bilo je 5 minuta. Trideset sekundi pre kraja okluzije započeto je snimanje odabranog segmenta arterije sa memorisanjem snimka na VHS traku. Snimanje je kontinuirano trajalo do 4. minuta (240 s) od naglog popuštanja poviske. Sva merenja prečnika brahijalne arterije izvršena su sa snimaka na VHS traci primenom digitalnih kalipera, sinhrono sa R-zupcem na EKG-u, kako bi odgovarala kraju dijastole. Merenje je obavljeno od tačke spoja lumena i intime prednjeg zida, do tačke spoja lumena i intime zadnjeg zida arterije. Za svako merenje, vrednost poprečnog prečnika arterije izračunata je kao srednja vrednost tri merenja dijametara sa različitih mesta duž istog uzdužnog preseka odabranog segmenta arterije. Kod svakog ispitanika određeni su prečnici: **Dbaz** koji odgovara bazalnom prečniku brahijalne arterije, kao i **D60** koji odgovaraja prečniku brahijalne arterije 60 sekundi nakon popuštanja poviske.

Vrednost **FMD** (*eng. flow mediated vasodilatation*) određena je prema formuli:

$$\text{FMD} = \frac{(\text{D60} - \text{Dbaz})}{\text{Dbaz}} \times 100 \text{ (izraženo u procentima).}$$

Za normalne referentne vrednosti za FMD uzimane su vrednosti $\geq 5\%$.

b) merenjem nivoa sledećih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela: ADMA (endogeni inhibitor NO sintetaze), hsCRP (marker inflamacije), ENDOTELIN- 1 (endotelni vazokonstriktor), homocistein (marker KBS), 8-ISOPROSTAN (marker oksidativnog stresa).

U istraživanju se koristio i strukturisani upitnik koji je sadržao podatke o socio-demografskim karakteristikama ispitanika (uzrast, zanimanje, školska sprema, mesto stanovanja), kao i o prisustvu faktora rizika za nastanak KBS: pušački status (trenutni i bivši), pozitivna porodična anamneza, vrednosti indeksa telesne mase, fizička aktivnost.

U cilju procene vaskularne starosti ispitanika korošćene su SCORE tablice koje daju brojčane vrednosti ovog parametra za odgovarajuće kombinacije hronološkog uzrasta: pola, pušačkog statusa, ukupnog nivoa holesterola i sistolnog krvnog pritiska. U cilju procene vaskularne starosti korišćene su SCORE tablice za visoko-rizične zemlje kada je u pitanju rizik za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja.

3.4. Statistička analiza

Statistička analiza podataka, u prvom redu, obuhvatila je metode deskriptivne statistike. Normalnost raspodele podataka procenjivana je na osnovu Kolomogorov-Smirnov testa. Prilikom deskriptivnog prikazivanja rezultata rada podaci su pedstavljeni kao aritmetičke sredine sa odgovarajućom standardnom devijacijom, za kontinuirane varijable, i absolutnim brojevima sa odgovarajućim procentima, za kategorijalne varijable. Značajnost razlike ispitivanih parametara sa normalnom raspodelom u studijskim podgrupama procenjivana je korišćenjem testa ANOVA sa Tukey's test u post hoc analizi, ukoliko su rezultati ukazivali na statističku značajnost. kada su u pitanju neparametrisjki podaci, značajnost razlike u studijskim podgrupama procenjivana je na osnovu Kruskal-Wallis i Mann-Whitney U. P vrednost manja od 0,05 je označavala nivo statističke značajnosti. Prediktivna vrednost ED ispitivanih biohemijskih parametara oštećenja endotela na nastanak KBS biće ispitivana univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom. U analizi će se vršiti kontrola na druge poznate faktore rizika za nastanak ovog oboljenja (uzrast, gojaznost, pušački staus, pozitivna porodična anamneze, fizička aktivnost). Određivanje graničnih vrednosti ispitivanih biohemijskih markera koji daju najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti u cilju otkrivanja ranog (**reverzibilnog**) oštećenja endotela ispitivaće se ROC (*engl. receiver operating characteristic curve*) analizom. U cilju procene prediktivne

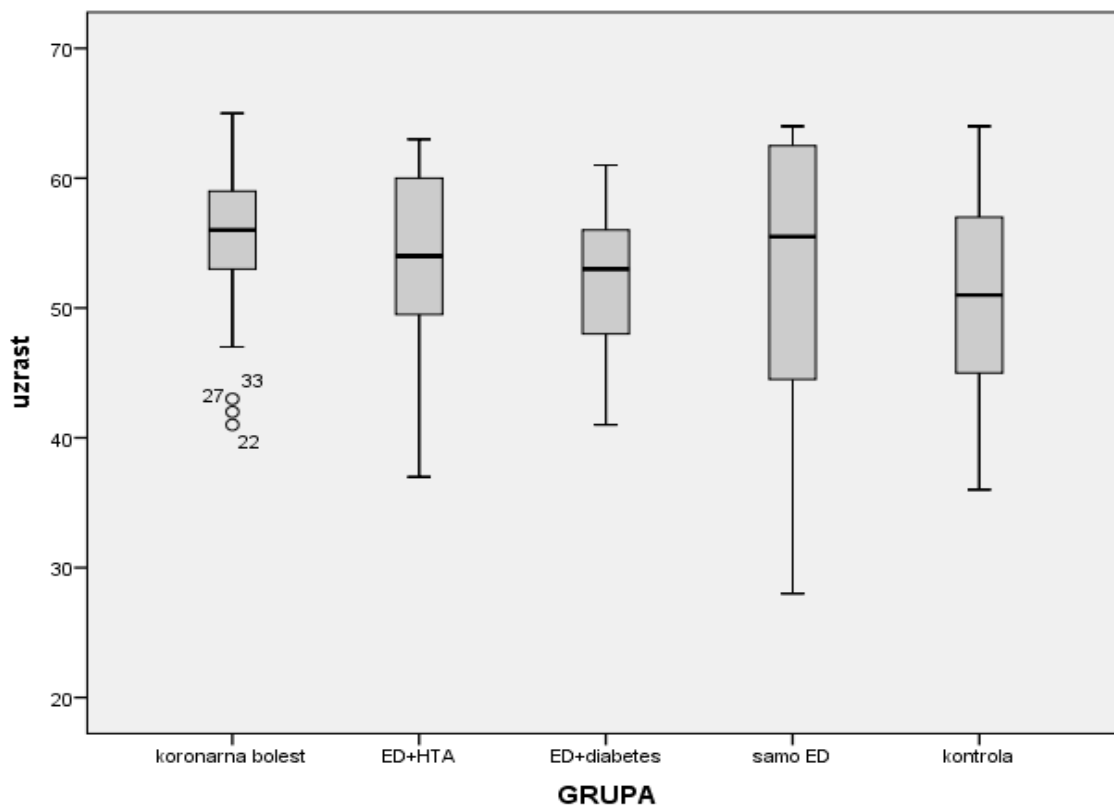
vrednosti prisustva erektilne disfunkcije u proceni diskrepance hronološke i vaskularne starosti sprovedena je hijerarhijska regresiona analiza sa razlikom u hronološkom uzrastu i procenjenom vaskularnom starošću ispitanika kao zavisnom varijablom. Zavisne varijable podeljene su u 5 blokova. Prvi blok su sačinjavale socijalno-demografske varijable ispitanika: mesto stanovanja, bračni status i obrazovanje. Drugi blok se sastojao iz porodične anamneze o kardiovaskularnim bolestima. Treći blok su sačinjavali tzv “modifikujući faktori” za nastanak kardivaskularnih oboljenja: fizička aktivnost, diabetes mellitus tip 2, BMI. Četvrti blok je sačinjavala vrednost testosterona. Poslednji blok se odnosio na prisustvo erektilne disfunkcije. Ovakva konstrukcija regresionog modela omogućava da se, nakon kontrole svih poznatih konfauding faktora, uoči potencijalna nezavisna prognostička vrednost prisustva erektilne disfunkcije u proceni diskrepance hronološke i vaskularne starosti ispitanika.

4. REZULTATI

U vremenskom periodu od januara 2014. do januara 2015. godine, primenom kriterijuma za uključivanje i isključivanje iz istraživanja, a poštujući principe primenjenog regresionog modela za dovoljnu veličinu uzorka koja će dati validne rezultate selektovano je ukupno 205 ispitanika. Distribucija ispitanika po studijskim grupama bila je sledeća:

- Grupa 1 - ispitanici sa KBS (N=42)
- Grupa 2 - ispitanici sa ED i hipertenzijom (N=40)
- Grupa 3 - ispitanici sa ED i DM tipa 2 (N=41)
- Grupa 4 - ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2) (N=41)
- Grupa 5 - kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS. (N=41)

Grafikon 1. Distribucija prosečnog uzrasta ispitanika u studijskim grupama



Prema podacima prikazanim na Grafikonu 1 uočava se da su prosečne vrednosti uzrasta ispitanika u posmatranim grupama bile su sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $55,4 \pm 5,9$ godina (minimum 41, a maksimum 65 godina)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $53,8 \pm 6,2$ godina (minimum 37, a maksimum 63 godine)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $52,3 \pm 5,8$ godina (minimum 41, a maksimum 62 godine)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $52,3 \pm 9,8$ godina (minimum 32, a maksimum 64 godine)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $51,3 \pm 7,7$ godina (minimum 36, a maksimum 64 godine)

Imajući u vidu da je uzrast važan konfaunding faktor kada su u pitanju ispitivani ishodi, u ovom istraživanju je sprovedeno grupno mečovanje u odnosu na ovu varijablu pa nije ni ispitivana značajnost razlike u prosečnom uzrastu među studjskim grupama.

Na Tabeli 1 prikazana je distribucija učestalosti i značajnost razlike socijalno-demografskih karakteristika ispitanika u ispitivanim grupama.

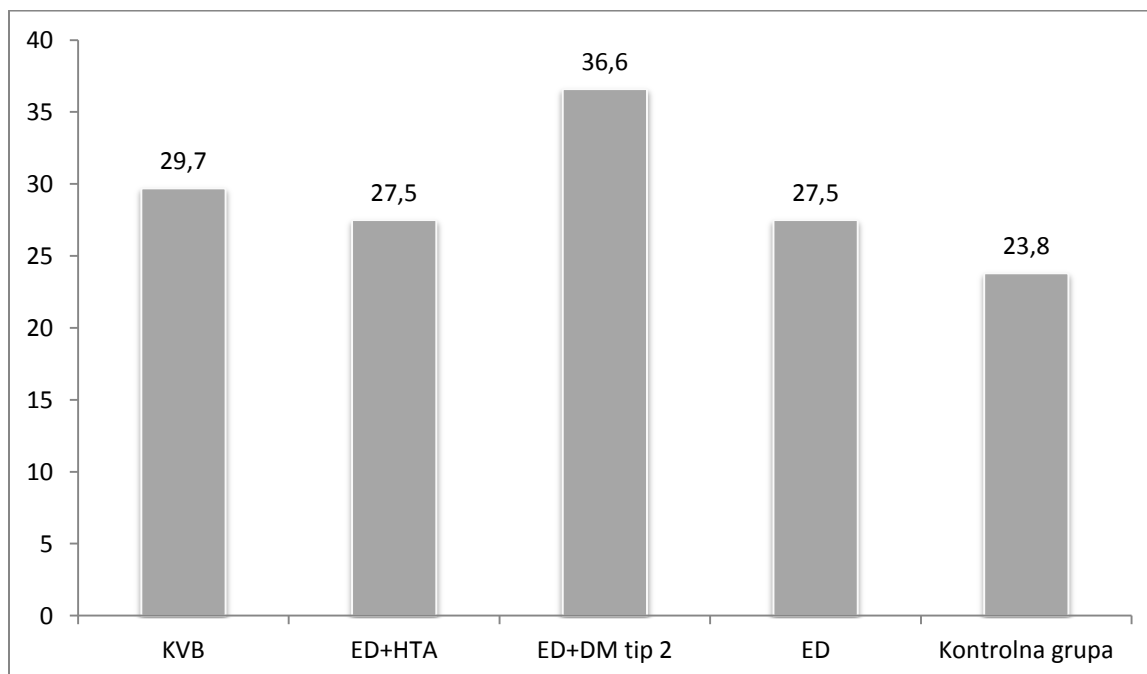
Tabela 1. Distribucija učestalosti i značajnost razlike socijalno-demografskih karakteristika ispitanika u ispitivanim grupama

| Varijable | Studijske grupe | | | | | p |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| | KVB | ED+hipertenzija | ED+DM tip 2 | ED | Kontrole | |
| Mesto stanovanja | | | | | | |
| - selo | 14 (33,3%) | 3 (7,5%) | 9 (22,0%) | 11 (27,5%) | 8 (19,0%) | 0,063 |
| - grad | 28 (66,7%) | 37 (92,5%) | 32 (78,0%) | 29 (72,5%) | 34 (81,0%) | |
| Bračno stanje | | | | | | |
| - oženjen | 28 (66,7%) | 27 (67,5%) | 26 (63,4%) | 29 (72,5%) | 37 (88,1%) | 0,058 |
| - neoženjen | 0 (0%) | 9 (22,5) | 5 (12,2%) | 6 (15,0%) | 2 (4,8%) | |
| - razveden | 9 (21,4%) | 1 (2,5%) | 5 (12,2%) | 5 (12,5%) | 3 (7,1%) | |
| - udovac | 5 (11,9%) | 3 (7,5%) | 5 (12,2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Obrazovanje | | | | | | |
| - bez škole | 1 (2,4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2,5%) | 0 (0%) | 0,032 |
| - osnovna škola | 0 (0%) | 4 (10,0%) | 0 (0%) | 1 (2,5%) | 0 (0%) | |
| - srednja škola | 35 (83,3%) | 22 (55,0%) | 27 (65,9%) | 25 (62,5%) | 22 (52,4%) | |
| - viša/visoka škola | 6 (14,3%) | 14 (35,0%) | 14 (34,1%) | 13 (32,5%) | 20 (47,6 %) | |
| Zaposlenost | | | | | | |
| - zaposlen | 8 (19,0%) | 17 (42,5%) | 31 (75,6%) | 21 (52,5%) | 33 (78,6%) | <0,001 |
| - nezaposlen | 3 (7,1%) | 10 (25,0%) | 4 (9,8%) | 5 (12,5%) | 5 (11,9%) | |
| - penzioner | 31 (73,8%) | 13 (32,5%) | 6 (14,6%) | 14 (35,0%) | 4 (9,5%) | |

Na osnovu podataka prikazanih na Tabeli 1 ispitivane studijske grupe se nisu značajno razlikovale u pogledu distribucije učestalosti u odnosu na mesto stanovanja i bračnog stanja. Međutim, analiza raspodele ispitanika u odnosu na stepen obrazovanja pokazala je da su pripadnici kontrolne grupe statistički visoko značajno više imali višu/visoku školu u odnosu na ispitanike u drugim studijskim grupama. Takođe, analiza zaposlenosti ispitanika pokazala je da je u grupi sa KVB bilo statistički visoko značajno više penzionera u odnosu na druge ispitivane podgrupe.

U studiji je ispitivana i učestalost najznačajnijih faktora rizika za nastanak KVB: pušenje, nasleđe, fizička aktivnost, telesna težina, lipidni status.

Grafikon 2. Učestalost trenutnog pušenja u studijskim grupama



U posmatranim grupama ispitanika najveća učestalost trenutnog pušenja registrovana je u grupi sa ED i DM tip 2. Ipak razlika među grupama nije bila statistički značajna ($\chi^2=2,487$; $p=0,647$).

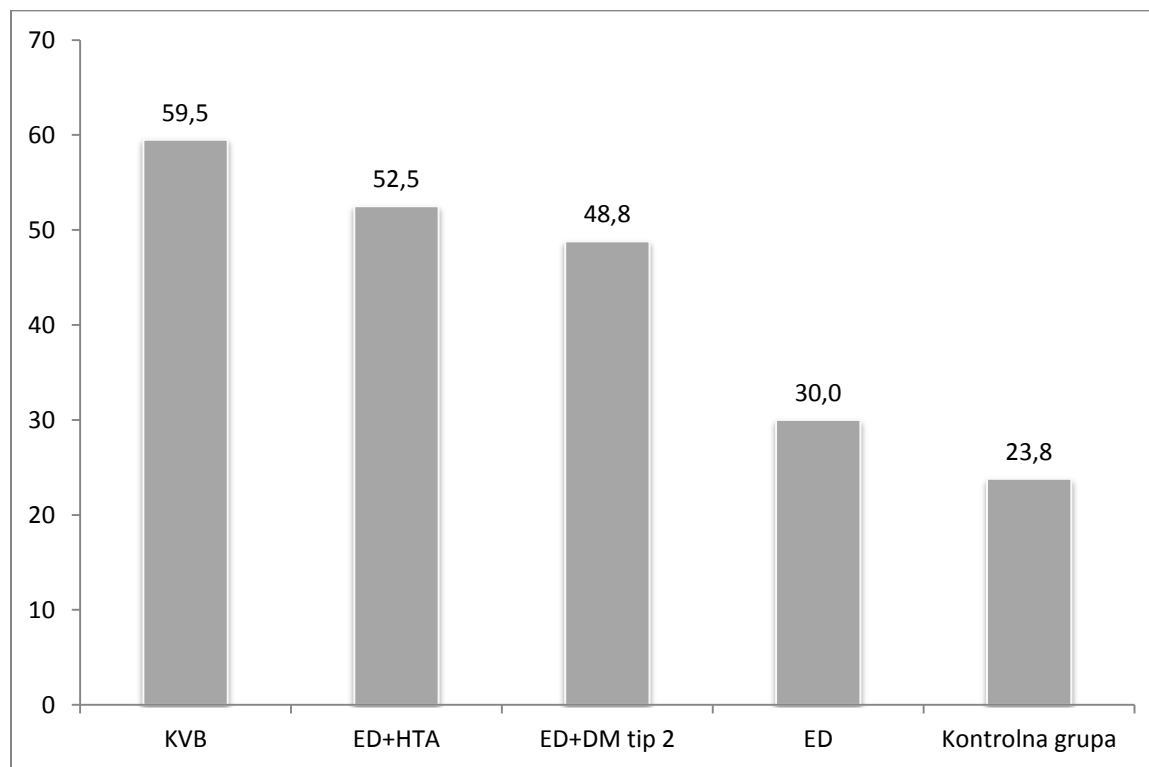
Na Tabeli 2 prikazana je distribucija pušačkog statusa u odnosu na to da li je ispitanik bilo kada u toku života redovno konzumirao cigarete.

Tabela 2. Distribucija pušačkog statusa u ispitivanim grupama.

| Studijske grupe | Pušački status | | | Ukupno N (%) |
|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|
| | Pušač N (%) | Nepušač N (%) | Bivši pušač N (%) | |
| KVB | 11 29,7% | 6 14,3% | 25 59,5% | 42 100,0% |
| ED+HTA | 11 27,5% | 23 57,5% | 6 15,0% | 40 100,0% |
| ED+diabetes | 15 36,6% | 5 12,2% | 21 51,2% | 41 100,0% |
| samo ED | 11 27,5% | 18 45,0% | 11 27,5% | 40 100,0% |
| kontrola | 10 23,8% | 17 40,5% | 15 35,7% | 42 100,0% |
| Ukupno | 67 32,7% | 62 30,2% | 69 33,7% | 74 36,1% |

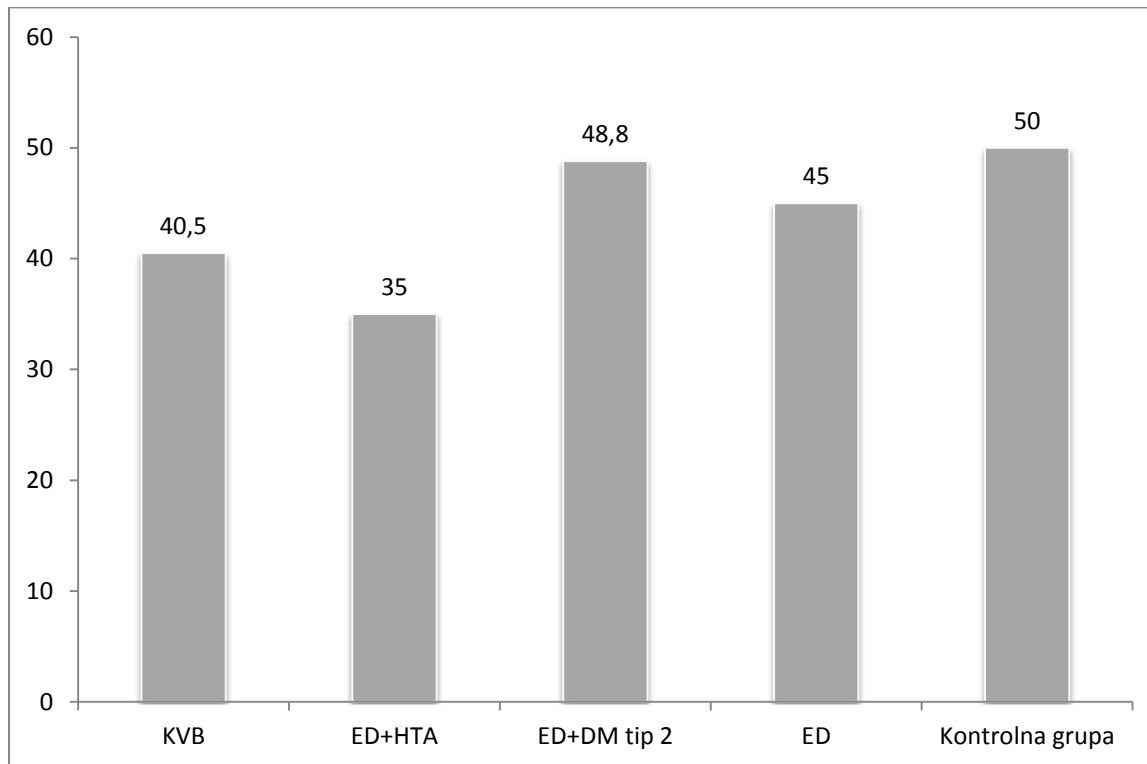
Ukoliko se procenjuje učestalost bivših pušača uočava se statistički značajna razlika među grupama ($\chi^2=16,587$; $p=0,002$), sa značajnom proporcijom bivših pušača u grupama sa KVB i ED+DM tip 2.

Grafikon 3. Učestalost pozitivne porodične anamneze za KVB u studijskim grupama



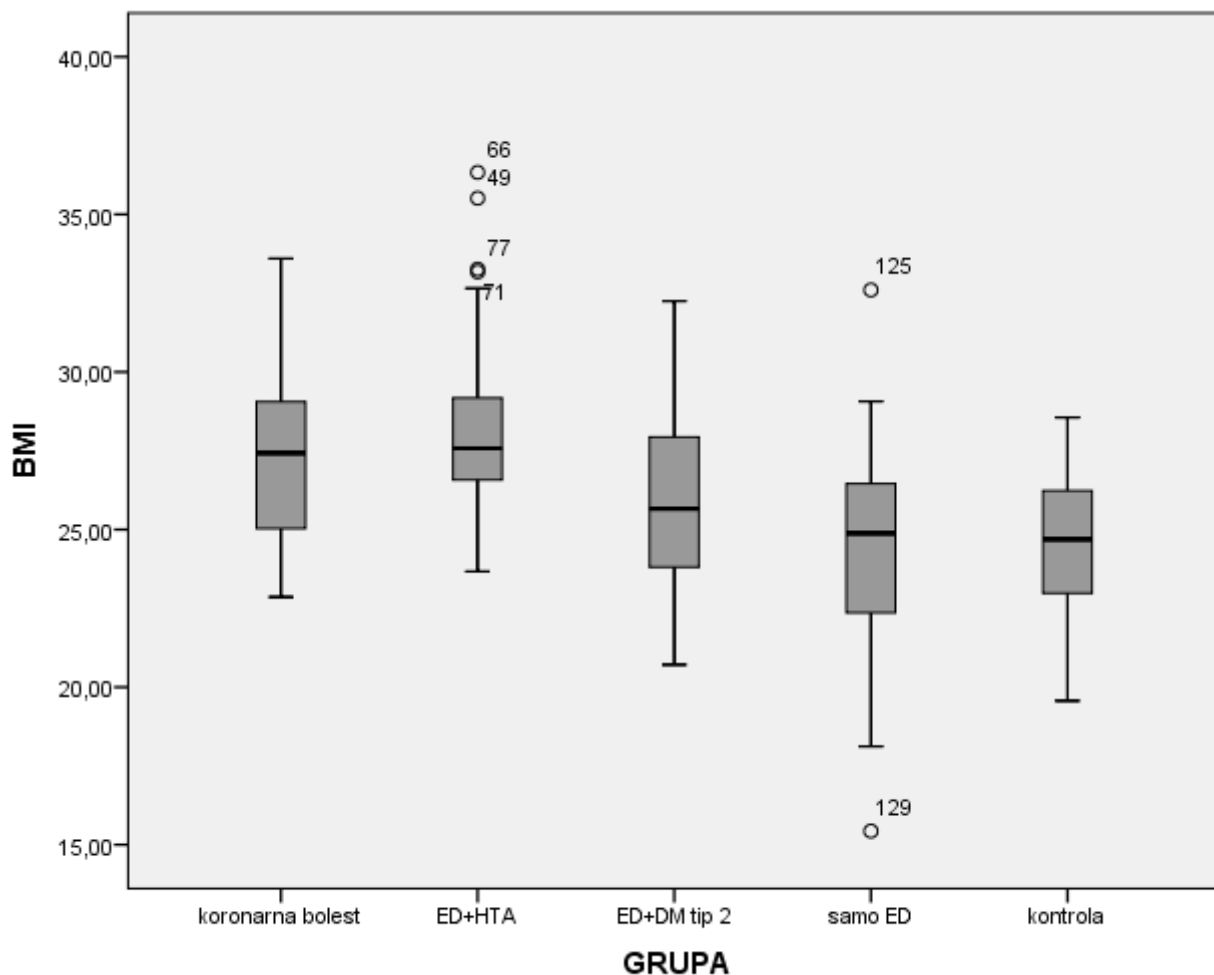
Postoji statistički visoko značajna razlika među grupama u odnosu na učestalost pozitivne porodične anamneze za KVB ($\chi^2=14,263$; $p=0,007$). Najveća učestalost genetske predispozicije registrovana je u grupi sa KVB, a najmanja u kontrolnoj grupi.

Grafikon 4. Učestalost fizičke aktivnosti u studijskim grupama



Ispitivanje značajnosti razlike u raspodeli ispitanika u odnosu na fizičku aktivnost nije registrovana statistički značajna razlika među ispitivanim studijskim grupama ($\chi^2=2,537$; $p=0,638$). Najveća učestalost fizičke aktivnosti zabeležena je u kontrolnoj grupi, a najniža u grupi ED+HTA.

Grafikon 5. Distribucija prosečnog indeksa telesne mase ispitanika u studijskim grupama



Najviše vrednosti indeksa telesne mase zabeležene su grupi sa ED i hipertenzijom, a najniža vrednost registrovana je u kontrolnoj grupi.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 5 uočava se da su prosečne vrednosti indeksa telesne mase u posmatranim grupama bile sledeće:

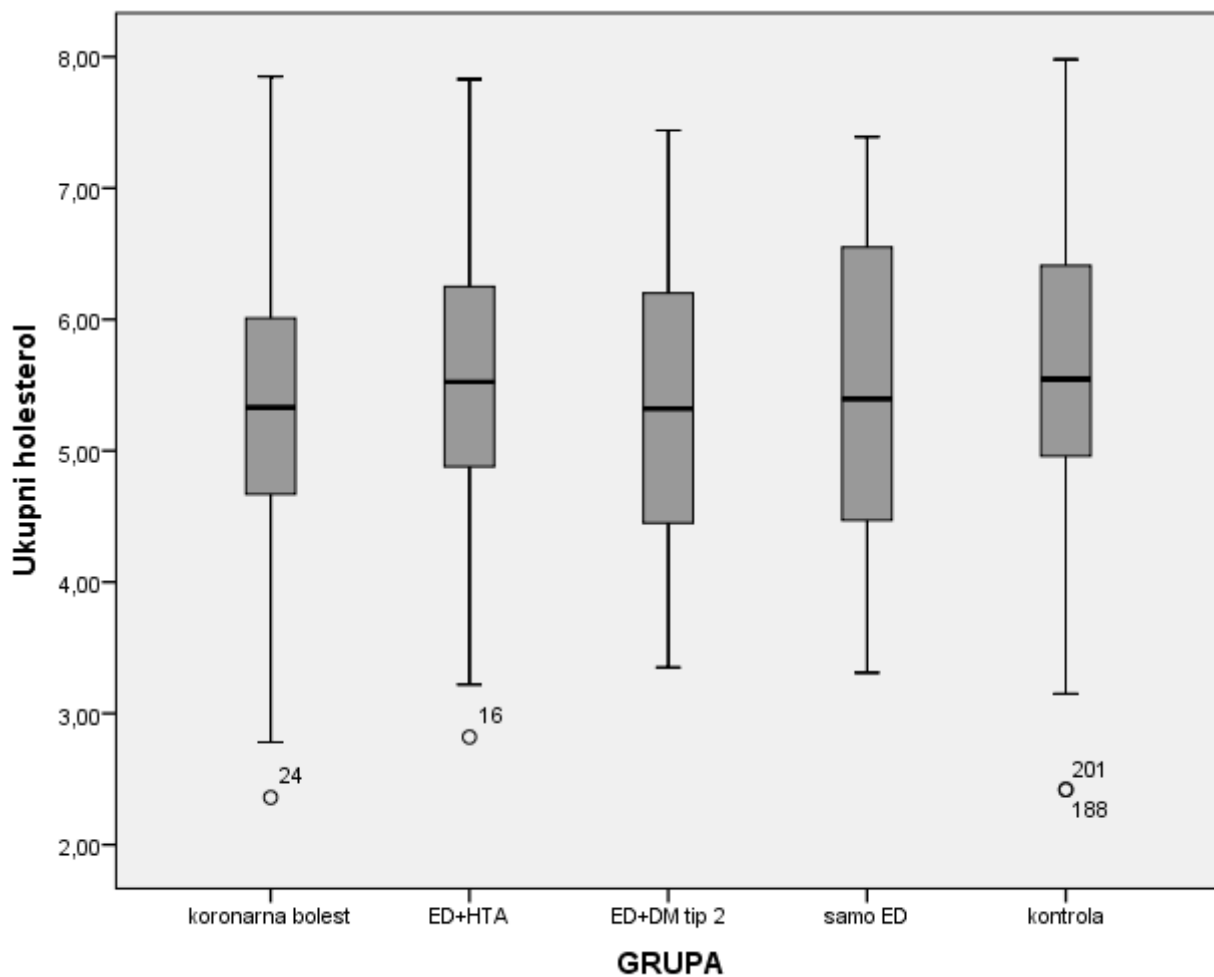
- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $27,0 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ (minimum 22,8, a maksimum 33,6)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $28,3 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ (minimum 23,7, a maksimum 36,3)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $25,9 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ (minimum 25,0, a maksimum 26,9)

- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $24,6 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ (minimum 23,7, a maksimum 25,6)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $24,6 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ (minimum 23,9, a maksimum 25,3)

Među ispitivanim grupama postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa telesne mase ($F=13,546$; $p<0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću imaju statistički visoko značajno viši indeks telesne mase u odnosu na ispitanike sa ED ($p=0,001$) i kontrolnu grupu ($p=0,001$).
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom imaju statistički visoko značajno viši indeks telesne mase u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2 ($p=0,001$), ED ($<0,001$) i kontrolnu grupu ($p<0,001$).

Grafikon 6. Distribucija prosečne vrednosti ukupnog holesterola ispitanika u studijskim grupama



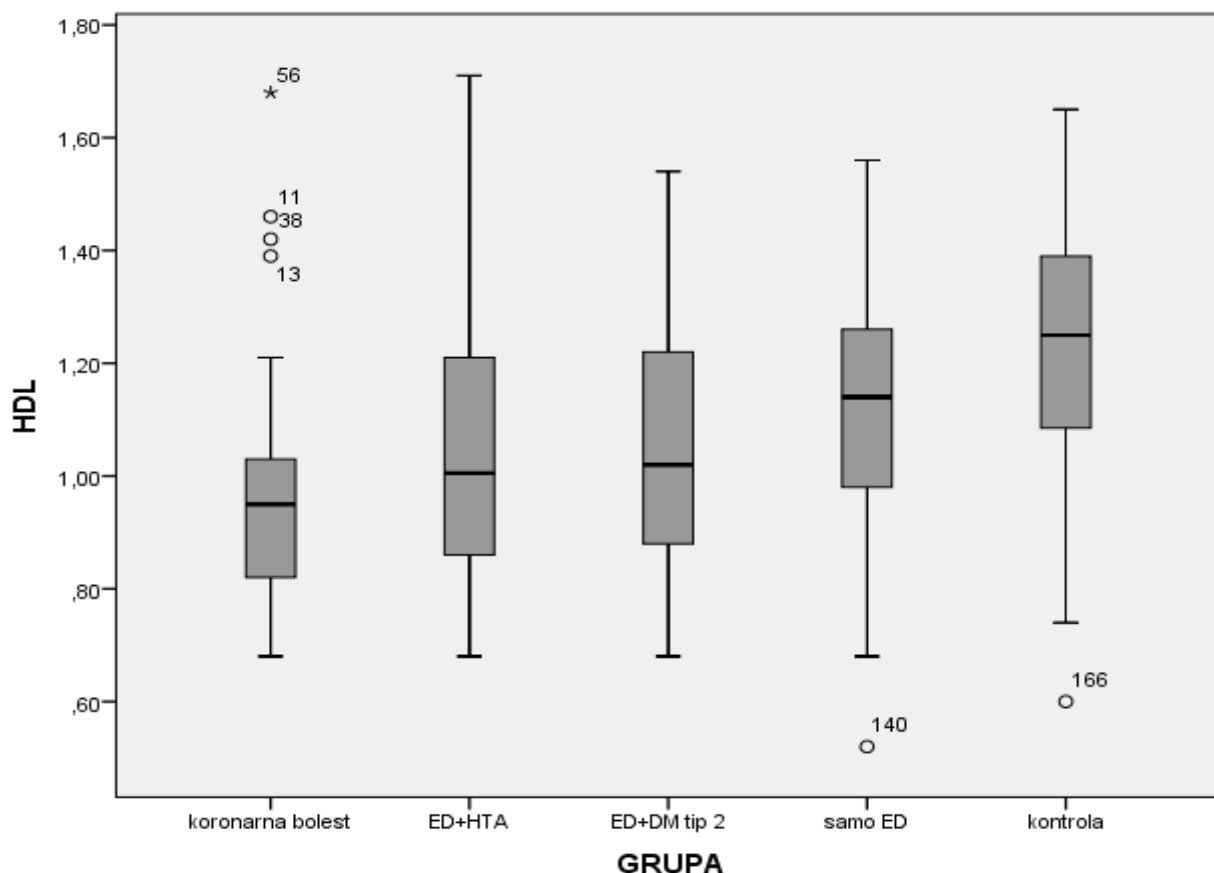
Najviše vrednosti ukupnog holesterola zabeležene su grupi sa ED i hipertenzijom i kontrolnoj grupi, a najniža vrednost registrovana je u ED I DM tip 2.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 6 uočava se da su prosečne vrednosti ukupnog holesterola u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $5,4 \pm 1,2$ (minimum 2,4, a maksimum 7,8)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $5,6 \pm 1,1$ (minimum 2,9, a maksimum 7,8)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $5,3 \pm 1,1$ (minimum 3,4, a maksimum 7,4)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $5,4 \pm 1,3$ (minimum 3,3, a maksimum 7,4)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $5,6 \pm 1,3$ (minimum 2,4, a maksimum 8,0)

Među ispitivanim grupama nije zabeležena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog holesterola ($F=0,426$; $p=0,790$).

Grafikon 7. Distribucija prosečne vrednosti HDL holesterola ispitanika u studijskim grupama



Najviše vrednosti HDL zabeležene su grupi sa ED i kontrolnoj grupi, a najniža vrednost registrovana je grupi sa KVB.

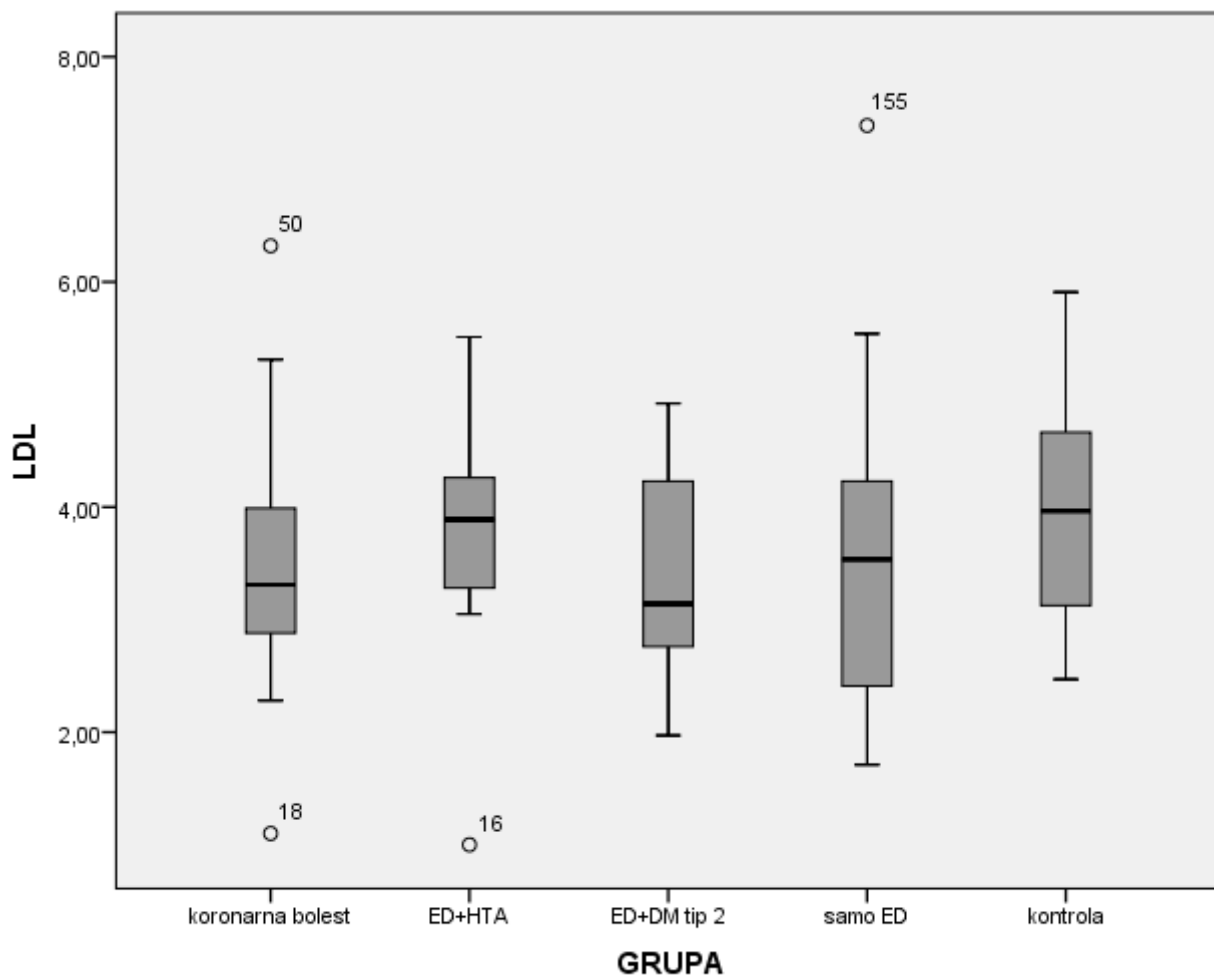
Prema podacima prikazanim na Grafikonu 7 uočava se da su prosečne vrednosti HDL u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $1,0 \pm 0,2$ (minimum 0,7, a maksimum 1,7)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $1,1 \pm 0,2$ (minimum 0,7, a maksimum 1,7)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $1,1 \pm 0,2$ (minimum 0,7, a maksimum 1,5)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $1,1 \pm 0,2$ (minimum 0,5, a maksimum 1,6)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $1,2 \pm 0,3$ (minimum 0,5, a maksimum 1,7)

Među ispitivanim grupama postoji statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa HDL ($F=5,894$; $p<0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću imaju statistički visoko značajno niži HDL u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$).
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom imaju statistički značajno niži HDL u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p=0,028$).
- Ispitanici sa ED i DM tip 2 imaju statistički značajno niži HDL u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p=0,022$).

Grafikon 8. Distribucija prosečne vrednosti LDL holesterola ispitanika u studijskim grupama



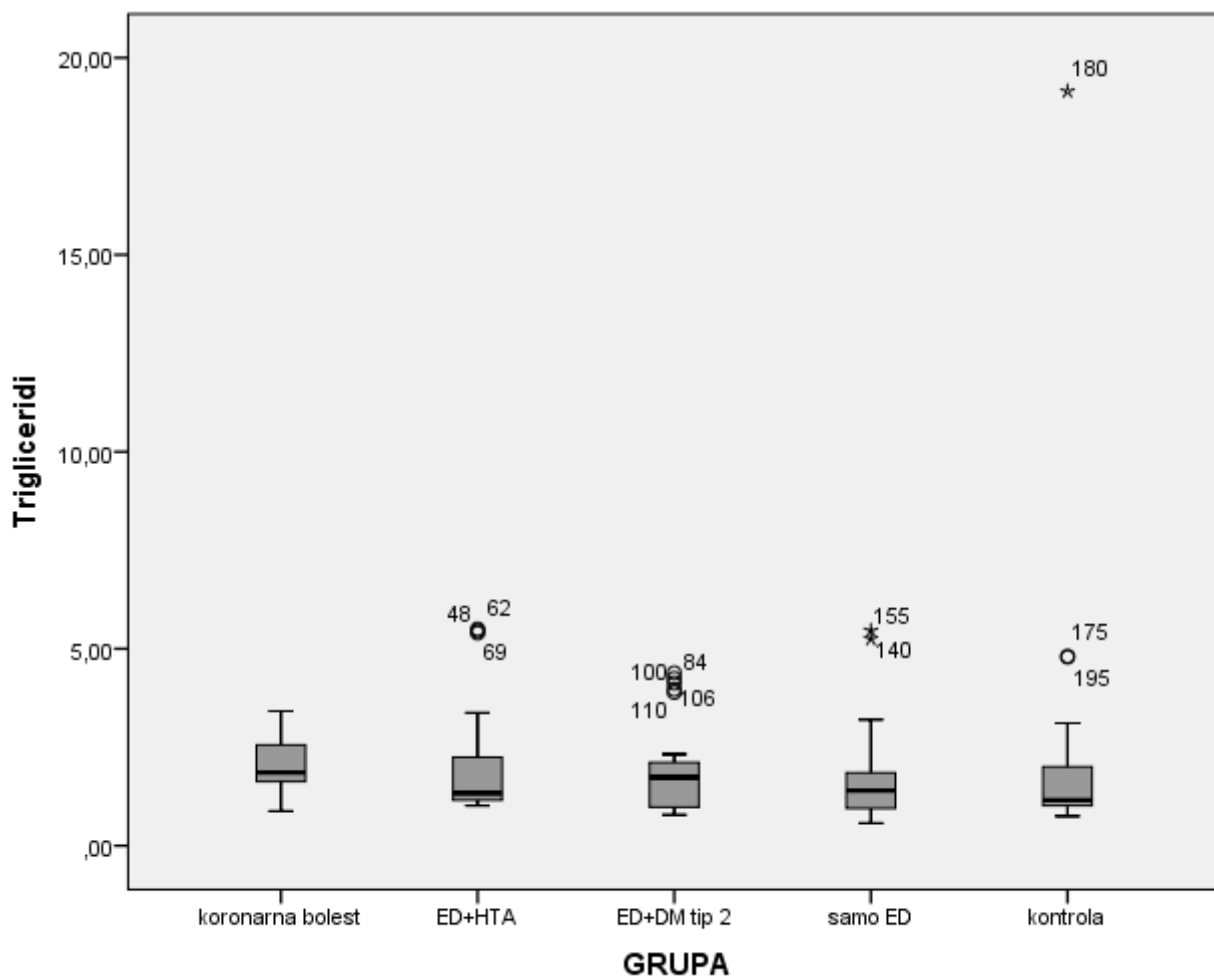
Najviše vrednosti LDL zabeležene su grupi sa ED i hipertenzijom i kontrolnoj grupi, a najniža vrednost registrovana je grupi sa ED i DM tip 2.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 8 uočava se da su prosečne vrednosti LDL u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $3,5 \pm 1,0$ (minimum 1,1, a maksimum 6,3)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $3,8 \pm 0,8$ (minimum 1,0, a maksimum 5,5)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $3,4 \pm 0,9$ (minimum 2,0, a maksimum 4,9)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $3,6 \pm 1,3$ (minimum 1,7, a maksimum 7,4)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $4,0 \pm 0,9$ (minimum 2,5, a maksimum 5,9)

Među ispitivanim grupama nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa LDL ($F=2,148$; $p=0,080$).

Grafikon 9. Distribucija prosečne vrednosti triglicerida ispitanika u studijskim grupama



Najviše vrednosti triglicerida zabeležene su u grupi sa koronanom bolešću, a najniža vrednost registrovana je u kontrolnoj grupi.

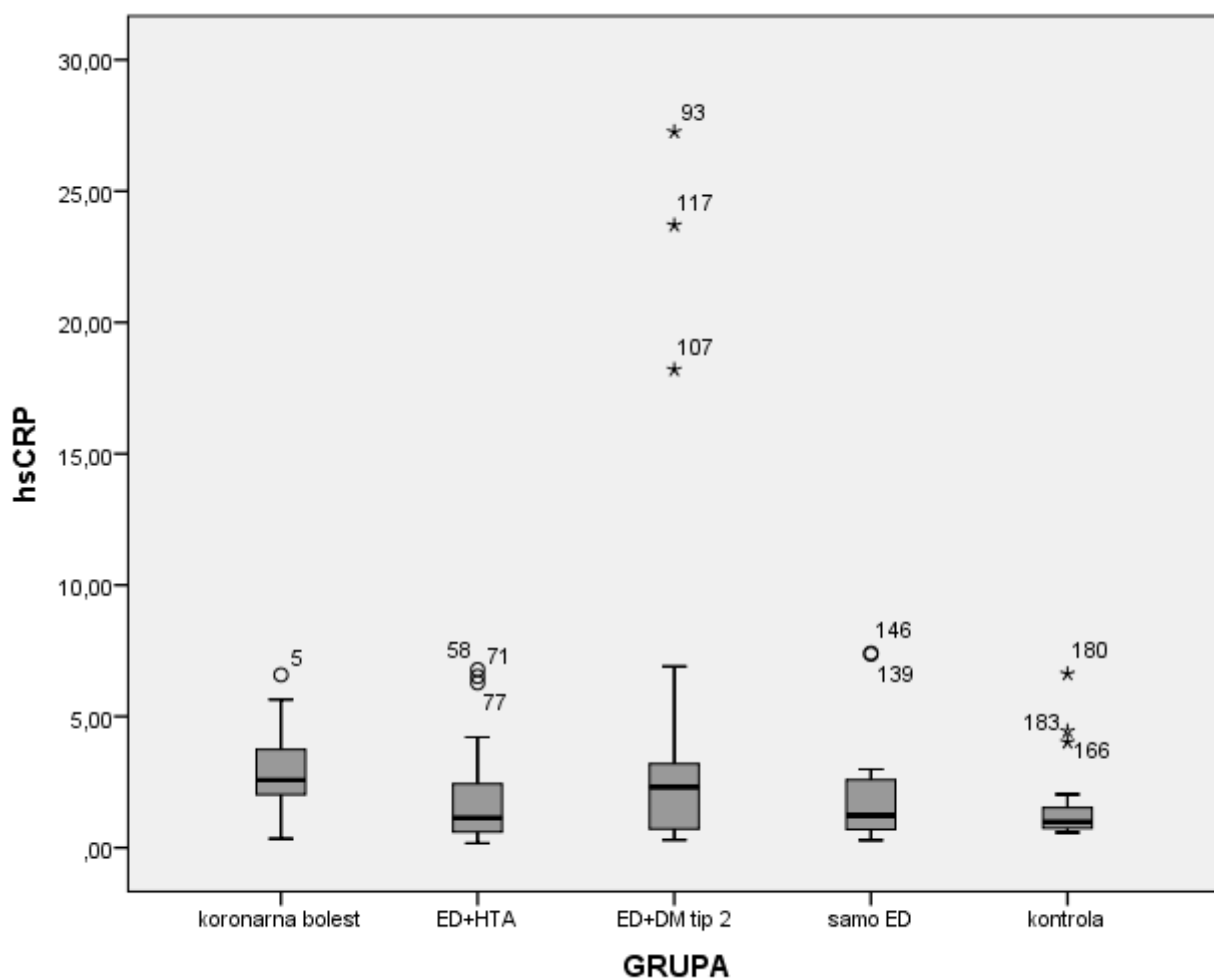
Prema podacima prikazanim na Grafikonu 9 uočava se da su prosečne vrednosti triglicerida u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $2,0 \pm 0,6$ (minimum 0,9, a maksimum 3,4)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $1,9 \pm 1,2$ (minimum 1,0, a maksimum 5,5)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $1,8 \pm 1,0$ (minimum 0,8, a maksimum 4,4)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $1,7 \pm 1,1$ (minimum 0,6, a maksimum 5,5)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $2,0 \pm 2,9$ (minimum 0,8, a maksimum 19,1)

Među ispitivanim grupama nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa triglicerida ($F=0,172$; $p=0,953$).

Jedan od ciljeva istraživanja bio je i procenjivanje stepena oštećenja endotela na osnovu merenja nivoa sledećih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela: ADMA (endogeni inhibitor NO sintetaze), hsCRP (marker inflamacije), ENDOTELIN- 1 (endotelni vazokonstriktor), homocistein (marker KBS), 8-ISOPROSTAN (marker oksidativnog stresa). Na narednim grafikonima prikazane su vrednosti ovih biomarkera u ispitivanim studijskim grupama.

Grafikon 10. Distribucija prosečne vrednosti hsCRP ispitanika u studijskim grupama



Najviše vrednosti hsCRP zabeležene su grupi sa ED i DM tip 2, a najniža vrednost registrovana je u kontrolnoj grupi.

4.1. Distribucija prosečne vrednosti hsCRP

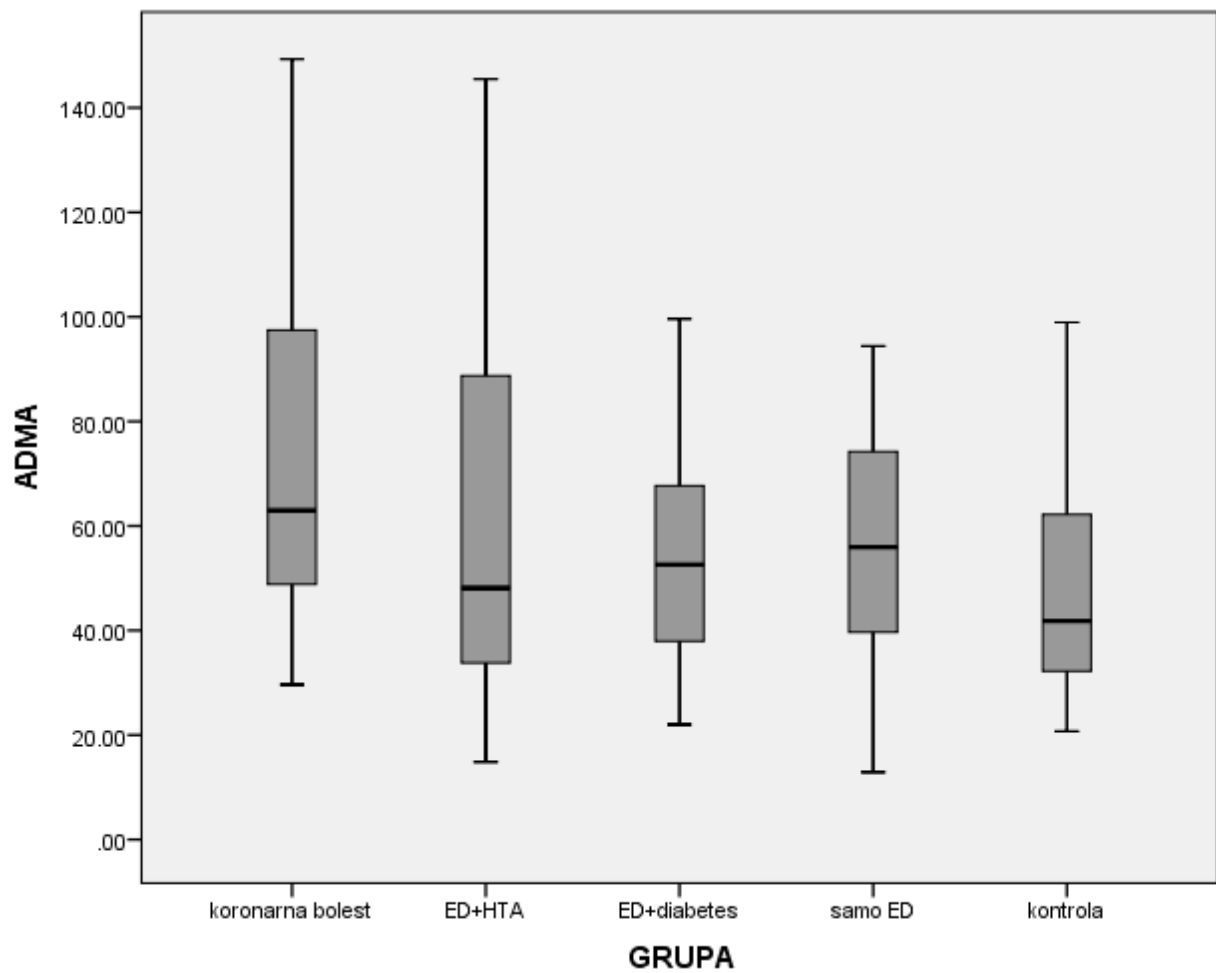
Prema podacima prikazanim na Grafikonu 10 uočava se da su prosečne vrednosti hsCRP u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $2,8 \pm 1,4$ mg/L (minimum 0,3, a maksimum 6,6)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $1,8 \pm 1,7$ mg/L (minimum 0,2, a maksimum 6,8)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $3,8 \pm 6,1$ mg/L (minimum 0,3, a maksimum 27,3)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $1,8 \pm 1,7$ mg/L (minimum 0,3, a maksimum 7,4)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $1,4 \pm 1,2$ mg/L (minimum 0,6, a maksimum 6,6)

Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa hsCRP ($F=3,924$; $p=0,004$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa ED i DM tip 2 imaju statistički značajno viši hsCRP u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p=0,005$).

Grafikon 11. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera ADMA u studijskim grupama



Najviše vrednosti ADMA zabeležene su grupi sa koronarnom bolešću, a najniže vrednosti registrovane su u kontrolnoj grupi.

4.2. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera ADMA

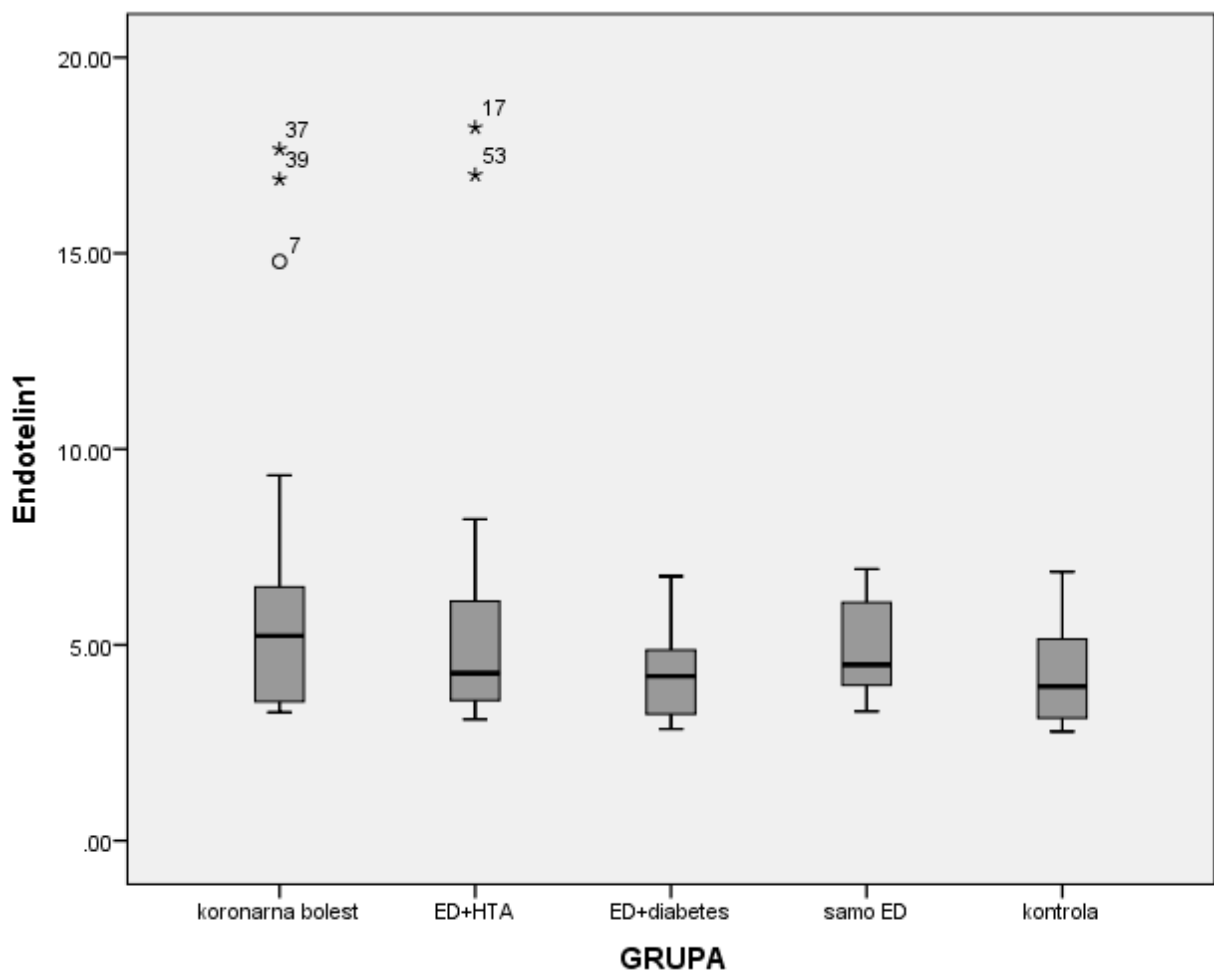
Prema podacima prikazanim na Grafikonu 11 uočava se da su prosečne vrednosti biomarkera ADMA u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $71,7 \pm 30,0$ ng/mL (minimum 29,6, a maksimum 149,3)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $59,1 \pm 31,1$ ng/mL (minimum 14,8, a maksimum 145,5)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $53,9 \pm 19,4$ ng/mL (minimum 22,0, a maksimum 99,6)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $55,3 \pm 21,2$ ng/mL (minimum 12,9, a maksimum 94,4)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $50,4 \pm 26,1$ ng/mL (minimum 20,7, a maksimum 98,9)

Među ispitivanim grupama je uočena statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa biomarkera ADMA ($F=4,184$; $p=0,003$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću imaju statistički visoko značajno više vrednosti biomarkera ADMA u odnosu na ispitanike sa ED +DM tip 2 ($p=0,021$), ED ($p=0,047$) i kontrolnu grupu ($p=0,002$).

Grafikon 12. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera Endotelin 1 u studijskim grupama



Najviše vrednosti Endotelina 1 zabeležene su grupi sa koronarnom bolešću, a najniže vrednosti registrovane su u kontrolnoj grupi. .

4.3. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera Endotelin 1

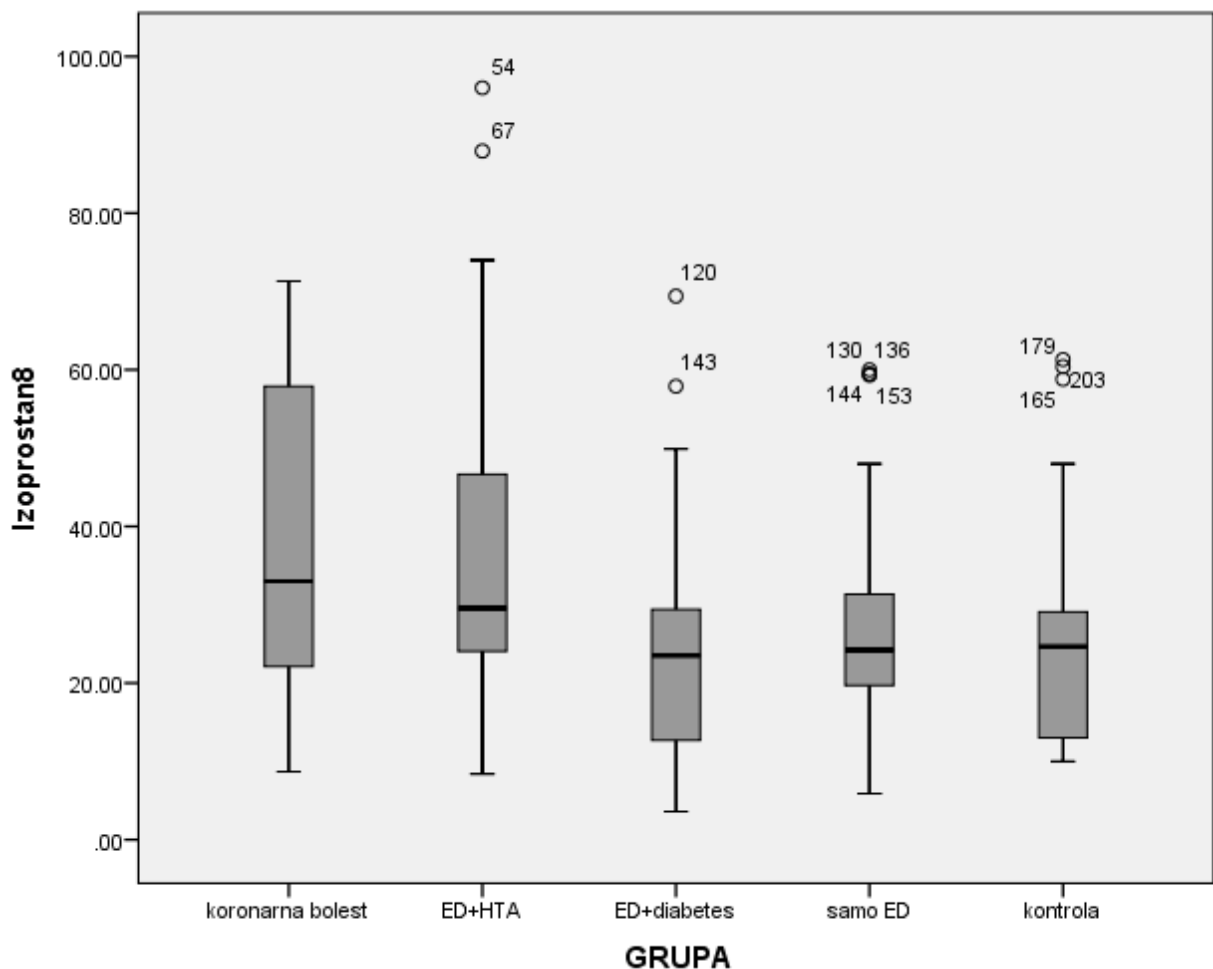
Prema podacima prikazanim na Grafikonu 12 uočava se da su prosečne vrednosti biomarkera Endotelin 1 u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $5,9 \pm 3,4$ pg/mL (minimum 3,3, a maksimum 17,7)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $5,4 \pm 3,1$ pg/mL (minimum 3,1, a maksimum 18,2)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $4,3 \pm 1,1$ pg/mL (minimum 2,8, a maksimum 6,7)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $4,8 \pm 1,0$ pg/mL (minimum 3,3, a maksimum 6,9)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $4,1 \pm 1,0$ pg/mL (minimum 2,8, a maksimum 6,9)

Među ispitivanim grupama je uočena statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa biomarkera Endotelin 1 ($F=4,810$; $p=0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću imaju statistički značajno više vrednosti biomarkera Endotelin 1 u odnosu na ispitanike sa ED +DM tip 2 ($p=0,011$), i kontrolnu grupu ($p=0,003$).

Grafikon 13. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera Izoprostan 8 u studijskim grupama



4.4. Distribucija prosečne vrednosti biomarkera Izoprostan 8

Najviše vrednosti Izoprostana 8 zabeležene su grupi sa koronarnom bolešću, a najniže vrednosti registrovane su u grupi sa sa ED i DM tip 2.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 13 uočava se da su prosečne vrednosti biomarkera Izoprostana 8 u posmatranim grupama bile sledeće:

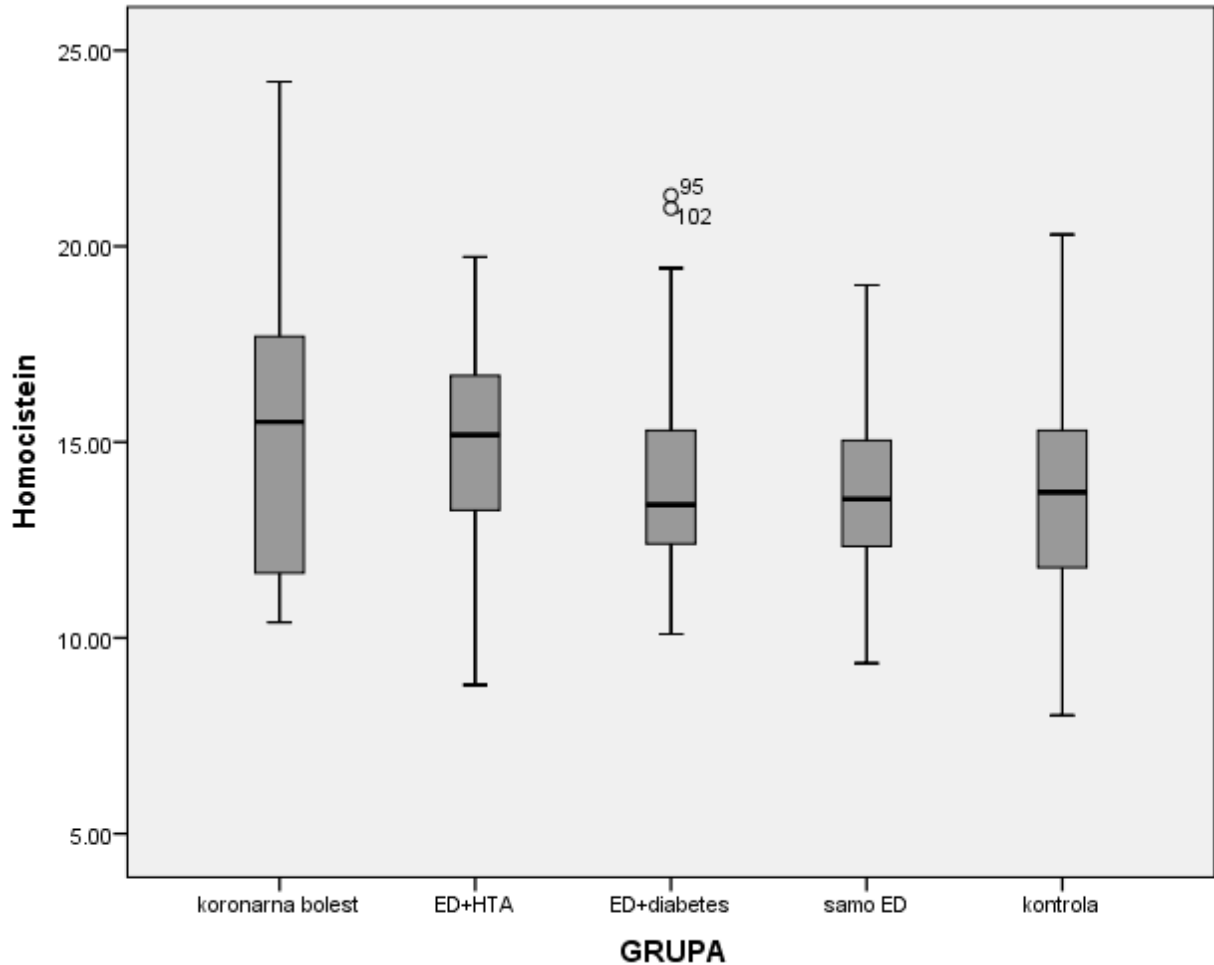
- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $38,4 \pm 18,7$ ng/mL (minimum 8,7, a maksimum 71,3)

- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $37,6 \pm 18,5$ ng/mL (minimum 8,4, a maksimum 96,0)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $24,7 \pm 15,1$ ng/mL (minimum 3,6, a maksimum 69,4)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $27,1 \pm 13,7$ ng/mL (minimum 5,9, a maksimum 60,0)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $27,3 \pm 14,3$ ng/mL (minimum 10,0, a maksimum 61,3)

Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa markera Izoprostana 8 ($F=6,576$; $p<0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno više vrednosti Izoprostana 8 u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2 ($p=0,001$), ED ($p=0,017$) i kontrolnu grupu ($p=0,019$).
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno više vrednosti Izoprostana 8 u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2 ($p=0,004$), ED ($p=0,041$) i kontrolnu grupu ($p=0,044$).

Grafikon 14. Distribucija prosečne vrednosti Homocisteina u studijskim grupama



4.5. Distribucija prosečne vrednosti Homocisteina

Najviše vrednosti Homocisteina zabeležene su grupama sa koronarnom bolešću i sa ED i hipertenzijom, a najniže vrednosti registrovane su u grupi sa ED.

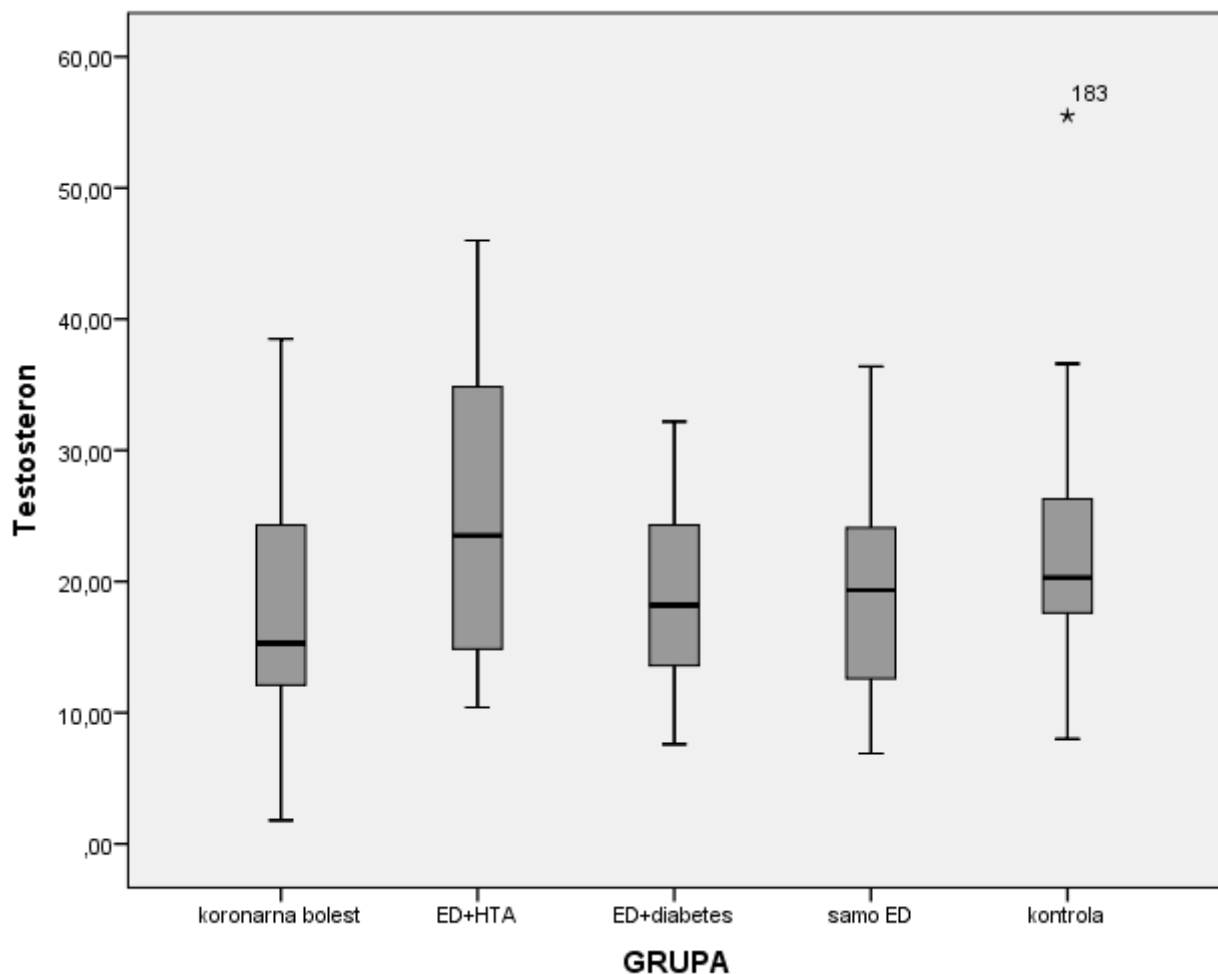
Prema podacima prikazanim na Grafikonu 14 uočava se da su prosečne vrednosti Homocisteina u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $15,14 \pm 3,9$ (minimum 10,4, a maksimum 24,2)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $14,9 \pm 2,5$ (minimum 8,8, a maksimum 19,7)

- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $14,0 \pm 2,8$ (minimum 10,1, a maksimum 21,3)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $13,7 \pm 2,1$ (minimum 9,3, a maksimum 19,1)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $14,0 \pm 2,9$ (minimum 8,0, a maksimum 20,3)

Među ispitivanim grupama nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa Homocisteina ($F=2,290$; $p=0,061$).

Grafikon 15. Distribucija prosečne vrednosti testosterona u studijskim grupama



Najviše vrednosti testosterona zabeležene su u kontrolnoj grupi, a najniže vrednosti registrovane su u grupi sa koronarnom bolešću.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 15 uočava se da su prosečne vrednosti testosterona u posmatranim grupama bile sledeće:

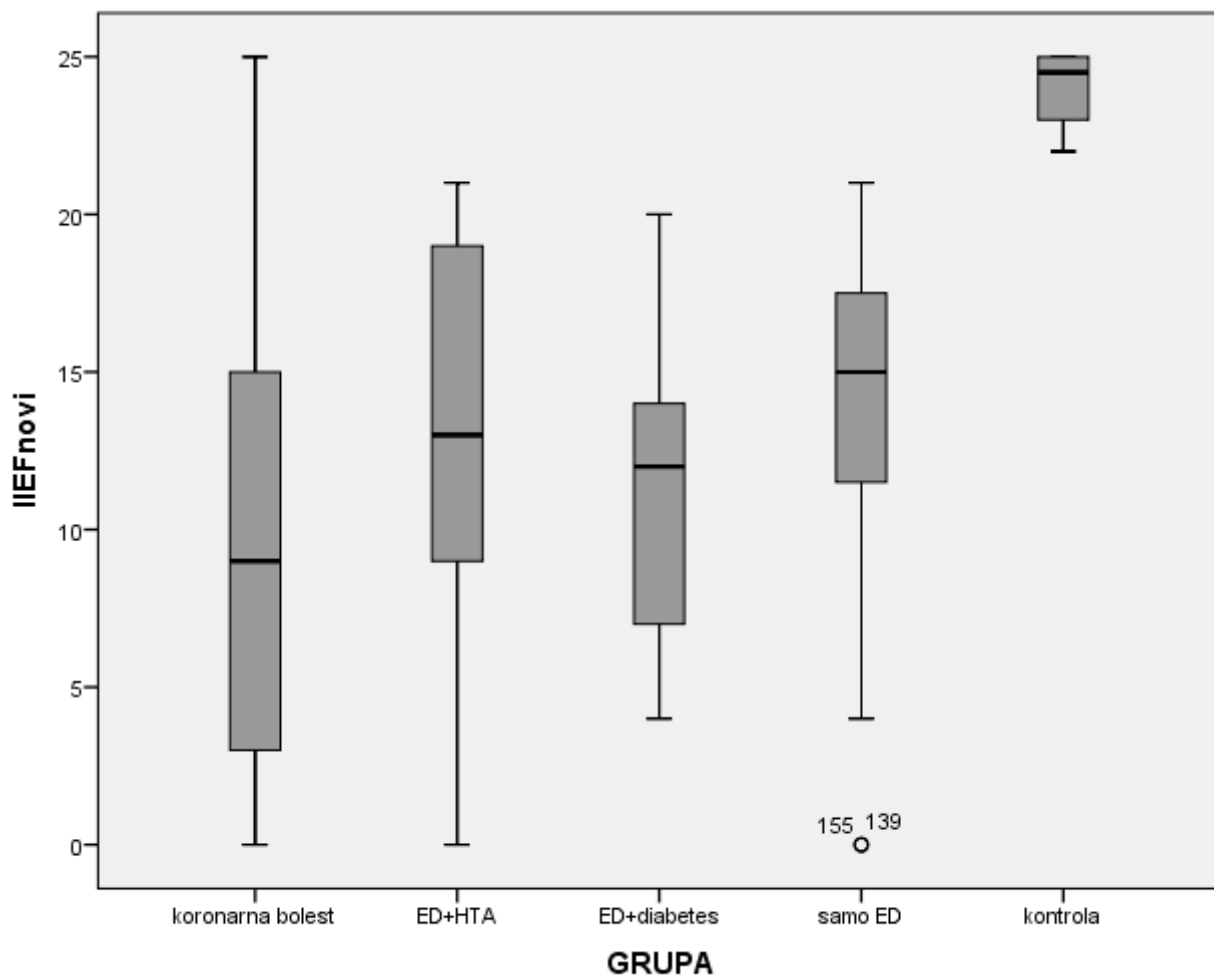
- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $17,5 \pm 7,8$ nmol/L (minimum 1,8, a maksimum 38,5)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $24,6 \pm 10,7$ nmol/L (minimum 10,4, a maksimum 46,0)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $19,1 \pm 6,5$ nmol/L (minimum 7,6, a maksimum 32,2)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $19,9 \pm 7,9$ nmol/L (minimum 8,0, a maksimum 55,5)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $22,9 \pm 8,7$ nmol/L (minimum 8,0, a maksimum 55,5)

Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa testosterona ($F=4,494$; $p=0,002$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno niže vrednosti testosterona u odnosu na ispitanike sa ED i hipertenzijom ($p=0,003$) i kontrolnom grupom ($p=0,039$)

U našem istraživanju za postavljanje dijagnoze ED koristio se međunarodni indeks erektilne funkcije-5 (engl. *International Index of Erectile Function Questionnaire- IIEF-5*). Prosečna vrednost ovog indeksa u posmatranim grupama prikazana je na Grafikonu 16.

Grafikon 16. Distribucija prosečne vrednosti IIEF-5 indeksa u studijskim grupama



Najviše vrednosti IIEF-5 indeksa zabeležene su u kontrolnoj grupi, a najniže vrednosti registrovane su u grupi sa koronarnom bolešću.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 16 uočava se da su prosečne vrednosti IIEF-5 indeksa u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $9,6 \pm 6,9$ (minimum 0, a maksimum 25)

- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $13,3 \pm 6,1$ (minimum 0, a maksimum 21)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $11,5 \pm 4,3$ (minimum 4, a maksimum 20)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $13,6 \pm 5,7$ (minimum 0, a maksimum 21)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $24,1 \pm 1,1$ (minimum 22, a maksimum 25)

Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnog IIEF-5 indeksa ($F=48,468$; $p<0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

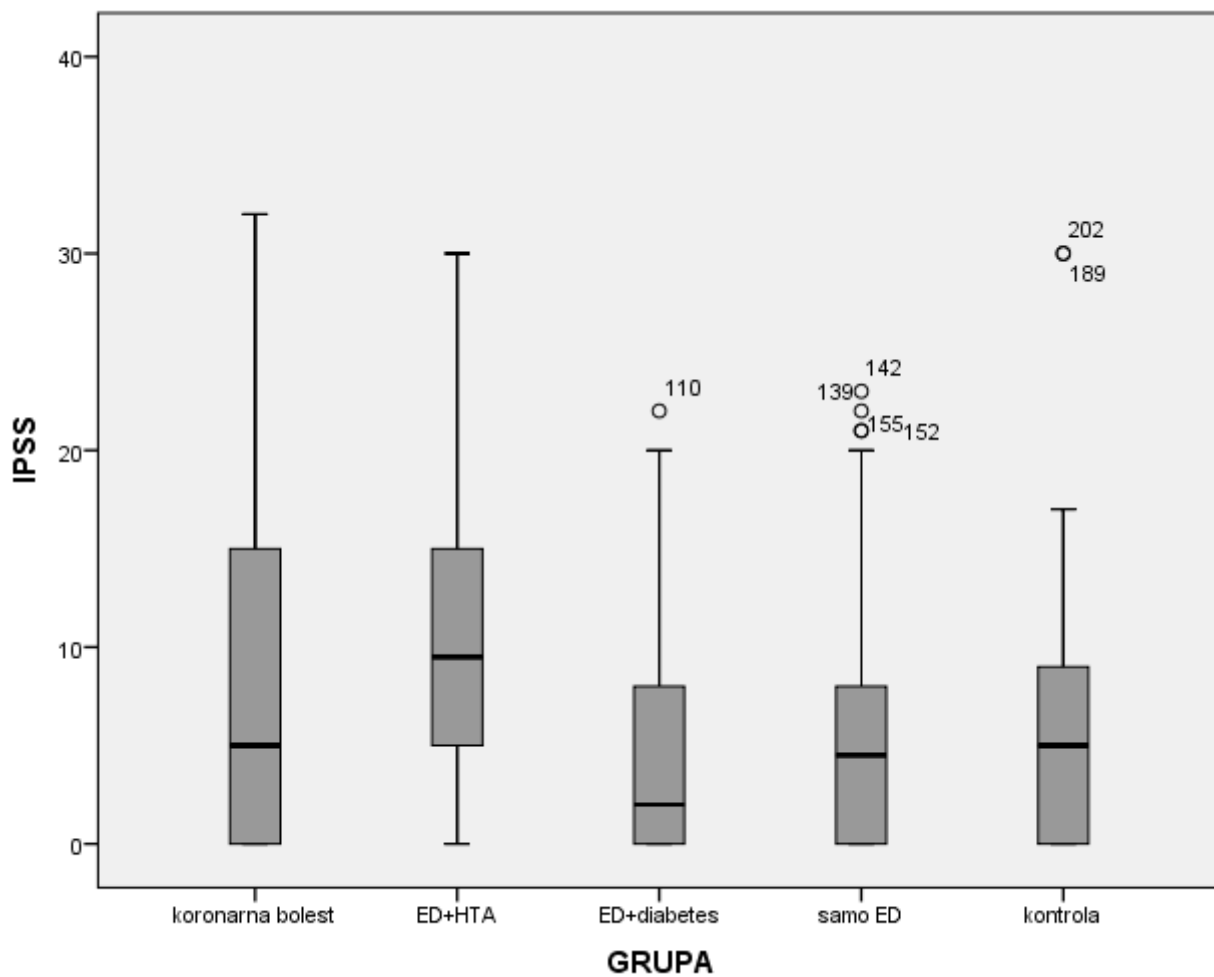
- Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike sa ED i hipertenzijom ($p=0,015$), ED ($p=0,006$) i kontrolnom grupom ($p<0,001$)
- Ispitanici sa sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$)
- Ispitanici sa sa ED i DM tip 2 su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$)
- Ispitanici sa sa ED su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$)

U odnosu na ukupnu vrednost IIEF-5 indeksa svi ispitanici su podeljeni u sledeće kategorije: 22 – 25 = Normalna erektilna funkcija ;17 – 21 = Blaga erektilna disfunkcija: 12 – 16 = Blaga do umerena erektilna disfunkcija; 8 – 11 = Umerena erektilna disfunkcija; 1 – 7 = Teška erektilna disfunkcija. Učestalost pojedinih kategorija u svakoj od ispitivanih grupa prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Učestalost kategorija IIEF-5 indeksa u ispitivanim grupama

| GRUPA | IIEF-5 kategorije | | | | | Ukupno |
|------------------|-------------------|-------------|---------------------|-------------|-----------------------------|---------------|
| | Teška ED | Umerena ED | Blaga do umerena ED | Blaga ED | Normalna erektilna funkcija | |
| koronarna bolest | 17 40,5% | 8 19,0% | 10 23,8% | 6 14,3% | 1 2,4% | 42 100,0% |
| ED+HTA | 7 17,5% | 10 25,0% | 7 17,5% | 16 40,0% | 0 0,0% | 40 100,0% |
| ED+diabetes | 11 26,8% | 7 17,1% | 16 39,0% | 7 17,1% | 0 0,0% | 41 100,0% |
| samo ED | 6 15,0% | 4 10,0% | 17 42,5% | 13 32,5% | 0 0,0% | 40 100,0% |
| kontrola | 0 0,0% | 0 0,0% | 0 0,0% | 0 0,0% | 42 100,0% | 42 100,0% |
| Ukupno | 41 20,0% | 29 14,1% | 50 24,4% | 42 20,5% | 43 21,0% | 205 100,0% |

Grafikon 17. Distribucija prosečne vrednosti IPSS u studijskim grupama



Najviše vrednosti IPSS zabeležene su u grupi sa ED i hipertenzijom, a najniže vrednosti registrovane su u grupi sa ED i DM tip 2.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 17 uočava se da su prosečne vrednosti IPSS u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $8,2 \pm 9,1$ (minimum 0, a maksimum 32)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $10,1 \pm 7,5$ (minimum 0, a maksimum 30)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $5,3 \pm 6,8$ (minimum 0, a maksimum 22)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $6,8 \pm 7,7$ (minimum 0, a maksimum 23)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $6,5 \pm 7,4$ (minimum 0, a maksimum 30)

Među ispitivanim grupama nije zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih IPSS ($F=2,048$; $p=0,090$).

Svi učesnici u istraživanju su takođe podeljeni i u odgovarajuće kategorije prema vrednosti IPSS na sledeći način:

- Blagi simptomi: vrednosti IPSS od 0 do 7
- Umereni simptomi: vrednosti IPSS od 8 do 19
- Ozbiljni simptomi: vrednosti IPSS od 20 do 35

Tabela 4. Distribucija ispitanika u studijskim grupama u odnosu na kategorije IPSS

| Studijske grupe | IPSS kategorije | | | | Ukupno |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| | Blagi simptomi | Umereni simptomi | Ozbiljni simptomi | Nedostajući podaci | |
| koronarna bolest | 21 50,0% | 14 33,3% | 6 14,3% | 1 2,4% | 42 100,0% |
| ED+HTA | 13 32,5% | 20 50,0% | 3 7,5% | 4 10,0% | 40 100,0% |
| ED+diabetes | 27 65,9% | 8 19,5% | 2 4,9% | 4 9,8% | 41 100,0% |
| samo ED | 25 62,5% | 4 10,0% | 5 12,5% | 6 15,0% | 40 100,0% |
| Kontrola | 25 59,5% | 13 31,0% | 2 4,8% | 2 4,8% | 42 100,0% |
| Ukupno | 111 54,1% | 59 28,8% | 18 8,8% | 17 8,3% | 205 100,0% |

Postojala je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u studijskim grupama u odnosu na kategorije IPSS ($\chi^2=26,584$; $p=0,009$).

Tabela 5. Distribucija ispitanika u studijskim grupama u odnosu na prisustvo poremećaja ejakulacije

| Studijske grupe | Ejakulacija | | | Ukupno |
|------------------|--------------|-------------|-----------|---------------|
| | normalna | prerana | produžena | |
| Koronarna bolest | 21 50,0% | 20 47,6% | 1 2,4% | 42 100,0% |
| ED+HTA | 28 70,0% | 12 30,0% | 0 0,0% | 40 100,0% |
| ED+diabetes | 27 65,9% | 14 34,1% | 0 0,0% | 41 100,0% |
| samo ED | 23 57,5% | 17 42,5% | 0 0,0% | 40 100,0% |
| kontrola | 35 83,3% | 6 14,3% | 1 2,4% | 42 100,0% |
| Ukupno | 134 65,4% | 69 33,7% | 2 1,0% | 205 100,0% |

Najveća proporcija ispitanika sa normalnom funkcijom ejakulacije registrovana je u kontrolnoj grupi, a najmanja u grupi sa koronarnom bolešću. Analiza značajnosti razlike u distribuciji ispitanika u studijskim grupama u odnosu na prisustvo poremećaja funkcije ejakulacije pokazuje da je ova razlika bila na granici statističke značajnosti. ($\chi^2=15,190$; $p=0,056$).

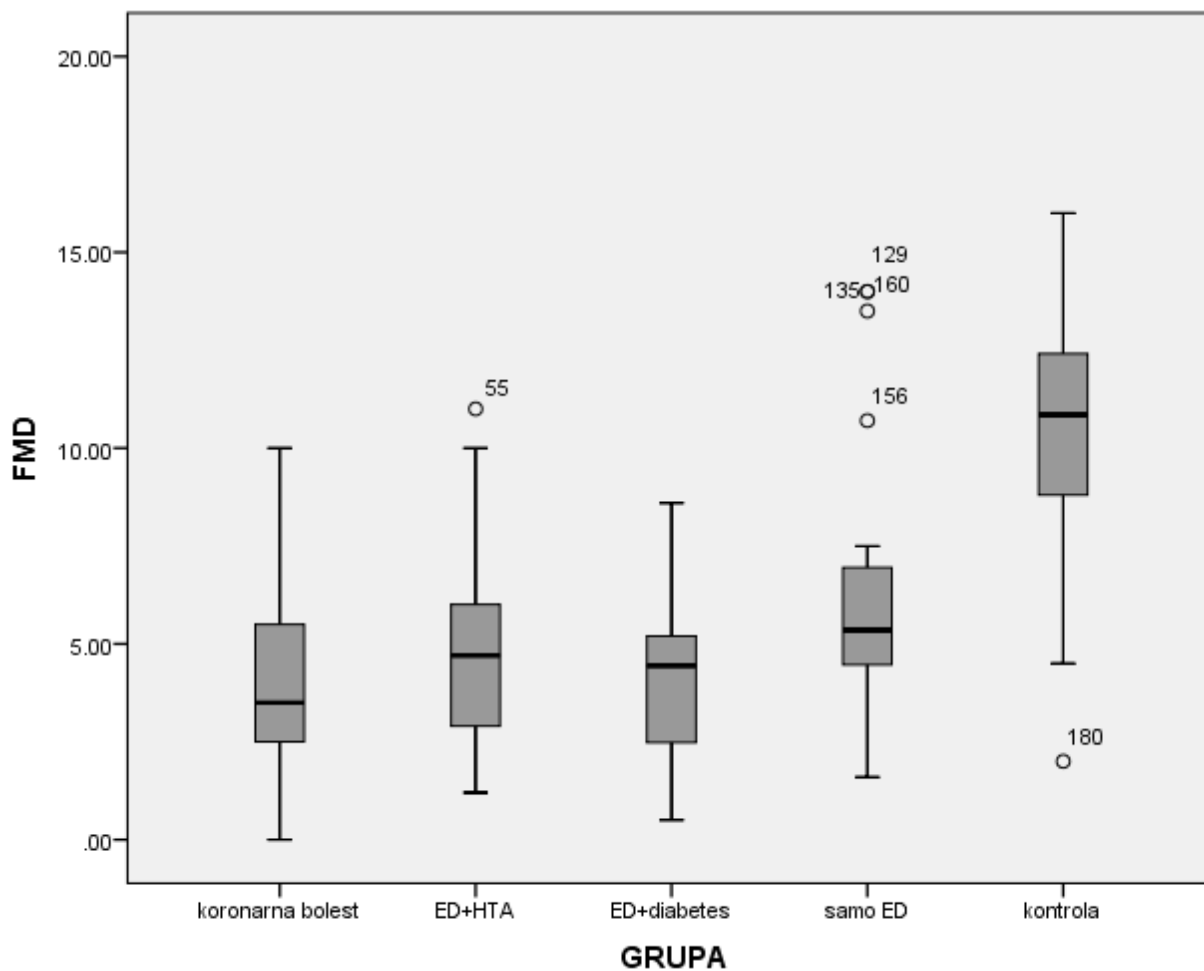
Tabela 6. Distribucija ispitanika u studijskim grupama u odnosu na prisustvo poremećaja libida

| Studijske grupe | libido | | | Ukupno |
|------------------|--------------|-------------|------------|---------------|
| | normalan | smanjen | pojačan | |
| koronarna bolest | 36 85,7% | 6 14,3% | 0 0,0% | 42 100,0% |
| ED+HTA | 27 67,5% | 11 27,5% | 2 5,0% | 40 100,0% |
| ED+diabetes | 34 82,9% | 4 9,8% | 3 7,3% | 41 100,0% |
| samo ED | 34 85,0% | 4 10,0% | 2 5,0% | 40 100,0% |
| kontrola | 37 88,1% | 1 2,4% | 4 9,5% | 42 100,0% |
| Ukupno | 168 82,0% | 26 12,7% | 11 5,4% | 205 100,0% |

Najveća proporcija ispitanika sa normalnim libidom registrovana je u kontrolnoj grupi, a najmanja u grupi sa hipertenzijom i ED. Analiza značajnosti razlike u distribuciji ispitanika u studijskim grupama u odnosu na prisustvo poremećaja libida pokazuje da je ova razlika bila statistički značajna ($\chi^2=16,281$; $p=0,039$).

U svim ispitivanim grupama procena endotelne funkcije je rađena je i primenom visoko rezolucijskog ultrazvučnog testa protokom posredovane dilatacije perifernih arterija (engl. *flow mediated dilatation*-FMD). Distribucija ispitanika u studijskim grupama u odnosu na prosečne vrednosti ovog testa prikazana je na Grafikonu 18.

Grafikon 18. Distribucija ispitanika u studijskim grupama u odnosu na prosečne vrednosti FMD



Najniža vrednost FMD za beležena je u grupi sa koronarnom bolešću, a najviše vrednosti registrovane su u kontrolnoj grupi.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 18 uočava se da su prosečne vrednosti FMD u posmatranim grupama bile sledeće:

- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $3,9 \pm 2,5\%$ (minimum 0, a maksimum 10%)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $4,9 \pm 2,3\%$ (minimum 1,2, a maksimum 11%)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $4,0 \pm 2,0\%$ (minimum 0,5, a maksimum 8,6%)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $6,0 \pm 2,8\%$ (minimum 1,6, a maksimum 14%)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $10,5 \pm 3,2\%$ (minimum 2, a maksimum 16%)

Među ispitivanim grupama nije zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih FMD ($F=45,487$; $p<0,001$).

Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike sa ED ($p=0,004$), i kontrolnom grupom ($p<0,001$)
- Ispitanici sa sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$)
- Ispitanici sa sa ED i DM tip 2 su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike sa ED ($p=0,006$) i kontrolnu grupu ($p<0,001$)
- Ispitanici sa sa ED su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$)

Ukoliko se kao granična vrednost pretpostavi kriterijum da su za normalne referentne vrednosti FMD uzimane vrednosti $\geq 5\%$, dobija se sledeća raspodela u ispitivanim grupama:

Tabela 7. Distribucija ispitanika u studijskim grupama u odnosu na kategorije FMD

| Studijske grupe | FMD kategorije | | Ukupno |
|------------------|----------------|--------------|---------------|
| | manje od 5 % | više od 5 % | |
| koronarna bolest | 30 71.4% | 12 28.6% | 42 100.0% |
| ED+HTA | 21 52.5% | 19 47.5% | 40 100.0% |
| ED+diabetes | 27 65.9% | 14 34.1% | 41 100.0% |
| samo ED | 12 30.0% | 28 70.0% | 40 100.0% |
| kontrola | 2 4.8% | 40 95.2% | 42 100.0% |
| Ukupno | 92 44.9% | 113 55.1% | 205 100.0% |

Postojala je statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika u studijskim grupama u odnosu na kategorije FMD ($\chi^2=51,102$; $p<0,001$).

Tabela 8. Korelacija FMD i ispitivanih biohemiskih markera

| FMD | Koeficijent korelacije | Ispitivani biohemijski markari stepena oštećenja endotela | | | | |
|-----|------------------------|---|--------|--------------|--------------|--------------|
| | | hsCRP | ADMA | Endotelin 1 | Izoprostan 8 | Homocistein |
| | | -0,226 | -0,094 | -0,175 | -0,146 | -0,194 |
| | P vrednost | 0,002 | 0,179 | 0,012 | 0,036 | 0,005 |

Ispitivanjem korelacije između vrednosti FMD i ispitivanih biohemijskih markera stepena oštećenja endotela uočava se statistički visoko značajna negativna povezanost između nižih vrednosti procenta pritiskom izazvane dilatacije brahijalnih arterija i viših vrednosti hsCRG i Homocisteina, dok je ova vrsta korelacija bila statistički značajna sa višim vrednostima nivoa Endotelina 1 i Izoprostana 8. Isti smer povezanosti registrovan je i između FMD vrednosti (izražene u procentima) i koncentracije biohemijskog markera ADMA. ali ova korelacija nije bila statistički značajna.

Na tabeli 9 prikazane su prosečne vrednosti ispitivanih biohemijskih markera u odnosu na FMD kategorije kada je granična vrednost $FMD \geq 5\%$, kao i p vrednosti značajnosti razlike među ispitivanim grupama.

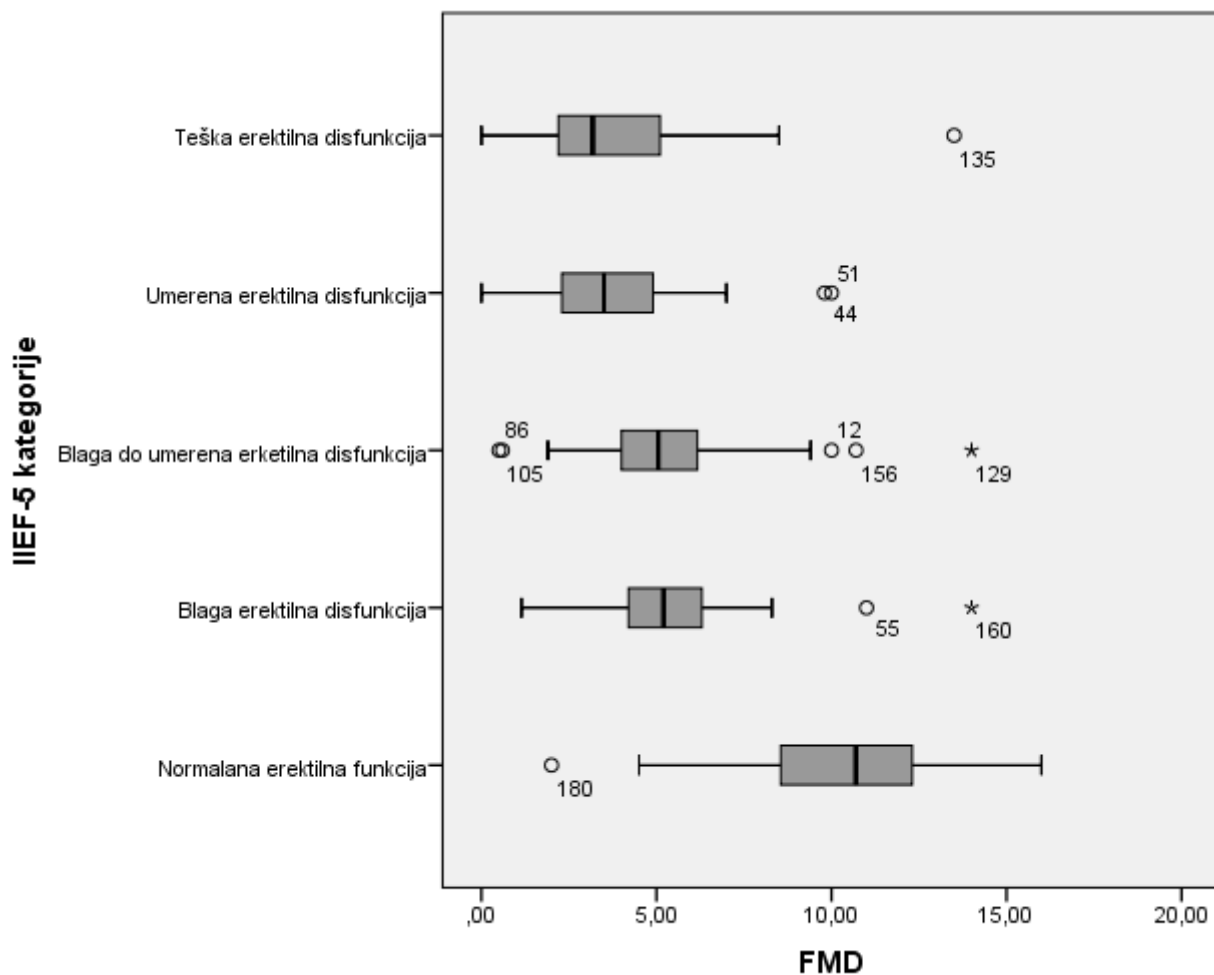
Tabela 9. Prosečne vrednosti ispitivanih biohemijskih markera u odnosu na kategorije FMD

| Biohemijski markeri | FMD kategorije | | p |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| | manje od 5 % X±SD (raspon) | više od 5 % X±SD (raspon) | |
| hsCRP | 3,0±3,6 (0,2-27,3) | 1,8±2,5 (0,3-23,7) | 0,007 |
| ADMA | 60,4±26,4 (20,6-149,3) | 56,2±27,1 (12,9-145,8) | 0,264 |
| Endotelin 1 | 5,3±2,5 (3,1-17,7) | 4,6±2,1 (2,8-18,2) | 0,038 |
| Izoprostan 8 | 33,0±19,3 (3,6-96,0) | 30,1±15,7 (5,4-69,9) | 0,241 |
| Homocistein | 15,0±3,1 (10,1-24,2) | 13,9±2,8 (8,0-22,7) | 0,012 |

Na osnovu rezultata prikazanih u Tabeli 9 uočava se da su u podgrupi sa FMD manjim od 5% registrovane više prosečne vrednosti svih ispitivanih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela, u odnosu na podgrupu u kojima su vrednosti FMD bile $\geq 5\%$. Ova razlika je bila statistički značajna kada su u pitanju srednje vrednosti nivoa Homocistena i Endotelina 1, dok je ova razlika bila visoko statistički značajna kad se posmatrao nivo hsCRP u ispitivanim podgrupama.

Takođe, imajući u vidu da se jedan od ciljeva studije odnosio i na ispitivane prediktivnog značaja prisustva ED i/ili njene težine u proceni stepena oštećenja endotela, urađena je i analiza vrednosti FMD u odnosu na kategorije IIEF-5 skora (Grafikon 19).

Grafikon 19. Prosečne vrednosti FMD u odnosu na kategorije IIEF-5



Prema podacima prikazanim na Grafikonu 19 uočava se da su vrednosti FMD bile najviše u grupi sa normalnom erektilnom funkcijom dok su u grupama sa prisusutvom ED vrednosti FMD sve niže što se povećavao stepen erektilne disfunkcije.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 19 uočava se da su prosečne vrednosti FMD u odnosu na prisustvo ED i/ili stepen prisustva ED bile sledeće:

- Normalna erektilna funkcija: $10,4 \pm 3,3$ (minimum 2, a maksimum 16)
- Blaga erektilna disfunkcija: $5,4 \pm 2,4$ (minimum 1,2, a maksimum 14)
- Blaga do umerena erektilna disfunkcija: $5,3 \pm 2,5$ (minimum 0,5, a maksimum 14)
- Umerena erektilna disfunkcija: $4,0 \pm 2,4$ (minimum 0, a maksimum 10)
- Teška erektilna disfunkcija: $3,8 \pm 2,6$ (minimum 0, a maksimum 16)

Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnog FMD ($F=41,454$; $p<0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa normalnom erektilnom funkcijom su imali statistički visoko značajno ($p<0,001$) više score FMD u odnosu na sve nivoe stepena stepena erektilne disfunkcije procenjenog preko vrednosti IIEF-5.

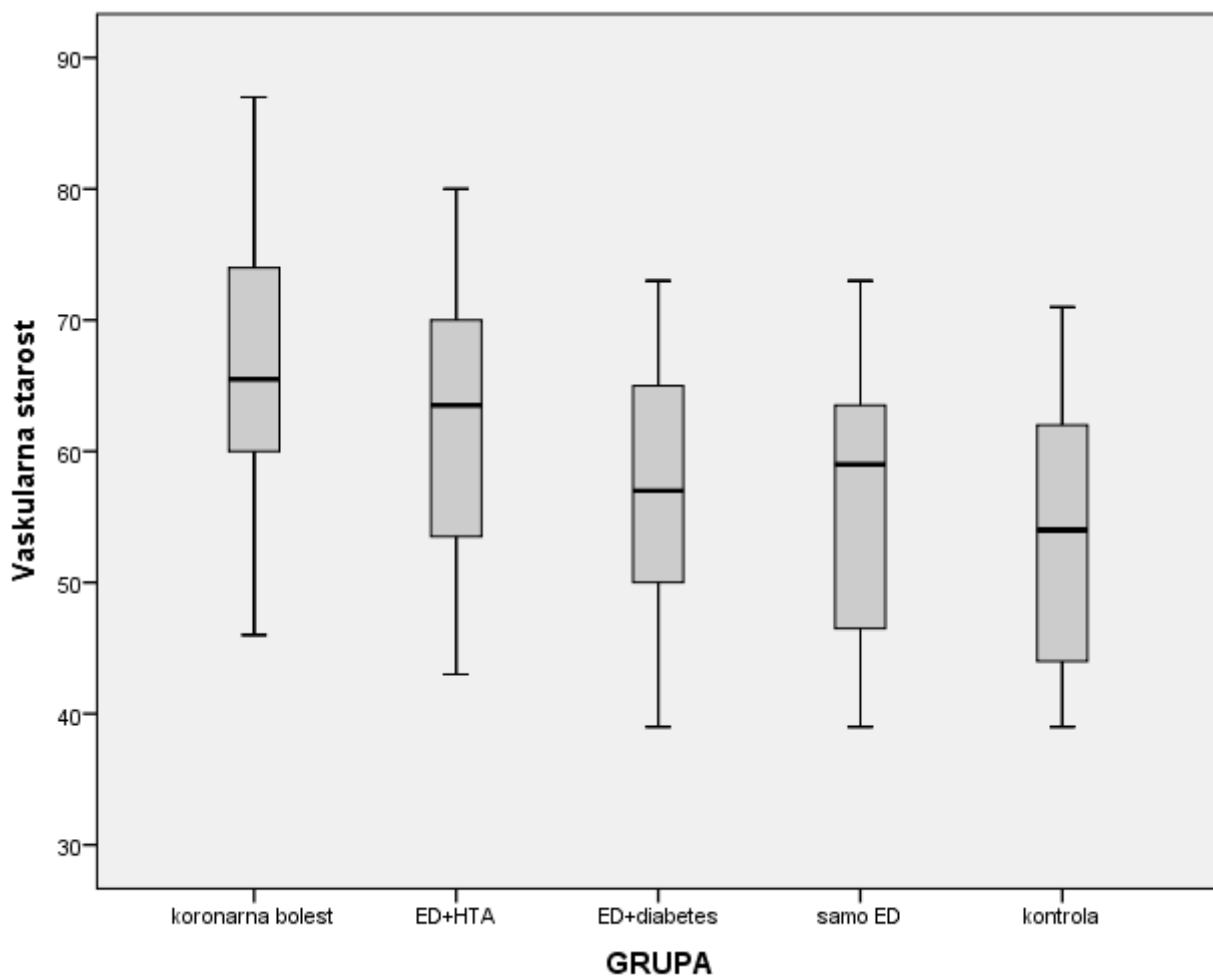
Tabela 10. Korelacija IIEF-5 i ispitivanih biohemijskih markera

| IIEF-5 | Koeficijent korelacije | Ispitivani biohemijski markari stepena oštećenja endotela | | | | |
|--------|------------------------|---|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | | hsCRP | ADMA | Endotelin 1 | Izoprostan 8 | Homocistein |
| | | -0,220 | -0,155 | -0,145 | -0,046 | -0,069 |
| | P vrednost | 0,002 | 0,027 | 0,032 | 0,509 | 0,327 |

Ispitivanjem korelacije između vrednosti IIEF-5 skora i ispitivanih biohemijskih markera stepena oštećenja endotela uočava se statistički značajna negativna povezanost između višeg stepena ED (Tj nižeg IIEF-5 skora) i viših vrednosti hsCRG ADMA i Endotelina 1. Isti smer povezanosti registrovan je i između IIEF-5 vrednosti i koncentracije biohemijskog markera Izoprostan 8 I Homocistein, ali ova korelacija nije bila statistički značajna.

Poseban cilj studije odnosio se i na ispitivanje prediktivne vrednosti prisustva ED na razliku u hronološkoj starosti ispitanika i njihovoj procenjenoj vaskularnoj starosti.

Grafikon 20. Prosečne vrednosti procenjenje vaskularne starosti u studijskim grupama



Najviše vrednosti procenjene vaskularne starosti registrovane su u grupi sa koronarnom bolešću, a najniže u kontrolnoj grupi.

Prema podacima prikazanim na Grafikonu 20 uočava se da su prosečne vrednosti vaskularne starosti u posmatranim grupama bile sledeće:

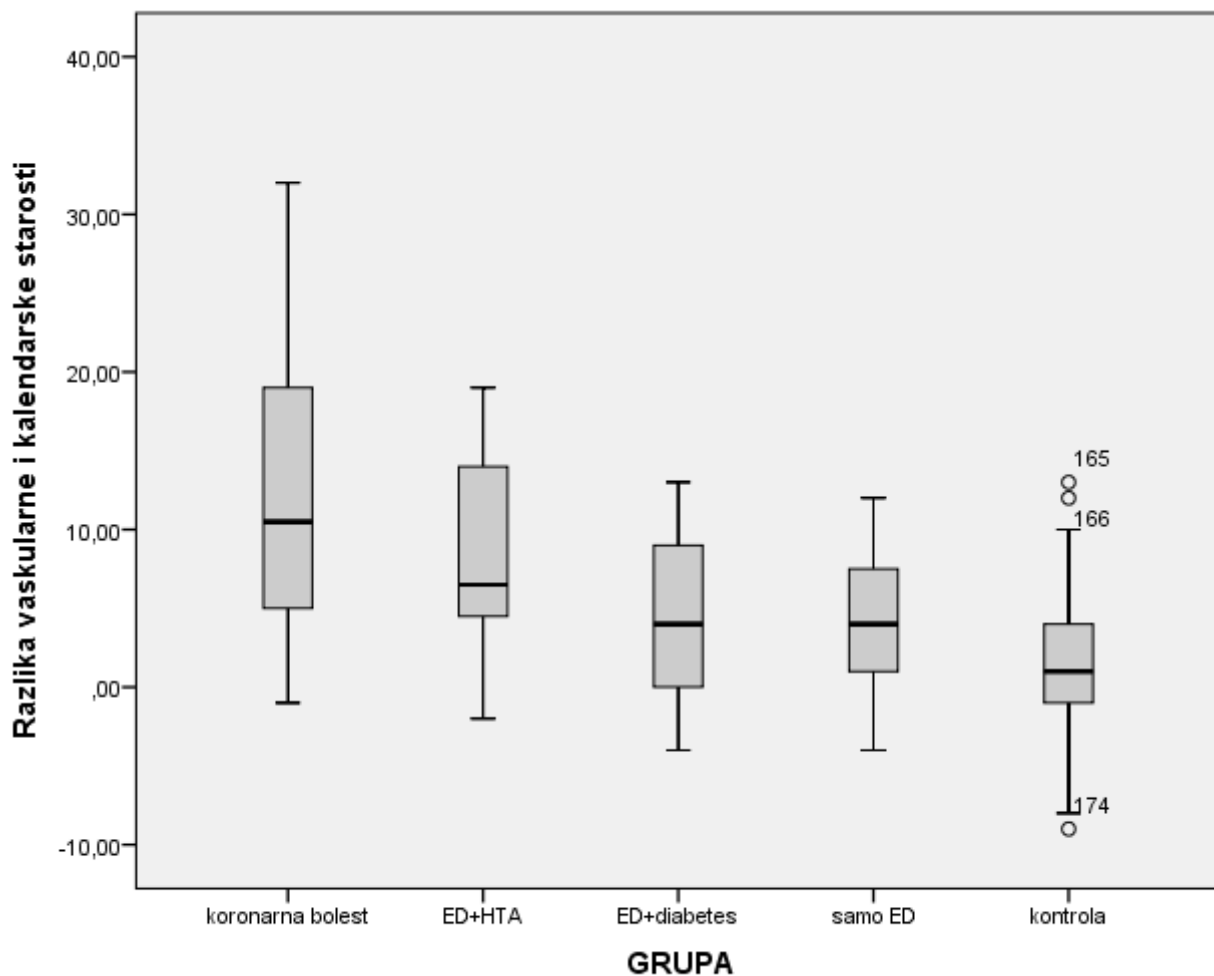
- Ispitanici sa koronarnom bolešću: $66,4 \pm 10,3$ godina (minimum 46, a maksimum 87 godina)
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom: $62,0 \pm 9,9$ godina (minimum 43, a maksimum 80 godina)
- Ispitanici sa ED i DM tipa 2: $56,7 \pm 9,4$ godina (minimum 39, a maksimum 73 godina)
- Ispitanici sa ED bez klinički manifestnih faktora rizika za nastanak KBS (tj. bez hipertenzije i DM tipa 2): $56,5 \pm 10,4$ godina (minimum 39, a maksimum 73 godina)
- Kontrolna grupa tj. osobe kod kojih je isključeno prisustvo ED, DM tipa 2, hipertenzije i KBS: $52,6 \pm 10,0$ godina (minimum 39, a maksimum 71 godina)

Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima procenjene vaskularne starosti ($F=13,014$; $p<0,001$). Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka:

- Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno više vrednosti vaskularne starosti u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2 ($p<0,001$), ED ($p<0,001$) i kontrolnu grupu ($p<0,001$).
- Ispitanici sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno više vrednosti vaskularne starosti u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi ($p<0,001$).

Na Grafikonu 21 prikazana je razlika u aktuelnoj hronološkoj starosti ispitanika i njihovoj procenjenoj vaskularnoj starosti,

Grafikon 21. Razlika u hronološkom uzrastu i procenjenoj vaskularnoj starosti ispitanika u studijskim grupama



Prosečna vrednost vaskularne starosti u grupi sa koronarnom bolešću bila je $66,4 \pm 10,3$ godina, što čini povećanje od $11,2 \pm 8,6$ godina u odnosu na aktuelni hronološki uzrast ove podgrupe ispitanika. U ovoj podgrupi procenjena vaskularna starost je bila veća od hronološkog uzrasta kod 34 (91,9%) ispitanika. Prosečna razlika između hronološke i vaskularne starosti u

grupi ispitanika sa ED i hipertenzijom bila je $8,2 \pm 5,6$ godina, sa 37 (92.8%) muškaraca kod kojih je registrovana viša vrednost vaskularne u odnosu na biološku starost. Prosečna razlika između hronološke i vaskularne starosti u grupi ispitanika sa ED i dijabetesom melitusom tipa 2 bila je $4,5 \pm 5,0$ godina. U ovoj podgrupi kod 31 (75.6%) ispitanika je registrovana viša vrednost vaskularne u odnosu na hronološku starost. U grupi muškaraca sa ED, razlika u ova dva ispitivana uzrasta bila je $4,2 \pm 3,9$ godine, sa 32 (80,0%) ispitanika kod kojih je registrovana viša vrednost vaskularne u odnosu na hronološku starost. U kontrolnoj grupi prosečna diskrepanca između hronološke i vaskularne starosti bila je $1,5 \pm 4,5$ godine. U ovoj podgrupi kod 21 (50,0%) ispitanika vrednosti vaskularne starosti su bile više od hronološke. Detaljnija analiza je pokazala da je predominacija vaskularne u odnosu na hronološku starost bila statistički visoko značajno viša u grupi sa koronarnom bolešću u odnosu na sve ostale ispitivane studijske grupe ($p < 0,01$), izuzev u odnosu na podgrupu sa ED i hipertenzijom. Takođe, ispitanici sa ED i hipertenzijom su imali statistički značano veću razliku dva posmatrana tipa starosti u odnosu na ispitanike sa ED i diabetesom tipa 2 ($p = 0,027$), i ispitanike sa ED ($p = 0,014$) i kontrolnu grupu ($p < 0,01$).

Jedan od ciljeva istraživanja bio je ispitivanje prediktivne vrednosti prisustva erektilne disfunkcije u proceni diskrepance hronološke i vaskularne starosti. U tom smislu sprovedena je hijerarhijska regresiona analiza sa razlikom u hronološkom uzrastu i procenjenom vaskularnom starošću ispitanika kao zavisnom varijablom. Zavisne varijable podeljene su u 5 blokova. Prvi blok su sačinjavale socijalno-demografske varijable ispitanika: mesto stanovanja, bračni status i obrazovanje. Drugi blok se sastojao iz porodične anamneze o kardiovaskularnim bolestima. Treći blok su sačinjavali tzv “modifikujući faktori” za nastanak kardiovaskularnih oboljenja: fizička aktivnost, diabetes mellitus tip 2, BMI. Četvrti blok je sačinjavala vrednost testostosterone. Poslednji blok se odnosio na prisustvo erektilne disfunkcije. Ovakva konstrukcija regresionog modela omogućava da se, nakon kontrole svih poznatih konfundirajućih faktora, uoči potencijalna nezavisna prognostička vrednost prisustva erektilne disfunkcije u proceni diskrepance hronološke i vaskularne starosti ispitanika.

Rezultati ove analize prikazane su na Tabeli 11.

Hijerarhijski regresioni model je pokazao da je blok socijalno-demografskih varijabli (mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje) objasnio 2,5% varijanse u razlici hronološke

uzrasta i procenjene vaskularne starosti ispitanika. Dodavanje varijable “Porodična anamneza za KVB” u drugom modelu je doveo do statistički visoko značajnog povećanja u objašnjenju varijanse posmatrane ishodne varijable za dodatnih 8,6% ($p < 0,01$). Takođe, nakon dodavanja modifikujućih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u sledeći regresioni blok, došlo je do dodatnog statistički visoko značajnog povećanja za 6,5% u objašnjenju postojanja razlike između hronološke i vaskularne starosti ($p < 0,01$). Četvrti model, koji se sastojao od nivoa ukupnog testostosterone je objasnio još dodatnih 3,9% ove ishodne varijable ($p < 0,01$). Na kraju, dodavanjem varijable “Eretilna disfunkcija” u poslednji blok došlo je do dodatnog objašnjenja razlike hronološke i vaskularne starosti za još 6,1% ($p < 0,01$). Ukupan model je pokazao da su mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje, pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularna oboljenja, indeks telesne mase, fizička aktivnost, dijabetes mellitus tip 2, ukupan nivo testostosterone, kao i prisustvo erektile disfunkcije objasnili 27,5% varijanse u diskrepanci između aktuelnog hronološkog uzrasta ispitanika i njegove procenjene vaskularne starosti (Tabela 11).

Tabela 11. Prediktori razlike u hronološkom uzrastu i procenjenoj vaskularnoj starosti ispitanika

| Varijable | Model 1 | | | Model 2 | | | Model 3 | | | Model 4 | | | Model 5 | | |
|---|---------|--------|---------|----------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|---------|----------|--------|---------|
| | B | SE (B) | β | B | SE (B) | β | B | SE (B) | β | B | SE (B) | β | B | SE (B) | β |
| <i>Mesto stanovanja</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| grad vs. selo | -1,28 | 1,168 | -0,08 | -0,50 | 1,14 | -0,03 | -0,55 | 1,12 | -0,04 | -0,67 | 1,09 | -0,04 | -0,96 | 1,06 | -0,06 |
| <i>Bračni status</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| oženjeni vs. ostali | 1,02 | 1,06 | 0,07 | 1,12 | 1,02 | 0,08 | 1,29 | 1,00 | 0,09 | 0,65 | 1,00 | 0,04 | 0,99 | 0,97 | 0,07 |
| <i>Obrazovanje</i> | | | | | | | | | | | | | | | |
| fakultet vs. ostali | -1,62 | 1,06 | -0,11 | -1,79 | 1,02 | -0,13 | -1,99 | 0,99 | -0,14 | -1,84 | 0,97 | -0,13 | -1,44 | 0,94 | -0,10 |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Porodična anamneza za KVB</i> | | | | 3,94 | 0,92 | 0,30** | 3,30 | 0,91 | 0,25** | 3,10 | 0,89 | 0,23** | 2,84 | 0,86 | 0,21** |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Fizička aktivnost</i> | | | | | | | 0,26 | 0,52 | 0,03 | 0,08 | 0,52 | 0,01 | 0,26 | 0,50 | 0,03 |
| <i>Dijabetes mellitus tip 2</i> | | | | | | | 2,45 | 1,00 | 0,16* | 2,00 | 0,99 | 0,13* | 0,56 | 1,02 | 0,04 |
| <i>Indeks telesne mase</i> | | | | | | | 0,43 | 0,15 | 0,20** | 0,35 | 0,15 | 0,16* | 0,33 | 0,14 | 0,15** |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Ukupni testostosterone</i> | | | | | | | | | | -0,18 | 0,06 | -0,21** | -0,13 | 0,06 | -0,15* |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Eretilna disfunkcija</i> | | | | | | | | | | | | | 3,99 | 1,00 | -0,28** |
| R² | 0,025 | | | 0,111 | | | 0,176 | | | 0,214 | | | 0,275 | | |
| F za promenu R² | 1,700 | | | 18,775** | | | 5,011** | | | 9,447** | | | 15,870** | | |

U studiji je ispitivana i korelacija između vrednosti FMD testa i sledećih parametara: uzrast, procenjena vaskularna starost i razlika između hronološkog (kalendarskog uzrasta i vaskularne starosti ispitanika. Rezultati ove analize su prikazani na Tabeli 12.

Tabela 12. Korelacija FMD sa hronološkim uzrastom, vaskularnom starosti i razlikom između hronološke i vaskularne starosti

| | | Varijable | | |
|---------|------------------------|-------------------|--------------------|--|
| | | Hronološki uzrast | Vaskularna starost | Razlika hronološke i vaskularne starosti |
| FMD (%) | Koeficijent korelacije | -0,134 | -0,342 | -0,416 |
| | P vrednost | 0,055 | <0,001 | <0,001 |

Na osnovu podataka prikazanih na Tabeli 12 uočava se da je registrovana negativna korelacija FMD (%) sa svim ispitivanim parametrima. Ovakva vrsta povezanosti je bila statistički visoko značajna sa vaskularnom starošću i varijablom koja je predstavljala razliku između hronološke i vaskularne starosti. To znači da su više procentualne vrednosti protokom izazavane dilatacije brahijalne arterije bile statistički visoko značano povezane sa nižom vaskularnom starošću i manjom razlikom između hronološke i vaskularne starosti i/ili predominacijom hronološke u odnosu na vaskularnu starost. Iako je ovakav smer korelacije pokazan i između procenta dilatacije brahijalnih arterija na FMD testu i hronološkog tj. kalendarskog uzrasta, ova povezanost nije bila statistički značajna (Tabela 12).

Jedan od ciljeva istraživanja bio je ispitivanje prognostičkog značaja ED u proceni stepena oštećenja endotela preko indirektnih pokazatelja koji se odnose na koncentracije u krvi ispitivanih biohemijskih markera oštećenja endotela: ADMA (endogeni inhibitor NO sintetaze), hsCRP (marker inflamacije), ENDOTELIN-1 (endotelni vazokonstriktor), homocistein (marker KBS), 8-ISOPROSTAN (marker oksidativnog stresa).

U tom cilju sprovedeno je niz logističkih regresionih modela sa prisusutvom ED kao zavisne varijable. Poseban regresioni model je konstruisan za svaki od ispitivanih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela. Takođe, vršena je kontrola u odnosu na poznate konfauding varijable: uzrast, pušački status, BMI, fizička aktivnost i pozitivna porodična anamneza za KVB. U svakom od ovih ispitivanja prvo je sprovedena univarijantna regresiona analiza. Sve varijable koje su u univarijantnom regresionom modelu pokazale nivo značajnosti od 0,1 su dalje ušle u multivarijantni regresioni model (Tabele 11-16).

Takođe, u cilju sofisticiranijeg ispitivanja prediktivnog značaja ispitivanih biohemijskih markera, određivane su i njihove granične vrednosti koje daju najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti u cilju otkrivanja ranog (reverzibilnog) oštećenja endotela.

Tabela 13. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije hsCRP u proceni prisustva ED

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | | Multivarijantni logistički regresioni model | |
|--|--|------------------|---|--------------|
| | UO* | p | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 3,457 | <0,001 | 1,036 | 0,112 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,225 | 0,001 | 1,053 | 0,467 |
| Pušački status | 0,666 | 0,290 | / | / |
| Fizička aktivnost | 1,096 | 0,786 | / | / |
| Porodična anamneza za KVB | 2,324 | 0,020 | 1,428 | 0,383 |
| Dijabetes | 0,001 | 0,997 | / | / |
| Hipertenzija | 1,112 | <0,001 | 1,147 | 0,004 |
| Koncentracija hsCRP | 1,510 | 0,007 | 1,444 | 0,027 |

*Unakrsni odnos

U univarijantnim regresionom modelu sledeće varijable su pokazale značajnu prediktivnu vrednost pojave ED: aktuelni uzrast, indeks telesne mase, pozitivna porodična anamneza za kardio-vaskularna oboljenja, prisustvo hipertenzije i koncentracija hsCRP. Sve ove varijable su ušle u multivarijantni model u cilju kontrole prisustva potencijalnih pridruženih faktora i međusobne interakcije. Ovaj multivarijantni regresioni model je pokazao da su jedino prisustvo hipertenzije i koncentracija hsCRP imale nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED. U tom smislu je regresivno da je sa svakom jedinism porasta koncentracije HSCRPA u krvi verovatnoća prisustva ED rasla 1,444 puta (Tabela 13).

I u analizama prediktivnog značaja ostalih biohemijskih parametara, korišćena je kontrola na iste varijable koje su u univarijantnom modelu pokazale da su statistički značajne.

Tabela 14. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije ADMA u proceni prisustva ED

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | | Multivarijantni logistički regresioni model | |
|--|--|------------------|---|--------------|
| | UO* | p | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 3,457 | <0,001 | 1,032 | 0,143 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,225 | 0,001 | 1,134 | 0,074 |
| Pušački status | 0,666 | 0,290 | / | / |
| Fizička aktivnost | 1,096 | 0,786 | / | / |
| Porodična anamneza za KVB | 2,324 | 0,020 | 1,519 | 0,287 |
| Dijabetes | 0,001 | 0,997 | / | / |
| Hipertenzija | 1,112 | <0,001 | 1,190 | 0,011 |
| Koncentracija ADMA | 1,014 | 0,050 | 1,012 | 0,143 |

*Unakrsni odnos

U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa ADMA je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,05. Međutim, u prethodno identifikovanom multivarijantnom regresionom modelu je pokazao da koncentracija ADMA nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED.

Tabela 15. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije Endotelin 1 u proceni prisustva ED

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | | Multivarijantni logistički regresioni model | |
|--|--|------------------|---|--------------|
| | UO* | p | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 3,457 | <0,001 | 1,029 | 0,183 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,225 | 0,001 | 1,111 | 0,120 |
| Pušački status | 0,666 | 0,290 | / | / |
| Fizička aktivnost | 1,096 | 0,786 | / | / |
| Porodična anamneza za KVB | 2,324 | 0,020 | 1,659 | 0,195 |
| Dijabetes | 0,001 | 0,997 | / | / |
| Hipertenzija | 1,112 | <0,001 | 1,204 | 0,016 |
| Endotelin 1 | 1,354 | 0,030 | 1,178 | 0,299 |

*Unakrsni odnos

U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa biomarkera Endotelin 1 je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,030. Međutim, u prethodno identifikovanom multivarijantnom regresionom modelu je pokazao da koncentracija Endotelina 1 nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED

Tabela 16. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije Izoprostan 8 u proceni prisustva ED

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | | Multivarijantni logistički regresioni model | |
|--|--|------------------|---|--------------|
| | UO* | p | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 3,457 | <0,001 | 1,031 | 0,154 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,225 | 0,001 | 1,115 | 0,114 |
| Pušački status | 0,666 | 0,290 | / | / |
| Fizička aktivnost | 1,096 | 0,786 | / | / |
| Porodična anamneza za KVB | 2,324 | 0,020 | 1,630 | 0,214 |
| Dijabetes | 0,001 | 0,997 | / | / |
| Hipertenzija | 1,112 | <0,001 | 1,168 | 0,008 |
| Izoprostan 8 | 1,015 | 0,092 | 1,000 | 0,998 |

*Unakrsni odnos

U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa biomarkera Izoprostan 8 je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,092. Međutim, u prethodno identifikovanom multivarijantnom regresionom modelu je pokazao da koncentracija Izoprostana 8 nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED.

Tabela 17. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije Homocisteina u proceni prisustva ED

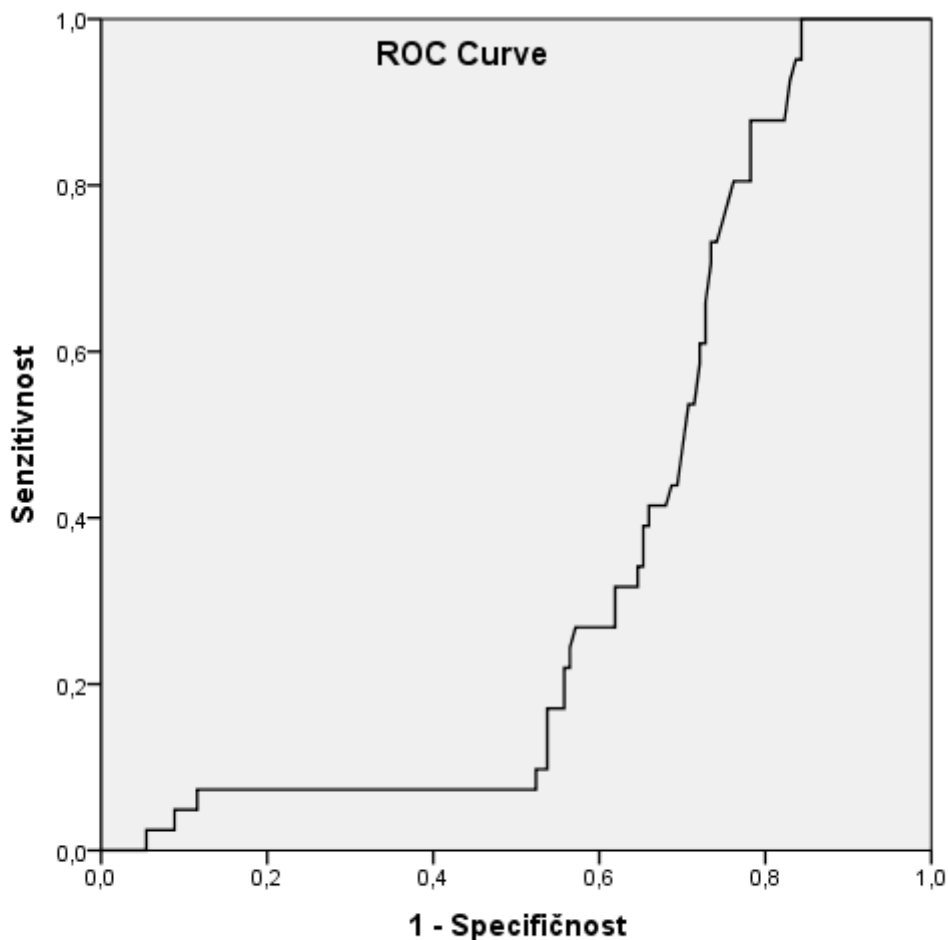
| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | | Multivarijantni logistički regresioni model | |
|--|--|------------------|---|--------------|
| | UO* | p | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 3,457 | <0,001 | 1,031 | 0,161 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,225 | 0,001 | 1,116 | 0,110 |
| Pušački status | 0,666 | 0,290 | / | / |
| Fizička aktivnost | 1,096 | 0,786 | / | / |
| Porodična anamneza za KVB | 2,324 | 0,020 | 1,630 | 0,208 |
| Dijabetes | 0,001 | 0,997 | / | / |
| Hipertenzija | 1,112 | <0,001 | 1,172 | 0,008 |
| Homocistein | 1,084 | 0,097 | 1,010 | 0,878 |

*Unakrsni odnos

U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa biomarkera Izoprostan 8 je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,097. Međutim, u prethodno identifikovanom multivarijantnom regresionom modelu je pokazao da koncentracija Izoprostana 8 nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED.

Imajući u vidu da je samo nivo hsCRP pokazao nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni prisustva ED, za vrednost ovog parametra je urađena i ROC analiza (Grafikon 22).

Grafikon 22. Odnos senzitivnosti i specifičnosti nivoa hsCRP u krvi u predikciji prisustva ED



ROC analiza je pokazala da je područje ispod krive imalo vrednost od 0,352 ($p=0,004$). Najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti za detekciju ED detektovana je pri vrednosti hsCRP od 0,67. Pri ovoj vrednosti senzitivnost je bila 0,878, a 1-specifičnost 0,796.

Imajuću i vidu da se primarni cilj studije odnosio na ulogu ED u ranoj detekciji oštećenja endotela, dalja analiza se odnosila na ispitivanje prediktivnih vrednosti ispitivanih biohemijskih markera samo u kontrolnoj grupi i grupi sa samo ED (tabela 18-22).

Tabela 18. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije hsCRP u proceni prisustva ED kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | |
|--|--|--------------|
| | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 0,952 | 0,825 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,025 | 0,067 |
| Pušački status | 0,824 | 0,702 |
| Fizička aktivnost | 1,222 | 0,651 |
| Porodična anamneza za KVB | 1,208 | 0,701 |
| Koncentracija hsCRP | 1,274 | 0,178 |

*Unakrsni odnos

Kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa, samo indeks telesne mase pokazuje prediktivnu vrednost na nivou značajnosti od 0,1. U ovakvoj analizi koncentracija hsCRP ne pokazuje značajnu prognostičku vrednost u prepoznavanju osoba sa ED (bez prisustva hipertenzije ili dijabetesa ili KVB).

Tabela 19. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije biomarkera ADMA u proceni prisustva ED kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | |
|--|--|-------|
| | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 0,952 | 0,825 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,025 | 0,067 |
| Pušački status | 0,824 | 0,702 |
| Fizička aktivnost | 1,222 | 0,651 |
| Porodična anamneza za KVB | 1,208 | 0,701 |
| Koncentracija ADMA | 1,009 | 0,356 |

*Unakrsni odnos

Rezultati logističke regresione analize prikazani na Tabeli 19 pokazuju da koncentracija u krvi biomarkera ADMA ne predstavlja statistički značajan prediktor ranog štećenja endotela manifestovanog kao pojava ED bez pratećih komorbiditeta (hipertenzije ili dijabetesa) ili kardiovaskularnog oboljenja.

Tabela 20. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije biomarkera Endotelin 1 u proceni prisustva ED kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | | Univarijantni logistički regresioni modeli | |
|--|--|--------------|--|-------|
| | UO* | p | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 0,952 | 0,825 | / | / |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,025 | 0,067 | 1,014 | 0,231 |
| Pušački status | 0,824 | 0,702 | / | / |
| Fizička aktivnost | 1,222 | 0,651 | / | / |
| Porodična anamneza za KVB | 1,208 | 0,701 | / | / |
| Koncentracija Endotelin 1 | 1,896 | 0,005 | 2,001 | 0,004 |

*Unakrsni odnos

Rezultati prikazani na Tabeli 20 pokazuju da su u univarijantnim regresionim jednačinama varijable indeks telesne mase i koncentracija Endotelina 1 pokazale statistički značajnu prognostičku vrednost u detekciji ispitanika sa izolovanim prisustvom ED. MULTivarijantni regresioni model je dalje pokazao da jedino koncentracija Endotelina 1 ima statistički značajnu nezavisu vrednos u deekciji ranog stepena oštećena endotela manifestovanog kao izolovano prisustvo ED bez pratećih komorbiditeta. Rezultati ove analize pokazali su das a svakom jedinicom porasta Endotelina u krvi, verovatnoća prisustba ED raste dva puta.

Tabela 21. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije biomarkera Izoprostan 8 u proceni prisustva ED kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | |
|--|--|-------|
| | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 0,952 | 0,825 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,025 | 0,067 |
| Pušački status | 0,824 | 0,702 |
| Fizička aktivnost | 1,222 | 0,651 |
| Porodična anamneza za KVB | 1,208 | 0,701 |
| Koncentracija Izoprostan 8 | 0,999 | 0,943 |

*Unakrsni odnos

Rezultati logističke regresione analize prikazani na Tabeli 19 pokazuju da koncentracija u krvi biomarkera Izoprostan 8 ne predstavlja statistički značajan prediktor ranog šteenja endotela manifestovanog kao pojava ED bez pratećih komorbiditeta (hipertenzije ili dijabetesa) ili kardiovaskularnog oboljenja.

Tabela 22. Rezultati logističke regresione analize u ispitivanje prediktivnog značaja koncentracije biomarkera Homocistein u proceni prisustva ED kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa

| Varijable | Univarijantni logistički regresioni modeli | |
|--|--|-------|
| | UO* | p |
| Aktuelni uzrast (godine) | 0,952 | 0,825 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) | 1,025 | 0,067 |
| Pušački status | 0,824 | 0,702 |
| Fizička aktivnost | 1,222 | 0,651 |
| Porodična anamneza za KVB | 1,208 | 0,701 |
| Koncentracija Homocistein | 0,940 | 0,465 |

*Unakrsni odnos

Rezultati logističke regresione analize prikazani na Tabeli 19 pokazuju da koncentracija u krvi biomarkera Homocistein ne predstavlja statistički značajan prediktor ranog štećenja endotela manifestovanog kao pojava ED bez pratećih komorbiditeta (hipertenzije ili dijabetesa) ili kardiovaskularnog oboljenja.

DISKUSIJA

Endotel je kompleksan organ koji kontroliše homeostazu krvnih sudova integrišući signale između vaskularnog zida i lumena suda. U fiziološkim uslovima, on održava normalan vaskularni tonus i protok krvi, ali, u patološkim uslovima, endotel može da modifikuje svoj fenotip izazivajući inflamaciju, vazokonstrikciju i trombozu. Ovaj abnormalni odgovor se se može manifestovati različitim kliničkim manifestacijama, koje su mogu javljati i u odsutvu detektabilnih morfoloških promena krvnog suda. Etiologija izmenjene endotelne funkcije je multifaktorijalna, a mehanizmi koji ih izazivaju su kompleksni. I pored velikog broja istraživanja koja su se bavila ovom problematikom, mnogobrojna pitanja su ostala još uvek nedovoljno proučena i jasna.

Disfunkcija endotela je stanje koje posledica dugotrajnog delovanja različitih faktora rizika i predstavlja osnovu za nastanak morfoloških promena koje vode u aterosklerozu. Učestalost ovog poremećaja zdravlja je toliko velika, da se procenjuje da praktično svaki čovek iznad 40 godine života ima promene na krvnim sudovima. Intenzitet ovakvih promena zavisi od uzrasta, ali sami početak aterosklerotičnog procesa, smatra se da počinje još u najranijem dobu. Ipak, istraživanja su pokazala da je uglavnom potrebno da prođe više decenija da dođe do kliničke manifestacije oštećenja funkcije endotela. Stoga, može se pretpostaviti da je period patogeneze ateroskleroze dugačak i da presimptomatska faza tj faza reverzibilnih promena traje dovoljno dugo da ima smisla raditi skrining u opštoj populaciji u cilju otkrivanja osoba kod kojih se mogu sprečiti nastanak ireverzibilnih promena. Idealno bi bilo kada bi kada bi nefarmakološkim merama (kao što su npr. redukcija masnoća u ishrani, redukcija telesne težine, prestanak pušenja, pojačana fizička aktivnost i dr) ili lekovima mogli da delujemo u fazi kada do definitivnih aterosklerotskih promena još nije došlo. Međutim, kako je ova reverzibilna faza prisutna samo u ranoj fazi procesa ateroskleroze to jasno skreće pažnju na neophodnost pronalaženja načina za identifikaciju markera i/ili postupaka za rano otkrivanje poremećaja funkcija endotelne ćelije.

Prepoznavanje uloge prisutstva ED kao indikatora najranije kliničke manifestacije oštećenja endotela daje veliku mogućnost u otkrivanju pacijenta koji su pod povećanim rizikom za nastanak težih i ireverzibilnih vaskularnih i kardiogenih oštećenja. Osim toga, detekcija nivoa biohemijskih markera koji su prisutni u najranijim fazama oštećenja endotela (pre svega kod pacijenta sa ED bez drugih klinički manifestnih znakova poremećaja funkcije endotela) daje uvid

u još senzitivniju procenu rizika za nastanak progresivnijih formi endotelnog oštećenja. Naša studija predstavlja prvu studiju u našoj populaciji koja se bavila ispitivanjem ovom problematikom.

Jedan od ciljeva istraživanja bio je i procenjivanje stepena oštećenja endotela na osnovu merenja nivoa sledećih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela: ADMA (endogeni inhibitor NO sintetaze), hsCRP (marker inflamacije), Endotelin-1 (endotelni vazokonstriktor), homocistein (marker KBS), Isoprostan 8 (marker oksidativnog stresa). Svi ispitivani biohemijski marker, osim nivoa hsCRP su progresivno rasli počev od kontrone grupe, preko grupe sa izolovanim prisusutvom ED, grupa sa ED i hipertenzijom ili dijabetesom melitusom tip 2, sve do grupe sa koronarnom bolešću srca. Jedino su najviše vrednosti hsCRP zabeležene su grupi sa ED i DM tip 2, ali je i kod ovog markera najniža vrednost registrovana u kontrolnoj grupi. Takođe, u analiziranju povezanosti između vrednosti FMD i ispitivanih biohemijskih marakera registrovana je statistički visoko značajna negativna povezanost između nižih vrednosti procenta pritiskom izazvane dilatacije brahijalnih arterija i viših vrednosti hsCRG i Homocisteina, dok je ova vrta korelacija bila statistički značajna sa višim vrednostima nivoa Endotelima 1 i Izoprostana 8. Isti smer povezanosti registrovan je i između FMD vrednosti (izražene u procentima) i koncentracije biohemijskog markara ADMA. ali ova korelacija nije bila statistički značajna. Naši rezultati su podržali hipoteze u kojima su nivoi ispitivanih biohemijskih marakera bili povišeni kod pacijenata sa različitim oboljenjima u čijoj osnovi se nalazi poremećaj funkcije endotela.

Mnogobrojna istraživanja poslednjih decenija su takođe ispitivala značaj ovih biohemijskih markera u identifikaciji različitih grupa pacijenata.

Uloga endotelina u patofiziološkom procesu nastanka kardiovaskularnih oboljenja je prepoznata pre skoro tri decenije. Naime, Janagisawa-e i sar. su 1988. godine istakli značaj ovog biohemijskog markera u kardijalnoj endotelno-miokardnoj interakciji (216). Endotelin 1 pripada grupi vazokonstriktornih peptida. Istraživanja su pokazala da je nivo Endotelina 1 povećan kod čitavog spektra oboljenja u čijoj osnovi se nalazi poremećaj funkcije endotela. Naime, uočeno je da je nivo ovog biomarkera povećan kod pacijenata sa aterosklerotičnim plakovima, infarktom miokarda, esencijalnom hipertenzijom, plućnom hipertenzijom i srčanom insuficijencijom (217,218,219). Smatra se da je suština povećanja Endotelina 1 u plazmi smanjena sinteza proteina plazme sa receptorima za endotelin putem kojih se transportuje, smanjeni klirens ili povećano oslobađa ovaj biohemijski marker. U istraživanju uloge

Endotelina 1 u skriningu osoba sa poremećom funkcijom endotela, uočeno je da važnu ulogu ima ravnoteža NO sa jedne strane i Endotelina 1, sa druge. Naime, poznata je činjenica da je smanjena aktivnost NO jedan od prvih i najvažnijih znakova endotelne disfunkcije. Istraživanja su pokazala da je Endotelin-1, kao vazokonstriktor, u osetljivoj ravnoteži sa NO regulacijom vaskularnog tonusa (220). U grupi pacijenata sa hipertenzijom je registrovano da je došlo do poremećaja u proizvodnji ili dejstvu glavnog endotelnog vazodilatatora NO-a, koji je istovremeno praćen sa predomonacijom vazokonstriktora kao što je Endotelin 1 (221). Uočeni rezultati su doveli do postavljanja hipoteze da narušena ravnoteža između vazodilatatora i vazokonstriktora u endotelnim ćelijama dovodi do povišenja krvnoga pritiska. Ova zapažanja su potvrdila hipotezu o značajnoj ulozi povećane koncentracije Endotelina 1 kod oboljenja u čijoj osnovi se nalazi poremećaj funkcije endotela. (141). Takođe je pokazano da oboljenje kao što je dijabetes mellitus tip 2 indukuje prekomernu ekspresiju Endotelina 1 u glomerularnim i tubularnim epitelnim ćelijama koji vodi ka daljoj progresiji bolesti. Pokazano je i da dijabetesom indukovani povišeni nivo bubrežnog Endotelina 1 dovodi do glomerularne hiperperfuzije i oštećenja tubulointercijuma.

U cilju povećanja senzitivnosti procene ukupnog kardiovaskularnog rizika, poslednjih godina su se mnogobrojna istraživanja fokusirala i na markere inflamacije. U tom smislu najveći značaj je uočen kod ispitivanja nivoa C-reaktivnog proteina. CRP je prvi put detektovan 1930. godine, kada su William Tillet i Thomas Francis sa Rockefeller Univerziteta izolovali frakciju iz seruma pacijenata inficiranih *Streptococcus pneumoniae* (222). Poslednjih decenija, CRP je prihvaćen kao pokazatelj sistemske inflamacije i rutinski se u kliničkoj praksi koristi kao marker postojanja inflamatornih stanja. Poznato je da CRP aktivira kaskadu komplementa klasičnim putem, a depoziti CRP su nađeni i u aterosklerotskim plakovima. Radi poboljšanja senzitivnosti, specifičnosti i pouzdanosti određivanja niskih koncentracija CRP, kao i u cilju procene rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti razvijeni su visokoosetljivi testovi (engle. *high sensitivity CRP*, hs-CRP). Rezultati brojnih studija su povrdili postojanje korelacije između povišenih vrednosti hsCRP i povećanog rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (223,224). Istraživanja su pokazala da je povišen nivo hsCRP povezan sa većim rizikom od budućeg kardiovaskularnog događaja, kako kod zdravih osoba, tako i kod osoba sa stabilnom i nestabilnom koronarnom arterijskom bolešću (225). Rezultati metaanaliza, vrste studije koja pruža naviši nivo dokaza o uzročno-posledičnoj povezanosti, su ukazala na činjenicu da je

koncentracija hsCRP veća ili jednaka 3mg/L povezana sa 60% većim rizikom od nastanka kardiovaskularnih obolenja. Takođe je u nekim ispitivanjima registrovano da koncentracija hsCRP raste u težem obliku nestabilne angine, u toj kohorti pacijenata je pokazano da ovaj biomarker ima i nezavisnu prognostičku vrednost. Takođe, u istraživanju Stranga i saradnika je uočeno da visoka koncentracija hsCRP posle akutnog infarkta miokarda ukazuje na nepovoljan ishod, uključujući oštećenje levog srca, i povećan rizik od rupture komore i smrti (226). Imajući u vidu sve navedeno, *American Heart Association (AHA)* je 2010. godine u svom vodiču za procenu kardiovaskularnog rizika kod asimptomatskih odraslih osoba uvrstila određivanje koncentracije hsCRP. Određivanje hsCRP u cilju procene ukupnog kardiovaskularnog rizika kod muškaraca starijih od 50 godina i žena starijih od 60 godina uvedeno je kao preporuka klase IIB (227). Arthurs i sar. su u svom istraživanju pokazali da u kohorti pacijenata sa koronarnom bolešću, CRP ima nezavisnu prediktivnu ulogu u identifikaciji pacijenata koji će u budućnosti razviti akutni koronarni sindrom (228). Međutim, bitno je istaći činjenicu da se povećanje nivoa CRP može se javiti i zbog raznih drugih poremećaja u organizmu, nezavisno od prisustva kardiovaskularne bolesti, pa se niska senzitivnost smatra glavnim nedostatkom CRP kao indikatora rizika za kardiovaskularno oboljenje. Meta analiza, koja je obuhvatila 160.309 osoba, imala je za cilj da uporedi koncentracije hsCRP sa konvencionalnim faktorima rizika i inflamatornim markerima u grupi pacijenata sa anamnezom vaskularne bolesti. Rezultati ovog sofisticiranog ispitivanja su pokazali da je povezanost koncentracije CRP sa rizikom koronarne bolesti direktno zavisi od kofaktora tj potencijalnog prisustva konvencionalnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (229). Iako je do danas sprovedeno na desetina studija koja su se bavila ispitivanjem ovog istraživačkog pitanja, još uvek ne postoje usaglašeni rezultati. Ipak, generalno se smatra da povišena koncentracija hsCRP u cirkulaciji predstavlja marker inflamacije koji ukazuje na uznapredovalu aterosklerozu kod pacijenata sa koronarnom bolešću, i predstavlja nezavisan prediktor nepovoljnih ishoda kod pacijenata sa kardiovaskularnom boleću (230). Registrovano je da je relativni rizik za razvoj koronarne ishemijske bolesti 1,58 puta veći kod osoba koje imaju koncentracije hsCRP>3mg/L u odnosu na osobe sa vrednostima hsCRP<1mg/L. Takođe je uočeno da razni farmakološki (npr. primena acetil salicilne kiseline, statina,) i nefarmakološki postupci (npr. smanjenje telesne težine, prestanak pušenja, povećanja fizička aktivnosti), za koje je dokazano da smanjuju kardiovaskularni rizik, ujedno smanjuju i nivoa hsCRP-a. Iz tog razloga se smatra da koncentracija ovog markera inflamacije može biti

biti korisna u praćenju efektivnosti primena mera primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti. Rezultati navedenih istraživanja su dovela i do postavljanja hipoteze da koncentracija hsCRP-a može imati i prediktivnu vrednost u prepoznavanju osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom, da može biti značajna u praćenju aktivnosti koronarne bolesti, kao i proceni lečenja lečenja kardiovaskularnih oboljenja.

Asimetrični dimetilarginin (ADMA) je modifikovana molekula arginina koji se proizvodi u svim ćelijama organizma tokom uobičajenih procesa sinteze proteina. Mnogobrojna istraživanja pokazala su da je ADMA marker endotelne disfunkcije i nezavisni faktor predikcije oboljevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti (231,232). Najverovatniji mehanizam kojim ADMA ostvaruje negativan uticaj na kardiovaskularni sistem je kompetitivna inhibicija NO sintetaze, iako su istraživanja pokazala da NO-nezavisni mehanizmi ne mogu biti isključeni, pa se pretpostavlja da se u pozadini nalazi mnogo složeniji patofiziološki proces od kojih je NO samo jedna od komponenata (233). Naime, poznato je da se azot monoksid u endotelnim ćelijama iz L-arginina delovanjem NO-sintetaze. Imajući u vidu da endotelni NO ima vazoprotektivnu ulogu, njegovo dejstvo se ispoljava kao stimulacija preživljavanja i proliferacije endotelnih ćelija sa istovremenom inhibicijom proliferacije ćelija glatke muskulature i sprečavanjem adhezije trombocita i ćelija inflamacije na zidove krvnih sudova. Pri tome, treba imati na umu činjenicu da samo slobodni ADMA, a ne ADMA koji je vezan za proteine, može blokirati NO-sintetazu (233). Takođe, s obzirom da je NO-sintetaza intracelularni enzim, samo intracelularni ADMA može blokirati NO-sintetazu. ADMA se formira procesima metilacije argininskih ostataka proteina, nakon čega slijedi proteoliza i oslobađanje. Proteoliza metiliranih proteina je proces koj dovodi do oslobađanja slobodnog ADMA, koji za razliku od ADMA vezanog za proteine kompetitivno inhibira NO sintetazu. Intracelularna ADMA se metaboliše do citrulina i dimetilamina delovanjem enzima dimetilarginin dimetilaminohidrolaze. Mali deo ADMA odstranjuje se urinarnom sekrecijom, dok više od 80% se odstranjuje delovanjem dimetilarginin dimetilaminohidrolaze. Stoga, oštećenje funkcije ovog enzima uzrokuje značajno povećanje koncentracije ADMA, što uzrokuje smanjeno stvaranje NO i ubrzanje procesa ateroskleroze (233,234). Dimetilarginin dimetilaminohidrolaza je enzim koji je vrlo osetljiv na oksidativni stres zbog toga što aktivno mesto ovog enzima sadrži sulfhidrilnu grupu. Faktori koji dovode do

oksidativnog oštećenja endotelnih ćelija (citokini, hiperhomocisteinemije, hiperglikemije, infektivni faktori, LDL) mogu uzrokovati oštećenje funkcije dimetilarginin dimetilaminohidrolaze i prekomerno nakupljanje ADMA. Povećana koncentracija ovog biohemijškog markera zatim blokira stvaranje NO što dovodi do poremećaja funkcije endotela. Generalni zaključak ove hipoteze jeste da dimetilarginin dimetilaminohidrolaza, ADMA i NO sintetaza učestvuju u pozitivnoj povratnoj sprezi oštećenja kardiovaskularnog sistema (235,236).

Istraživanja su pokazala da i postoji povezanost između nivoa ADMA i homocisteina, što je takođe potvrđeno i u rezultatima našeg istraživanja. Objašnjenje za ovu pojavu leži u biohemijškim mehanizmama metabolizma ovih biomarkera. Naime, terminalna grupa arginina može se dimetilirati delovanjem enzima protein-arginin-N-metiltransferaze (237). Postoje dve klase ovog enzima.. Tip I učestvuje u katalizi sinteze ADMA, dok tip II u katalizi sinteze simetričnog dimetilarginina–SDMA. Oba tipa enzima koriste S-adenozilmetionin, koji se sintetiše iz metionina i ATP-a, kao donora metilne grupe. Nakon transfera metilne grupe, S-adenozilmetionin se konvertuje u S-adenozilhomocistein, a zatim u homocistein. Na taj način se objašnjava biohemijška osnova činjenice da visoke koncentracije ADMA često prate i visoke koncentracije homocisteina (238,239).

Homocistein je aminokiselina koja sadrži sumpor i nastaje kao intermedijarni produkt metabolizma esencijalne aminokiseline metionin. Njegova hemijska struktura poznata još od 1932 godine. Istraživanja su pokazala da nivo homocisteina u organizmu zavisi od fizioloških faktora kao što su uzrast i pol, ali i od niza faktora koji su vezani za način života (pre svega način ishrane i pušački status). Takođe, koncentracija ukupnog homocisteina u populaciji muškaraca je za oko 25% viša nego kod premenopausalnih žena. Ova razlika se smanjuje posle menopauze, ali nikad u potpunosti ne nestaje. Pokazno je da se u trudnoći koncentracija homocisteina smanjuje zbog smanjenja koncentracije slobodnog albumina u plazmi, za koji je vezan veći deo homocisteina (240,241). Što se tiče referentnih vrednosti homocisteina, oni u različitim istraživanjima u zdravoj populaciji variraju od 24 do 34%, pa zbog toga i ne postoji konsenzus oko ovog pitanja. Naime, raspon koncentracija kod zdravih ispitanika iznosi od 5 do 15 mmol/L, pri čemu je normalna distribucija pomerena ka višim vrednostima, a gornja granica referentnih vrednosti se od laboratorije do laboratorije bitno razlikuje. Iz toga razloga je danas

opšteprihvaćeno mišljenje da zbog heterogenosti faktora koji mogu da utiču na nivo homocisteinemije za svaku populaciju trebaju biti određene referentne vrednosti (242). Dugi niz godina je ovaj biomarker ispitivan u kontekstu nasledne bolesti homocistinurije koju karakterišu visoka koncentracija homocisteina u plazmi, venska i arterijska tromboza, kao i veoma brz razvoj aterosklerotičnih promena. Najnovija istraživanja u ovoj oblasti su pokazala da i vrlo blag kontinuiran rast homocisteina predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak aterogeneze i trombogeneze. Uticaj povišene koncentracije homocisteina u plazmi je složen i ispoljava se kroz mnoge metaboličke procese koji uzrokuju patološke promene na krvnim sudovima. Danas se smatra da homocistein jedan od vodećih faktor u procesima oksidativnog stresa koji ima značajnu ulogu u procesima ateroskleroze. Ova povezanost je uočena još 1976. godine, kada je zabeležena pojava koronarne bolesti kod pacijenata sa poremećenim metabolizmom homocisteina (243). Ipak, iako u narednih 15 godina ova hipoteza nije bila odbačena, bilo je samo sporadičnih opisa studija slučajeva na ovu temu. Međutim, u poslednje dve decenije interesovanje za ovu problematiku je naglo poraslo (244,245,246). Rezultati velikog broja ovih istraživanja su potvrdili hipotezu da postoji jaka korelacija između hiperhomocisteinemije i povećane sklonosti ka aterogenezi. Naime, sve ove studije su konzistentno pokazale patološke promene na kardiovaskularnom sistemu uz istovremeno detektovanu hiperhomocisteinemiju i homocistinuriju. Eksperimentalne studije su pokazale da u slučajevima povišene koncentracije homocisteina u njegovom metabolizmu, umesto fibrilarne forme, tvora globularna forma sulfatizovanih proteoglikana. Takođe uočeno je i da kulture normalnih endotelih ćelija pri in vitro izazvanoj povećanoj ekspoziciji homocisteina, počinju da sintetišu globularno izmenjenu formu sulfatizovanih proteoglikana koji ulaze u sastav aterosklerotičnog plaka, kao i da eksperimentalno izazvana hiperhomocisteinemija, kod nehumanih primata izaziva deendotelizaciju i zadebljanje intime. Istraživanja koja su se bavila ovom problematikom su pokazala da endotelna citotoksičnost homocisteina može biti samnjena i/ili inhibirana dejstvom azot-oksida, koga proizvodi endotel. Homocistein i azot-oxid reaguju pod fiziološkim uslovima, i daju jedinjenje koje se zove S-nitrozohomocistein. Oba jedinjenja i S-nitrozocistein, imaju značajna vazodilatatorna i antiagregacijska svojstva. Samim tim brzina aterosklerotičnih promena zavisi od ove "rezerve" u endotelu koja je sposobna da proizvodi NO. Znači, kada process ateroskleroze uznapreduje, sve manji broj endotelih ćelija bude na raspolaganju da produkuje azotni-oxid i ispolji reperacioni efekat. Na taj način citotoksični efekat homocisteina

u funkciji vremena sve više dolazi do izražaja. Genetske studije su pokazale da grupa pacijenata sa homozigotnom homocisteinurijom pokazuju rane znake javljanja, venskih i arterijskih tromboza, kao i da homocistein utiče na ravnotežu između prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora u serumu. Rezultati svih ovih studija doveli su do toga da se homocistein, krajem XX veka, svrsta u grupu jednog od 200 potencijalnih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti i pored. Imajući u vidu kompleksnost i hetereogenost faktora za koje se pretpostavlja da značajno utiču na nastanak kardiovaskularnih oboljenja, postavlja se pitanje međusobnog odnosa, interakcije i individualnog doprinosa svakog od ovih faktora u nastanku ovog oboljenja. Dosadašnja istraživanja su pokazali da u grupu najsnažnijih faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja spadaju hipertenzija, pušenje i lipidni status. Rezultati destine istraživanja su takođe pokazali da postoji pozitivna korelacija između ukupnog holesterola, HDL, LDL holesterola, sa jedne strane, i ukupnog homocisteina, sa druge strane. Međutim, u ispitivanjima sprovedenim 1995. i 1996. godine, po prvi put se ističe da nivo homocisteina može da ima i nezavisnu prediktivnu vrednost u nastanku kardiovaskularnih oboljenja bez obzira na lipidni status u organizmu (245). U takvim vrstama istraživanja najveći problem je bio diferencijacija uticaja hiperhomocisteinemije u odnosu na hipertenziju, jer je dokazana izuzetno jaka pozitivna korelacija između ova dva faktora rizika (246,247).

Jedna od hipoteza o nastanku ateroskleroze je i hipoteza oksidativne modifikacije lipoproteinskih čestica. Naime, novija istraživanja ukazuju da se u osnovi ateroskleroze nalazi oksidativni stres. Rezultati mnogobrojnih studija su pokazali da je ateroskleroza posledica oksidativnog stresa tj povećane produkcije slobodnih radikala, ali sa druge strane rezultati nekih istraživanja takođe ukazuju da ateroskleroza produkuje oksidativni stres. Ovo su dva suprotna mišljenja po kome je u jednom oksidativni stres uzrok, a u drugom oksidativni stres je posledica ateroskleroze. U svakom slučaju jasno je da je oksidativni stres nezaobilazna karika u ovom procesu. Najšira definicija oksidativnog stresa odnosi se na stanje/fenomen koji se javlja kada faktori oksidativnog stresa-prooksidansi (slobodni radikali) postaju dominantni u odnosu na mehanizme antioksidativne zaštite organizma. Jedan od glavnih markera oksidativnog stresa u organizmu jeste Izoprostan. Iz tog razloga je ispitivanje i nivoa ovog biomarkera bio jedan od ciljeva našeg istraživanja. Izoprostani su grupa jedinjenja sličnih prostaglandinima koji nastaju neenzimskom peroksidacijom arahidonske kiseline. Odavno je usvojeno naučno mišljenje da

slobodni radikali direktno učestvuju u oštećenju funkcije endotelnih ćelija i mogu inicirati i/ili intenzivirati procese ateoskleroze. Novija istraživanja su pokazala da nivo Izoprostana 8 predstavlja značajan marker antioksidantne deficijencije i oksidativnog stresa. Takođe je pokazano da vrednosti ovog parametra koreliraju prisustvom i/ili težinom registrovanog kardiovaskularnog oboljenja (248-250).

Imajući u vidu navedene činjenice, publikovane u desetinama istraživanja u poslednje dve decenije, koje govore o patofiziološkoj i biohemijskoj pozadini povišenog nivoa ispitivanih biohemijskih markera kod oboljenja u čijoj osnovi se nalazi poremećaj funkcije endotela, ne iznenađuje činjenica da se stalno traga za idealnim markerom ranog (po mogućnosti još uvek nemanifestnog) oštećenja endotela. Naime, detekcija nivoa biohemijskih markera koji su prisutni u najranijim fazama oštećenja endotela omogućava senzitivnu i pouzdanu procenu rizika za nastanak progresivnijih formi endotelne oštećenja. Nakon, toga podjednako su aktuelna i istraživačka pitanja određivanja graničnih vrednosti ovih bioindikatora poremećaja endotelne funkcije koji daju najbolji odnos senzitivnosti, specifičnosti i prediktivnih vrednosti. Drugim rečima, cilj je da se identifikuje stabilan biomarker, a zatim i njegove granične vrednosti iznad koje će se sa visokom verovatnoćom ukazivati na postojanje disfunkcije endotela, uz istovremeno nisku verovatnoću lažno pozitivnih i lažno negativnih. Imajući u vidu činjenicu da bi pojava ED mogla da predstavlja najraniju kliničku manifestaciju poremećaja funkcije endotela, ispitivanje nivoa ispitivanih biohemijskih markera koji ukazuju na ovu podgrupu pacijenata bi mogla da predstavlja novu sferu u kojoj se povezuju hipoteze bioindikatora oštećenja endotela i prva uočljiva klinička manifestacije disfunkcije endotela. Deo našeg istraživanja koji se odnosio na ispitivanje prediktivne vrednosti navedenih biohemijskih parametara u prepoznavanju osoba sa ED ukazao je na činjenice da u našoj populaciji nivo hsCRP predstavlja indikator prisustva ED, dok je nivo Endotelina 1 prepoznat kao marker prisustva početnog stepena oštećenja endotela, klinički manifestanog kao izolovana ED (tj bez prisustva bilo kog drugog stanja i/ili oboljenja u čijoj osnovi se nalazi poremećaj funkcije endotela). U prilog ove hipoteze govori i korelaciona analiza u našoj studiji koja je pokazala da je u našem uzorku ispitanika postojala statistički značajna negativna povezanost između višeg stepena ED (tj nižeg IIEF-5 skora) i viših vrednosti vrednosti ova dva biomarkera (hsCRP i Endotelina 1), ali je značajna povezanost u ovom smislu pokazana i između nižih vrednosti IIEF-

5 i viših vrednosti biomarkera ADMA. U istraživanju Aktoz i sar. je zakodje pokazano da ADMA nema značajnu prediktivnu vrednost u generalnom prepoznavanju pacijenata sa ED, ali da njena vrednost leži u toma da vrednost ovog indikatora ukazuje sa visokom verovatnoćom na stepen težine ED, izražene preko IIEF-5 skora (251,252). Naime, u ovom istraživanju je pokazano da je i nakon kontrole za efekat uzrasta, sa svakim porastom ADMA za 1 $\mu\text{mol/ml}$, verovatnoća prisustva teške ED rasla za oko 14 puta. Prediktivna vrednost ovog biohemijskog parametra nije bila značajna za otkrivanje pacijenata sa umerenim ili blagim simptomima ED (252). Sa druge strane, u studiji sprovedenoj u Nemačkoj koja se ograničila samo na ispitivanje kohorte pacijenata sa ED, ispitivano je da koncentracija biomarkera ADMA u toj grupi može da ukaže na prisustvo onih kod kojih je došlo do ireverzibilnih promena na krvnim sudovima i manifestnog kardiovaskularnog oboljenja. Rezultati ovog ispitivanja su dalje pokazali da u toj vulnerabilnoj kohorti ADMA ima značajnu prognostičku vrednost u detekciji onih kod kojih će doći do srčanog oboljenja, podržavajući hipotezu o značaju ovog biomarkera kod težih stepena oštećenja endotela. U navedenoj studiji je pokazano da osobe sa ED kod kojih su se vrednosti ADMA markera kretale u rasponu 0,48-0,75 $\mu\text{mol/ml}$ su imale 3,3 puta veću verovatnoću za nastanak kardiovaskularnog oboljenja u odnosu na one čije su vrednosti ovog markera bile ispod 0,45 $\mu\text{mol/ml}$. Ovaj rizik je rastao sa porastom koncentracije ADMA, tako da je u grupi ispitanika sa ED čije su vrednosti bile preko 0,75 $\mu\text{mol/ml}$ verovatnoća prisustva kardiovaskularnog oboljenja rasla za skoro 9 puta u odnosu na osobe sa ED čije su ADMA vrednosti bile ispod 0,45 $\mu\text{mol/ml}$ (253).

Studija koja se sprovedena u Italiji imala je sličan dizajn i koncept kao istraživanje koje smo mi sproveli i takođe je uključila grupe pacijenata sa izolovanim prisustvom ED, kao i podgrupe koje su osim ED imale dijabetes ili hipertenziju. U ovo istraživanje je radi komparativne analize uključena i grupa zdravih tj kontrolna grupa, dok ovo istraživanje (za razliku od našeg) nije uključilo podgrupu sa manifestnim kardiovaskularnim oboljenjem (170). U navedenom istraživanju Bocchio i sar su takođe ispitivani nivoi različitih biohemijskih markera-indikatora aktivacije endotela, uključujući VCAM-1 (engl. *Vascular cell adhesion molecule*), ICAM-1 (engl. *Intracellular adhesion molecule*), P-selektin i Endotelin 1. Rezultati ispitivanja su pokazali da su nivoi ispitivanih biohemijskih markera bili statistički značajno viši kod pacijenata sa izolovanom ED u poređenju sa kontrolnom grupom, dok ova razlika nije registrovana između

pacijenata sa izolovanim ED u poređenju sa onim koji su imali i ED i hipertenziju/dijabetes. U ispitivanju prediktivnog značaja navedenih biohemijskih markera u sudiji u Italiji uočeno je da je jedino nivo Endotelina 1 (nakon kontrole na indeks telesne mase i pušačkog statusa, kao potencijalnih konfauding faktora) bio značajan marker izolvanog prisustva ED, ukazujući na njegovu prognostičku ulogu u detekciji pacijenata sa početnim stepenom oštećenja funkcije endotela. Rezultati našeg istraživanja su u potpunosti u saglasnosti sa ovim istraživanjem jer je i u našoj populaciji ispitanika potvrđena ova hipoteza. Naime, naša studija je pokazala da je sa svakom jedinicom porasta Endotelina u krvi, verovatnoća prisustva ED rasla dva puta nedvosmisleno uvrštavajući ovaj biomarker kao indikator ranih promena na endotelnim ćelijama.

Promene u sastavu i čvrstini krvnim sudova su fiziološki deo procesa starenja. Međutim, iako je poznata činjenica da su ovakve promene direktne uslovljene sa godinama starosti, uočeno je da brzina i intenzitet ovakvih promena na krvnim sudovima zavisi i od prisusutva potencijalnih faktora rizika. Ovakva hipoteza je dovela do stvaranja koncepta "vaskularne starosti" koji je prvi put predstavljen u istraživanju D'Agostino i sar. (254). Prema definiciji ovih autora vaskularna starost jedne osobe je jednaka njenoj hronološkoj tj kalendarskoj starosti jedino pod pretpostavkom da u ličnoj anamnezi te osobe nisu prisutni faktori rizika za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja. Ovakav koncept dovodi do hipoteze da je "osoba stara onoliko koliko su joj stari i krvni sudovi" (255-258). U skladu sa ovakvim pretpostavkama vaskularna starost predstavlja hronološku starost koja je korigovana za individualno opterećenje aterosklartičnim promenama. Iz svega navedenog proizilazi da se vaskualrna i hronološka starost kod jedne osobe mogu značajno razlikovati. Naime, imajući u vidu činjenicu da se individualna aterosklerotična opterećenja mogu značajno razlikovati između osoba istog hronološkog uzrasta, jasno je da se u pozadini ovakvih razlika nalaze različita izloženost sredinskim i genetskim faktorima koji učestvuju u procesu nastanka ateroskleroze.

Imajući u vidu navedene činjenice o konceptu vaskularne starost, jedan od ciljeva našeg istraživanja odnosio se i na ispitivanje prediktivne vrednosti prisusutva erektilne disfunkcije u predviđanju prisusutva razlike između hronološke i procenjene vaskularne starosti kod ispitanika uključenih u istraživanje. Naime, u prethodnoj deceniji brojna istraživanja su pokazala da postoji znažna korelacija između prisustva ED i kardio-vaskularnih oboljenja. Nesumnjivo je da oba oboljenja predstavljaju kliničke manifestacije istog patofiziološkog mehanizma, sugerišući da

verovatno dele istu vaskularnu etiologiju i slične faktore rizika (158,159,259,260). Takođe je uočeno da se najranija klinička manifestacija poremećaja funkcije endotela često ispoljava u arterijama penisa, koje su ubrajaju u najmanje arterije u čovečijem organizmu. Imajući u vidu da je proces ateroskleroze sistemsko oboljenje, ovakva zapaženja dovode do hipoteze da procesi ateroskleroze istovremeno počinju u svim arterijama, ali početak simptomatologije direktno zavisi od dijametra krvnih sudova kojima je ovaj proces zahvaćen, kao i od njihove lokalizacije. Iz tog razloga se može smatrati da je pojava ED "klinički sentinel" rane ateroskleroze i prediktor budućeg ireverzibilnog sistmskog atrosklerotičnog oboljenja (161,261,262).

Rezultati našeg istraživanja su potvrdili ovu hipotezu i pokazali da razlika između hronološke i vaskularne starosti ima tendenciju da bude sve veća počev od kontrolne grupe pa sve do grupa sa rastućom kliničkom manifestacijom oboljenja u čijoj pozadini je oštećenje funkcije endotela. Ustanovljeno je da je predominacija vaskularne nad hronološkom starošću bila statistički značajna u grupama sa prisustvom kardio-vaskularnog oboljenja i u grupi sa ED i hipertenzijom u poređenju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi. Takođe, rezultati ove studije su pokazali da je kombinacija prisustva simptoma ED i hipertenzija bila snažnije povezana sa uznapredovalom vaskularnom starosti u poređenju sa kombinacijom prisustva ED i dijabetesa melitusa tip 2 ili samo izolovanim prisustvom ED. Ovakvo zapažanje je u skladu sa prepostavkom koja je zapažena u prethodnim istraživanjima koja su ustanovila da hipertenzija ubrzava proces starenja krvnih sudova, najverovatnije aktivacijom sistema renin-angiotenzin, povećavanjem osetljivosti ćelija endotela i/ili uticajem na smanjivanje sposobnosti proliferacije ćelija (263,264). U istraživanju Arnett i sar. takođe je pokazano da pacijenti sa hipertenzijom i nakon korekcije na hronološki uzrast, kao potencijalnog konfauding faktora, pokazuju povećanu rigidnost zidova karotidnih arterija (265).

Najvažniji rezultati ovog dela istraživanja proizašli su iz hijerarhijskog regresionog modela koji je pružio senzitivniji pristup u identifikaciji nezavisnih prediktora uznapredovale vaskularne starosti tj njene predominacije u odnosu na kalendarsku dob ispitanika. U ovoj studiji je kao metod procenjivanja vaskularne starosti korišćenja procena na osnovu korišćenja SCORE tablica koje u svojoj kalkulaciji uključuju hronološku starost, pol, pušački status, ukupnu vrednost holesterola u serum, kao i vrednost sistolnog krvnog pritiska (266). Imajući u vidu potencijalni uticaj svih pridruženih faktora koji predstavljaju snažne faktore rizika za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja, a koje nisu uključeni u gore pomenutu kalkulaciju vaskularne

starosti, sve ove varijable su uključene u različite blokove regresionog modela kao potencijalne nezavisne varijable. Rezultati ovako dizajnirane analize su pokazali da pozitivna porodična anamneza za kardio-vaskularna oboljenja (koja predstavlja nemodifikujući faktor rizika) i niz modifikujućih faktora rizika (fizička neaktivost, prisustvo dijabetesa melitusa tip 2 i povišene vrednosti indeksa telesne mase) imaju statistički značajan nezevistan doprinos u predviđanju prisustva diskrepance između vaskularne i hronološke starosti kod istog ispitanika. nemodifikujući faktor u ovoj analizi objašnjava 7,1% varijanse, a modifikujući faktori još dodatnih 8,2% varijanse. U svom istraživanju Łoboz-Rudnicka i sar. su pokazali da je među tradicionalnim faktorima rizika za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja, prisustvo dijabetesa melitusa tip 2 predstavlja naj snažniji prediktor uznapredovale vaskularne starosti u odnosu na kalendarsku dob pacijenata (257). Takođe, ovi autori su pokazali da vrednosti indeksa telesne mase čine dodatni marker dominacije vaskularne u odnosu na hronološku starost. Ovakva teorija je podržana i u istraživanju Masson i sar. koji su opisali da procena uznapredovale vaskularne starosti može biti bazirana na ovom indeksu (267).

U našem istraživanju je po prvi put ispitivan prognostički značaj prisustva ED u detekciji uznapredovale vaskularne starosti. Ova analiza je pokazala da nakon kontrole uticaja svih poznatih glavnih faktora rizika za nastanak kardio-vaskularnog oboljenja, prisustvo ED predstavlja statistički značajan marker dominacije vaskularne u odnosu na hronološku starost sa nezavisnim doprinosom od 9,5% u objašnjenju ove zavisne varijable. Ovakav nalaz ističe činjenicu da se procena prisustva ED može koristiti kao skrining test za identifikaciju osoba sa prisustvom inicijalne faze aterosklerotičnog procesa. Uočeni rezultat mogao bi da ima veliku praktičnu vrednost u smislu prevencije generalizovanih ireverzibilnih vaskularnih promena u populaciji muškaraca. Naime, prethodne studije su pokazale da značajna proporcija muške populacije ne uzima značajno u obzir prevenciju faktora rizika za nastanak kardio-vaskularnih oboljenja koje spadaju u modifikujuću grupu tj one na koje se može uticati (266). Ovakva zapažanja se delimično mogu objasniti postojanjem komplikovanih statističkih modela i epidemioloških prezentacija koja se koriste u promociji prevencije, što generalno nije prihvatljiv obrazac edukacije u opštoj populaciji. Sa druge strane, dosadašnja istraživanja su pokazala da je koncept vaskularne starosti razumljiv u opštoj populaciji i da se sa velikom pažnjom percipira činjenica da krvni sudovi mogu da stare brže nego što to hronološke godine govore (258,266,268,269). Identifikacijom kliničkog pokazatelja koji može jasno da ukaže na

vulnerabilnu grupu koja je pod povišenim rizikom za nastanak sistemske ateroskleroze, mogla bi značajno da se unapredi efektivnost prevencije u ovoj oblasti medicine. U tom smislu, ključna uloga bi se odigrala u urološkim ambulantama gde bi se sa povećanom pozornošću ispitivalo postojanje simptoma poremećaja erektilne funkcije. Identifikacija onih koji imaju samo izolovane simptome ED, bez pratećih komorbiditeta koji ukazuju na poremećaj funkcije endotela, bi bila od najvećeg značaja jer bi se primenom adekvatnih preventivnih mera i postupaka u ovoj grupi pacijenata moglo da spreči nastanak sistemskih ireverzibilnih promena na krvnim sudovima. U tom smislu faktor uzrasta više se ne može smatrati u potpunosti faktorom na kojeg ne možemo uticati, već uključivanjem koncepta vaskularne starosti polako ulazi u sferu modifikujućih faktora rizika.

ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedene studije mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Distribucija ispitanika u odnosu na osnovne socio-demografske karakteristike ukazala je da su pripadnici kontrolne grupe statistički visoko značajno više imali višu/visoku školu u odnosu na ispitanike u drugim studijskim grupama. Takođe, analiza zaposlenosti ispitanika pokazala je da je u grupi sa KVB bilo statistički visoko značajno više penzionera u odnosu na druge ispitivane podgrupe.
2. U posmatranim grupama ispitanika najveća učestalost trenutnog pušenja registrovana je u grupi sa ED i DM tip 2, ali bez statističke značajnosti među grupama. Ukoliko se procenjuje učestalost bivših pušača registrovana je statistički značajna razlika među grupama), sa značajnom proporcijom bivših pušača u grupama sa KVB i ED+DM tip 2.
3. Registrovana je statistički visoko značajna razlika među grupama u odnosu na učestalost pozitivne porodične anamneze za KVB, pri čemu je najveća učestalost genetske predispozicije zabeležena u grupi sa KVB, a najmanja u kontrolnoj grupi.
4. Među ispitivanim grupama postojala je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa telesne mase. Najviše vrednosti indeksa telesne mase zabeležene su u grupi sa ED i hipertenzijom, a najniža vrednost registrovana je u kontrolnoj grupi.
5. Među ispitivanim grupama nije zabeležena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog holesterola, kao i u vrednostima LDL holesterola i triglicerida, dok je ova razlika bila značajna kada se analizirala vrednost HDL holesterola. Najviše vrednosti HDL zabeležene su u grupi sa ED i kontrolnoj grupi, a najniža vrednost registrovana je u grupi sa KVB.
6. Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa hsCRP. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da su ispitanici sa ED i DM tip 2 imali statistički značajno viši hsCRP u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi.
7. Među ispitivanim grupama je uočena statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa biomarkera ADMA. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da su ispitanici sa koronarnom bolešću imali statistički visoko značajno više vrednosti biomarkera ADMA u odnosu na ispitanike sa ED +DM tip 2, izolovanim ED ($p=0,047$) i kontrolnu grupu.

8. Među ispitivanim grupama je uočena statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa biomarkera Endotelin 1. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da su ispitanici sa koronarnom bolešću imali statistički značajno više vrednosti biomarkera Endotelin 1 u odnosu na ispitanike sa ED +DM tip 2 i kontrolnu grupu.
9. Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa markera Izoprostana 8. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka: a) Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno više vrednosti Izoprostana 8 u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2, izolovanu ED i kontrolnu grup; b) Ispitanici sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno više vrednosti Izoprostana 8 u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2, izolovanu ED i kontrolnu grupu.
10. Među ispitivanim grupama nije registrovana statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa Homocisteina. Najviše vrednosti Homocisteina zabeležene su grupama sa koronarnom bolešću i sa ED i hipertenzijom, a najniže vrednosti registrovane su u grupi sa ED.
11. Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih nivoa testosterona. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da su ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno niže vrednosti testosterona u odnosu na ispitanike sa ED i hipertenzijom i kontrolnu grupu.
12. Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnog IIEF-5 indeksa. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka: a) Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike sa ED i hipertenzijom, izolovanom ED i kontrolnu grupu; b) Ispitanici sa sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi; c) Ispitanici sa sa ED i DM tip 2 su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi; d) Ispitanici sa sa ED su imali statistički visoko značajno više vrednosti IIEF-5 indeksa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi.
13. Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima prosečnih FMD. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna

razlika postojala između sledećih parova podataka: a) Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike sa ED i kontrolnu grupu; b) Ispitanici sa sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi; c) Ispitanici sa sa ED i DM tip 2 su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike sa ED i kontrolnu grupu; d) Ispitanici sa sa ED su imali statistički visoko značajno niže vrednosti FMD u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi.

14. Ispitivanjem korelacije između vrednosti FMD i ispitivanih biohemijskih markera stepena oštećenja endotela uočava se statistički visoko značajna negativna povezanost između nižih vrednosti procenta pritiskom izazvane dilatacije brahijalnih arterija i viših vrednosti hsCRG i Homocisteina, dok je ova vrta korelacija bila statistički značajna sa višim vrednostima nivoa Endotelina 1 i Izoprostana 8. Isti smer povezanosti registrovan je i između FMD vrednosti i koncentracije biohemijskog markera ADMA, ali ova korelacija nije bila statistički značajna.
15. U podgrupi sa FMD manjim od 5% registrovane više prosečne vrednosti svih ispitivanih biohemijskih markera, indikatora oštećenja endotela, u odnosu na podgrupu u kojima su vrednosti FMD bile $\geq 5\%$. Ova razlika je bila statistički značajna kada su u pitanju srednje vrednosti nivoa Homocistena i Endotelina 1, dok je ova razlika bila visoko statistički značajna kad se posmatrao nivo hsCRP u ispitivanim podgrupama.
16. Analiza vrednosti FMD u odnosu na vrednosti IIEF-5 pokazala je da su vrednosti FMD bile najviše u grupi sa normalnom erektilnom funkcijom dok je u grupama sa prisusutvom ED ovaj odnos bio firetktno proporcionalan tj vrednosti FMD su bile sve niže kako se povećavao stepen erektilne disfunkcije (tj kako su vrednosti IIEF-5 smanjivale).
17. Među ispitivanim grupama zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima procenjene vaskularne starosti. Post hoc analiza značajnosti razlike pokazala je da je statistički značajna razlika postojala između sledećih parova podataka: a) Ispitanici sa KVB su imali statistički visoko značajno više vrednosti vaskularne starosti u odnosu na ispitanike sa ED i DM tip 2, izolovanom ED i kontrolnu grupu. b) Ispitanici sa ED i hipertenzijom su imali statistički visoko značajno više vrednosti vaskularne starosti u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi.

18. Prosečna vrednost vaskularne starosti u grupi sa koronarnom bolešći bila je $66,4 \pm 10,3$ godina, što čini povećanje od $11,2 \pm 8,6$ godina u odnosu na aktuelni hronološki uzrast ove podgrupe ispitanika. U ovoj podgrupi procenjena vaskularna starost je bila veća od hronološkog uzrasta kod 34 (91,9%) ispitanika.
19. Prosečna razlika između hronološke i vaskularne starosti u grupi ispitanika sa ED i hipertenzijom bila je $8,2 \pm 5,6$ godina, sa 37 (92,8%) muškaraca kod kojih je registrovana viša vrednost vaskularne u odnosu na biološku starost.
20. Prosečna razlika između hronološke i vaskularne starosti u grupi ispitanika sa ED i dijabetesom melitusom tipa 2 bila je $4,5 \pm 5,0$ godina. U ovoj podgrupi kod 31 (75,6%) ispitanika je registrovana viša vrednost vaskularne u odnosu na hronološku starost.
21. U grupi muškaraca sa izolovanim prisustvom ED, razlika u dva ispitivana uzrasta bila je $4,2 \pm 3,9$ godine, sa 32 (80,0%) ispitanika kod kojih je registrovana viša vrednost vaskularne u odnosu na hronološku starost.
22. U kontrolnoj grupi prosečna diskrepanca između hronološke i vaskularne starosti bila je $1,5 \pm 4,5$ godine. U ovoj podgrupi kod 21 (50,0%) ispitanika vrednosti vaskularne starosti su bile više od hronološke.
23. Analiza razlike u hronološkoj i vaskularnoj starosti ispitanika pokazala da je predominacija vaskularne u odnosu na hronološku starost bila statistički visoko značajno viša u grupi sa koronarnom bolešću u odnosu na sve ostale ispitivane studijske grupe, izuzev u odnosu na podgrupu sa ED i hipertenzijom. Takođe, ispitanici sa ED i hipertenzijom su imali statistički značajno veću razliku između dva posmatrana tipa starosti u odnosu na ispitanike sa ED i dijabetesom tipa 2, ispitanike sa izolovanim ED i kontrolnu grupu.
24. Prediktivni model je pokazao da je blok socijalno-demografskih varijabli (mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje) objasnio 2,5% varijanse u razlici hronološkog uzrasta i procenjene vaskularne starosti ispitanika. Dodavanje varijable "Porodična anamneza za KVB" u drugom modelu je doveo do statistički visoko značajnog povećanja u objašnjenju varijanse posmatrane ishodne varijable za dodatnih 8,6%. Takođe, nakon dodavanja modifikujućih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u sledeći regresioni blok, došlo je do dodatnog statistički visoko značajnog povećanja za 6,5% u objašnjenju postojanja razlike između hronološke i vaskularne starosti. Četvrti model, koji

se sastojao od nivoa ukupnog testosteroone je objasnio još dodatnih 3,9% ove ishodne varijable . Na kraju, dodavanjem varijable “Eretilna disfunkcija” u poslednji blok došlo je do dodatnog objašnjenja razlike hronološke i vaskularne starosti za još 6,1% ($p < 0,01$). Ukupan model je pokazao da su mesto stanovanja, bračni status, obrazovanje, pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularna oboljenja, indeks telesne mase, fizička aktivnost, dijabetes mellitus tip 2, ukupan nivo testosteroone, kao i prisustvo erektile disfunkcije objasnili 27,5% varijanse u diskrepanci između aktuelnog hronološkog uzrasta ispitanika i njegove procenjene vaskularne starosti.

25. Više vrednosti FMD su bile statistički visoko značano povezane sa nižom vaskularnom starošću i manjom razlikom između hronološke i vaskularne starosti i/ili predominacijom hronološke u odnosu na vaskularnu starost. Iako je ovakav smer korelacije pokazan i između procenta dilatacije brahilarne arterije na FMD testu i hronološkog tj. kalendarskog uzrasta, ova povezanost nije bila statistički značajna
26. U univarijantnim regresionim modelima sledeće varijable su pokazale značajnu prediktivnu vrednost pojave ED: aktuelni uzrast, indeks telesne mase, pozitivna porodična anamneza za kardio-vaskularna oboljenja, prisustvo hipertenzije i koncentracija hsCRP. Sve ove varijable su ušle u multivarijantni model u cilju kontrole prisustva potencijalnih pridruženih faktora i međusobne interakcije. Ovaj multivarijantni regresioni model je pokazao da su jedino prisustvo hipertenzije i koncentracija hsCRP imale nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED. U tom smislu je regresivno da je sa svakom jedinicom porasta koncentracije HSCRPA u krvi verovatnoća prisustva ED rasla 1,4 puta.
27. U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa ADMA je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,050. Međutim, u multivarijantnom regresionom modelu je pokazano da koncentracija ADMA nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED.
28. U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa biomarkera Endotelina 1 je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,030. Međutim, u multivarijantnom regresionom modelu je pokazano da koncentracija Endotelina 1 nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED
29. U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa biomarkera Izoprostan 8 je u univarijantnom modelu pokazala značanost od 0,092. Međutim, u multivarijantnom

regresionom modelu je pokazano da koncentracija Izoprostana 8 nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED.

30. U procenjivanju prediktora za prisustvo ED, koncentracija nivoa biomarkera Homocistein je u univarijantnom modelu pokazala značanst od 0,097. Međutim, u multivarijantnom regresionom modelu je pokazao da koncentracija Homocisteina nije pokazala nezavisnu prognostičku vrednost u proceni prisustva ED.
31. Kada se u analizu uključe samo grupa sa izolovanim prisustvom ED i kontrolna grupa, samo indeks telesme mase pokazuje prediktivnu vrednost na nivou značajnosti od 0,1. U ovakvoj analizi koncentracija hsCRP ne pokazuje značajnu prognostičku vrednost u prepoznavanju osoba sa ED (bez prisustva hipertenzije ili dijabetesa ili KVB).
32. Koncentracija u krvi biomarkera ADMA ne predstavlja statistički značajan prediktor ranog šteenja endotela manifestovanog kao pojava ED bez pratećih komorbiditeta (hipertenzije ili dijabetesa) ili KVB.
33. Koncentracija Endotelina 1 ima statistički značajnu nezavisu vrednost u detekciji ranog stepena oštećena endotela manifestovanog kao izolovano prisustvo ED bez pratećih komorbiditeta. Rezultati ove analize pokazali su da sa svakom jedinicom porasta Endotelina u krvi, verovatnoća prisustva ED raste dva puta.
34. Koncentracija u krvi biomarkera Izoprostan 8 ne predstavlja statistički značajan prediktor ranog šteenja endotela manifestovanog kao pojava ED bez pratećih komorbiditeta (hipertenzije ili dijabetesa) ili KVB.
35. Koncentracija u krvi biomarkera Homocistein ne predstavlja statistički značajan prediktor ranog šteenja endotela manifestovanog kao pojava ED bez pratećih komorbiditeta (hipertenzije ili dijabetesa) ili KVB.

Identifikacija ED kao najranije kliničke manifestacije oštećenja endotela ima veliku praktičnu mogućnost u otkrivanju pacijenta koji su pod povećanim rizikom za nastanak težih i ireverzibilnih vaskularnih i kardiogenih oštećenja. Osim toga, detekcija nivoa biohemijskih markara koji su prisutni u najranijim fazama oštećenja endotela omogućava još senzitivniju procenu rizika za nastanak progresivnijih formi endotelne oštećenja. Naša studija je ukazala da nivo hsCRP predstavlja indikator prisustva ED, dok je nivo Endotelina 1 prepoznat kao marker

prisustva početnog stepena oštećena endotela, klinički manifestanog kao izolovana ED. Iz tog razloga rutinska detekcija ovih biomarkera bi imala značajnu vrednost u detekciji osoba koji su pod povećanim rizikom za nastanak sistemskih aterosklerotičnih promena. Osim toga naša studija je ukazala i na činjenicu da je prisustvo ED značajan indikator uznapredovale vaskularne starosti ispitanika. Naime, identifikacija pacijenata koji imaju samo izolovane simptome ED, bez pratećih komorbiditeta koji ukazuju na poremećaj funkcije endotela ima veliku praktičnu vrednost jer bi se primenom adekvatnih preventivnih mera i postupaka u ovoj vulnerabilnoj grupi moglo da spreči nastanak sistemskih ireverzibilnih promena na krvnim sudovima.

LITERATURA

1. Michael Plaut, Alessandra Graziottin, Jeremy PW Heaton (2004). *Sexual Dysfunction*. Health Press Limited, Oxford.
2. McCabe M, Althof SE, Assalian P, Chevret-Measson M, Leiblum SR, Simonelli C, Wylie K (2010). Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 7: 327–36.
3. Levin RJ (2007). Sexual activity, health and well-being—the beneficial roles of coitus and masturbation. *Sex Rel Ther* 22: 135–48.
4. Boul L(2007). Sexual function and relationship satisfaction: an investigation into men's attitudes and perceptions. *Sex Rel Ther* 22: 209–20.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION: ICD-10: International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (1992). World Health Organization. Geneva.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (1994), 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press.
7. Masters WH, Johnson VE (1966): *Human Sexual Response*. Little Brown.
8. Kaplan HS: *Disorders of Sexual Desire* (1979). New York: Bruner/Mazal.
9. "Coalition for DSM-5 Reform"(2013). Coalition for DSM-5 Reform.
10. Nolen-Hoeksema, Susan (2014). *Abnormal Psychology*. 2 Penn Plaza, New York, NY 10121: McGraw-Hill. pp. 366–367. ISBN 978-1-259-06072-4.
11. Maurice, William (2007): "Sexual Desire Disorders in Men." in ed. Leiblum, Sandra: *Principles and Practice of Sex Therapy* (4th ed.) The Guilford Press. New York.
12. Nolen-Hoeksema, Susan (2014). "Abnormal Psychology". McGraw-Hill Humanities/Social Sciences/Languages; 6 Edition, p.368.
13. NIH Consensus Conference (1993). Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270:83–90.
14. Ayta I, Mckinlay J, Krane R (1999). The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025. *BJU Int* 84(1): 50-56.
15. Waldinger MD1, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G (1998). Premature Ejaculation and Serotonergic Anti-depressants - Induced Delayed Ejaculation: The Involvement of the Serotonergic System. *Behavioural Brain Res* 92(2): 111-118.
16. Diaz V.A. & Close J.D (2010). Male Sexual Dysfunction Primary Care 37(3): 473 – 489.
17. Laumann EO1, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; GSSAB Investigators' Group (2005). Sexual Problems among women and men aged 40 to 80 years: Prevalence and Correlates Identified in a Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours. *International Journal of Impotence Research* 7(1): 39 – 57.
18. Lewis RW1, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, Rellini AH, Segraves T (2010). Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 7:1598–607.

19. Groupe ACSF, EDS. Bajos N, Warszawski J, Ducot B, Spira A (1998). Comportements sexuels et sida en France. Les Editions INSERM.
20. Fugl-Meyer AR, Sjogren Fugl-Meyer K (1999). Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scand J Sexol* 2:79-105.
21. Blanker MH, Bosch R, Groeneveld F, Bohnem AM, Prins AD, Thomas S, Hop (2001). Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 57: 763-768.
22. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI (1998). Sexual problems: A study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 15:519-524.
23. Laumann EO, Paik A, Rosen RC (1999). Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA* 281:537-544.
24. Waldinger MD (2002). The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 168: 2359-67.
25. Master VA and Turek PJ (2001): Ejaculatory physiology and dysfunction. *Urol Clin N Am* 28:363-375.
26. Elliot S (2002). Orgasmic and ejaculatory problems in clinical practice. *J Sex Reprod Med* 12:69.
27. Jannini EA(2002). Disorders of ejaculation. *J Endocrinol Invest* 25:1006-1019.
28. Lindal E, Stefansson JG (1993). The lifetime prevalence of psychosexual dysfunction among 55 to 57 year olds in Iceland. *Soc Psychiatry Epidemiol* 28: 91-95.
29. Kontula O, Haavio-Mannila E (1995): Sexual Pleasures, Enhancement of Sex Life in Finland, 1971-1992. Dartmouth, Aldershot (ISBN 1.85521-628-0).
30. Andersson K-E, Wagner G (1995). Physiology of erection. *Physiol Rev* 75:191-236.
31. Shetty SD, Farah RN (1999). "Anatomy of erectile function." In *Textbook of Erectile Dysfunction*. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford pp25-30.
32. Nitahara KS, Lue TF (1999). "Microscopic anatomy of the penis." In *Textbook of Erectile Dysfunction*. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford pp 31-42.
33. Nehra A, Goldstein I, Pabby A, Nugent M, Huang Y-H, De Las Morenas A, Krane Rj, Udelson D, Saenz De Tejada I, Moreland RB (1996). Mechanisms of Venous leakage: a prospective clinicopathological correlation of corporeal function and structure. *J Urol* 156: 1320-1239.
34. Hsu GL, Brock GB, Martinez-Pineiro L, Nunes L, Von Heyden B, Lue TF(1992). The three-dimensional structure of the tunica albuginea: anatomical and structural levels. *Int J Impot Res* 4: 117-132.
35. Hsu GL, Brock GB, Martinez-Pineiro L, Nunes L, Von Heyden B, Lue TF, Tangaho EA (1994). Anatomy and strength of the tunica albuginea: its relevance to penile prosthesis extrusion. *J Urol* 151: 1205-1208.

36. Brock G, Hsu G-L, Nunes L, Von Heyden B, Lue TF (1997). The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and in Peyronie's disease. *J.Urol* 157: 276-281.
37. Udelson D, Nehra A, Hatzichristou D, Azadzo A, Moreland RB, Krane RJ, Saenz de Tejada I, Goldstein I (1998). Engineering analysis of penile hemodynamic and structural dynamic relationships: Part I.- Clinical implications of penile tissue mechanical properties. *Int J Impot Res* 10: 15-24.
38. Nitahara KS, Lue TF (1999). "Microscopic of the penis." in *Textbook of Erectile dysfunction*, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford pp31-42.
39. Chuang AT, Steers WD (1999). "Neurophysiology of penile erection." In *Textbook of Erectile Dysfunction*, Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford pp59-72.
40. Andersson K-E, Wagner G (1995). Physiology of erection. *Physiol Rev* 75: 191-236.
41. Shetty SD, Farah RN(1999)."Anatomy of erectile function." In *Textbook of Erectile Dysfunction*. Carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford, pp25-30.
42. Marson L, Platt KB, Mckenna KE (1990). Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience* 55: 134-6.
43. Vodusek DB (1990). Pudendal SEP and bulbocavernosus reflex in women. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77: 134-6.
44. Hubscher CH, Johnson RD (2003). Responses of thalamic neurons to input from the male genitalia. *J Neurophysiol* 89: 2-11.
45. Christ GJ(1995). The penis as a vascular organ. The importance of corporal smooth muscle tone in the control of erection. *Urol Clin North Am* 22: 727.
46. Hedlund H, Andersson K'E (1985). Comparasion of responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 5: 81.
47. Saenz de Tejada I, Kim N, Lagan I, Krane RJ, Goldstein I (1989). Modulation of adrenergic activity in penile corpus cavernosum. *J Urol* 142:1117.
48. Traish AM, Netsuwan N, Daley JT, Padmanthan H, Goldstein I, Saenz de Tejada I (1995). A heterogenous population of alpha 1 adrenergic receptors mediates contraction of human corpus cavernosum smooth muscle to norepinephrine. *J Urol* 153: 222.
49. Saenz de Tejada I, Moroukian P, Tessier J, Kim JJ, Goldstein I, Frohrib D (1991). The trabecular smooth muscle modulates the capacitor function of the penis. Studies on a rabbit model. *Am J Physiol* 260 (Heart and Cir, Physiol 29): H1590.
50. Hatzichristou DG, Saeny de Tejada I, Kupferman S, Namburi S, Pescatori ES, Udelson D, Goldstein I (1995). In vivo assessment of trabecular smooth muscle tone, its application in pharmaco-cavernosometry and analysis of intracavernous pressure determinants. *J Urol* 153: 1126.

51. Fournier GR, Junemann K-P, Lue TF, Tanagho EA (1987). Mechanisms of veno-occlusion during canine penile erection: An anatomic demonstration. *J Urol* 137: 163.
52. Brindley GS (1983), Cavernosal alpha-blockade. A new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry* 143: 332-337.
53. Blum MD, Bahnson RR, Porter TM, Carter MF (1985). Effect of alpha-adrenergic blockade on human penile erection. *J Urol* 134: 479.
54. Brindley GS (1984). A new treatment for priapism. *Lancet*, ii: 220-221.
55. Holmquist F, Andersson K-E, Hedlund H (1990). Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 139: 113.
56. Inoue K, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T (1989). The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad sci USA* 86: 2863.
57. Saenz de Tejada I, Carson MP, De Las Morenas A, Goldstein I, Traish AM (1991). Endothelin: Localization, synthesis, activity and receptor types in the human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 261 (Heart Circ. Physiol. 30) H1078.
58. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A (1995). Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction: I. Characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. *J Urol* 153: 1998.
59. Giraldi A, Serels S, Autieri M, Melman A, Christ GJ (1998). Endothelin-1, as a putative modulator of gene expression and cellular physiology in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 160: 1856-1862.
60. Angulo J, Cuevas P, la Fuente JM, Pomerol JM, Ruiz-Castane E, Puigvert A, Gabancho S, Fernandez A, Ney P, Saenz de Tejada I (2002). Regulation of human penile smooth muscle tone by prostanoid receptors. *Br J Pharmacol* 136: 23-30.
61. Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, Dluhy RG (1997). Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 157:1920-1925.
62. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Machtens S, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U (2001). Possible role of bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. *Urology* 57: 193-198.
63. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG (2001). Angiotensin receptors: signaling vascular pathophysiology and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: H2337-H2365.
64. Berridge MJ (1993). Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 361: 315-325.
65. Himpens B, Missiaen L, Casteels R (1995). Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res* 32: 207-219.
66. Somlyo AP, Somlyo AV (2000). Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 522: 177-185.
67. Rees RW, Yiessen T, Ralph DJ, Kell P, Moncada S, Cellek S (2002). Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res* 14: 1-7.

68. Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV (2002). RhoA mediated Ca^{2+} -sensitization in erectile function. *J Biol Chem* 277: 30614-30621.
69. Celtek S, Rees RW, Kalsi J (2002). A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor: novel approach to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 11: 1563-1573.
70. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R (2001). Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina study. *J Urol* 166: 569-574.
71. Stief CG, Benard F, Bosch R, Aboseif S, Nunes L, Lue TF, Tanagho EA (1989). Acetylcholine as a possible neurotransmitter in penile erection. *J Urol* 141: 1444-1448.
72. Takahashi Y, Aboseif SR, Benard F, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA (1992). Effect of intracavernous injection of acetylcholine and vasoactive intestinal polypeptide on canine penile erection. *J Urol* 148: 446-448.
73. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Videla S (2003). Calcium dobesilate potentiates endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation of human penile resistance arteries. *Br J Pharmacol* 139: 854-862.
74. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109-142.
75. Moncada S, Higgs EA (1995). Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 9: 1319-1330.
76. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH (1992). Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 257: 401-403.
77. Burnett AL, Tillman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC (1993). Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol* 150:73-76.
78. Hedlund P, Alm P, Andersson KE (1999). NO synthase in cholinergic nerves and NO-induced relaxation in the rat isolated corpus cavernosum. *Br J Pharmacol* 127: 349-360.
79. Hedlund P, Ny L, Alm P, Andersson KE (2000). Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. *J Urol* 164: 868-875.
80. Stanarius A, Uckert S, Machtens SA, Stief CG, Wolf G, Jonas U (2001). Immunocytochemical distribution of nitric oxide synthase in the human corpus cavernosum: an electron microscopical study using the tyramide signal amplification technique. *Urol Res* 29: 168-172.
81. Dail WG, Barba V, Leyba L, Galindo R (1995). Neural and endothelial nitric oxide synthase activity in rat penile erectile tissue. *Cell Tissue Res* 282: 109-116.
82. Celtek S, Moncada S (1997). Modulation of noradrenergic responses by nitric oxide from inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 1: 204-210.

83. Moncada S, Higgs EA, Furchgott RF (1997). International Union of Pharmacology nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 49: 137-142.
84. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukoto JM, Rajfer J (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 170: 843-850.
85. Leone AM, Wiklund NP, Hokfelt T, Brundin L, Moncada S (1994). Release of nitric oxide by nerve stimulation in the human urogenital tract. *Neuroreport* 5: 733-736.
86. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, Crone JK, Becker RE, Moriarity JL, Snyder SH, Burnett AL (2002). Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 4061-4066.
87. Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF (1996). Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 55: 567-574.
88. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M (1999). Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod* 61: 1012-1016.
89. Hobbs AJ (1997). Soluble guanylate cyclase: the forgotten sibling. *Trends Pharmacol Sci* 18: 484-491.
90. Pickard RS, Powell PH, Zara MA (1991). The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 104: 755-759.
91. Bush PA, Gonzalez NE, Ignarro LJ (1992). Biosynthesis of nitric oxide and citrulline from L-arginine by constitutive nitric oxide synthase present in rabbit corpus cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun* 186: 308-314.
92. Dahiya R, Trigo-Rocha F, Brock G, Narayan P, Lue TF (1993). Sodium nitroprusside and neurostimulation cause increased levels of cyclic guanosine monophosphate and not cyclic adenosine monophosphate during canine penile erection. *Biochem Mol Int* 29: 167-173.
93. Keilbach A, Ruth P, Hofmann F (1992). Detection of cGMP dependent protein kinase isozymes by specific antibodies. *Eur J Biochem* 208: 467-473.
94. Larsson LI, Fahrenkrug J, Schaffalitzky DE, Muckadell OB (1977). Occurrence of nerves containing vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the male genital tract. *Life Sci* 21: 503.
95. Hedlund H, Andersson K-E (1985). Effect of some peptides on isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *Acta Physiol Sci* 124: 413.
96. Ottesen B, Wagner G, Virag R, Fahrenkrug J (1984). Penile erection: Possible role for vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter. *Br Med J* 288: 9.
97. Ehmke H, Junemann K-P, Mayer B, Kummer W (1995). Nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide colocalization in neurons innervating the human penile circulation. *Int J Impot Res* 7: 147.

98. Pickard RS, Powell PH, Zar MA (1997). Evidence against vasoactive intestinal polypeptide as the relaxant neurotransmitter in human cavernosal smooth muscle. *Br J Pharmacol* 108: 497-500.
99. Celtek S (1997). Nitrergic and noradrenergic interaction in dually innervated organs of the genitourinary tract. Ph. D. thesis, University of London.
100. Daley JT, Brown ML, Watkins MT, Traish AM, Huang Yue-Hua, Moreland RB, Saenz de Tejada I (1996). Prostanoid production in rabbit corpus cavernosum: I. Regulation by oxygen tension. *J Urol* 155: 1482.
101. Moreland RB, Albadawi H, Bratton C, Patton G, Goldstein I, Traish A, Watkins MT (2001). O₂-dependent prostanoid synthesis activates PGE receptors on corpus cavernosum smooth muscle. *Am J Physiol* 281: H552-558.
102. Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP, Dandona P (1986). Prostacyclin synthesis by the corpora cavernosa of the human penis: evidence for muscarinic control and pathological implications. *Prostaglandins Leukot Med* 23: 211-216.
103. Hedlund H, Andersson KE (1985). Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol* 134: 1245-1250.
104. Adaikan PG, Karim SM (1981). Adrenoceptors in the human penis. *J Auton Pharmacol* 1: 199-203.
105. Dhabuwala CB, Ramakrishna VR, Andersson GF (1985). Beta adrenergic receptors in human cavernous tissue. *J Urol* 133: 721.
106. Levin RM, Wein AJ (1980). Adrenergic alpha-receptors outnumber beta-receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest Urol* 18: 225-226, 1980.
107. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Krane RJ (1988). Local control of penile erection: nerves, smooth muscle and endothelium. In: *Impotence*, RJ, Krene. (Ed), WB Saunders: Philadelphia 9-15.
108. Brindley GS (1986). Pilot experiments on the action of drugs injected into human corpus cavernosum of penis. *Br J Pharmacol* 87: 495-500.
109. Christ GJ, Spray DC, Brink PR (1993). Characterization of K currents in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Androl* 14: 319-328.
110. Venkateswarlu K, Giraldo A, Zhao W, Wang H-Z, Melman A, Spektor M, Christ GJ (2002). Potassium channels and human corporeal smooth muscle cell tone: Diabetes and relaxation of human corpus cavernosum smooth muscle by adenosine triphosphate sensitive potassium channel openers. *J Urol* 168: 355-361.
111. Spektor M, Rodriguez R, Rosenbaum RS, Wang H-Z, Melman A, Christ GJ (2002). Potassium channels and human corporeal smooth muscle cell tone: further evidence of the physiological relevance of the maxi-K channel subtype to the regulation of human corporeal smooth muscle tone in vitro. *J Urol* 167: 2628-2635.

112. Lee SW, Wang HZ, Zhao W, Ney P, Brinj PR, Christ GJ (1999). Prostaglandin E1 activates the large-conductance KCa channel in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 11: 189-199.
113. Lee SW, Kang TM (2001). Effects of nitric oxide on the Ca²⁺-activated potassium channels in smooth muscle cells of the human corpus cavernosum. *Urol Res* 29: 359-365.
114. Gupta S, Moreland RB, Munarriz R, daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I (1995). Possible role of Na⁺-K⁺ ATPase in the regulation of human corpus cavernosum smooth muscle contractility by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 116: 2201.
115. Nitahara KS, Lue TF (1999). ‘‘Microscopic anatomy of the penis,’’ in *Textbook of Erectile Dysfunction*, carson CC, Kirby R and Goldstein I, editors, (ISIS Medical Media, Oxford, pp31-42.
116. Sattar AA, Salpigidis G, Vanderhaeghen JJ, Schulman CC, Wespes E (1995). Cavernous oxygen tension and smooth muscle fibers: relation and function. *J Urol* 154: 1736-1739.
117. Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, Özgül A, Cangüven Ö (1997). Cavernous oxygen tension in patients with erectile dzsfunction. *Int J Impot Res* 9: 149-153.
118. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB (1994). Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151(1):54-61.
119. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U (2000). Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ‘Cologne MaleSurvey’. *Int J Impot Res* 12(6):305-11.
120. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB (2000) . Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 yearsold: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 163(2):460-3.
121. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM (2005). Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutchgeneral population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 17(1):58-62.
122. Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, Castagna G, Clementi MC, Suardi N, Castiglione F, Briganti A, Cantiello F, Damiano R, Montorsi F, Salonia A (2013). One patient out of four with newly diagnosed erectile dzsfunction is a zoung man—worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med* 10(7): 1833-41.
123. Gratzke C, Angulio J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG (2010). Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 7(1 Pt 2): 445-75.
124. Virag R, Bouilly P, Fridman D (1985). Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1:181-184.

125. Wabrek AJ, Burchell RC (1980). Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. *Arch Sex Behav* 9: 69-75.
126. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z (1997). Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 9: 123-126.
127. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ, Mikhailidis DP (1999). Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 43: 658-665.
128. Broderick GA (1998). Evidence based assessment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 10 Suppl 2: S64-S73.
129. Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, Ozgul A, Canguven O (1997). Cavernous oxygen tension in the patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 9: 149-153.
130. Moreland RB, Traish A, McMilin, Smith B, Goldstein I, Saenz de Tejada I (1995). PGE 1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor- β 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 153: 826.
131. Nehra A, Gettman MT, Nugent M, Bostwick DG, Barrett DM, Goldstein I, Krane RJ, Moreland RB (1999). Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta 1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J Urol* 162: 910-915.
132. Nehra A, Azadzo KM, Moreland RB, Pabby A, Siroky MB, Krane RJ, Goldstein I, Udelson D (1998). Cavernosal expandability is an erectile tissue mechanical property which predicts trabecular histology in an animal model of vasculogenic erectile dysfunction. *J Urol* 159: 2229-2236.
133. Andersson KE (2001). Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 53: 417-450.
134. Norman RA JR, Dzielak DJ (1986). Immunological dysfunction and enhanced sympathetic activity contribute to the pathogenesis of spontaneous hypertension. *J Hypertens Suppl* 4: S437-S439.
135. Mancina G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G (1999). Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 34: 724-728.
136. Okabe H, Hale TM, Kumon H, Heaton JP, Adams MA (1999). The penis is not protected –in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. *Int J Impot Res* 11: 133-140.
137. Tong YC, Hung YC, Lin SN, Cheng JT (1996). The norepinephrine tissue concentration and neuropeptide Y immunoreactivity in genitourinary organs of the spontaneously hypertensive rat. *J Auton Nerv Syst* 56: 215-218.
138. Simonsen U, Contreras J, Garcia-Sacristan A, Martinez AC (2001). Effect of sildenafil on non adrenergic noncholinergic neurotransmission in bovine penile small arteries. *Eur J Pharmacol* 412: 155-69.
139. Simonsen U, Prieto D, Saenz de Tejada I, Garcia-Sacristan A (1997). Involvement of nitric oxide in the non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission of

- horse deep penile arteries: role of charybdotoxin-sensitive K (+)-channels. *Br J Pharmacol* 116: 2582-2590.
140. Simonsen U, Prieto D, Delgado JA, Hernandez M, Resel L, Saenz de Tejada I, Garcia-Sacristan A (1997). Nitric oxide is involved in the inhibitory neurotransmission and endothelium-dependent relaxation of human small penile arteries. *Clin Sci (Colch)* 92: 269-275.
141. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE JR, Epstein SE (1990). Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 323: 22-27.
142. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A (1998). Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 97: 2222-2229.
143. Cai H, Harrison DG (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 87: 840-844.
144. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR JR, Lerman A (2000). Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101: 948-954.
145. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM (2000). Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse longterm outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101: 1899-1906.
146. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, Rellini AH, Segraves T (2010). Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 7:1598-607.
147. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB (2000). Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 30:328-38.
148. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E (2004). Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 43:1405-11.
149. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F (2006). Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 50:721-31.
150. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Montorsi F (2005) . The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 96:19M-23M.
151. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, Galli S, Ravagnani PM, Montorsi P (2003) . Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 44:360-5.

152. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Aggeli C, Michaelides A, Roussakis G, Fassoulakis C, Askitis A, Stefanadis C (2005) . Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol* 48:996–1003.
153. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA (2005). Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294:2996–3002.
154. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, Mann JF, Diaz R, Dagenais GR, Jennings GL, Liu L, Jansky P, Yusuf S (2010); ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 121:1439–46.
155. Gazzaruso C1, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, Valenti C, Giustina A, Garzaniti A (2008).Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 51:2040–4.
156. Ma RC, So WY, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC (2008). Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 51:2045–50.
157. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, Zoungas S, Huxley R, Patel A, de Galan BE, Woodward M, Hamet P, Harrap SB, Poulter N, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group (2010). Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 56:1908–13.
158. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI (2013). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6:99–109.
159. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ (2011). Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 58:1378–85.
160. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL, Bernsen RM, Deckers JW, Dohle GR, Thomas S. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL (2008). Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 20:92–9.

161. Banks EI, Joshy G, Abhayaratna WP, Kritharides L, Macdonald PS, Korda RJ, Chalmers JP (2013). Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 10:e1001372.
162. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z (1997). Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 9:123–6.
163. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G (2003). Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 91:230–1.
164. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, Salonia A, Dehò F, Rigatti P, Montorsi F, Fiorentini C (2006). Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 27:2632–9.
165. Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E (2008). Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol* 40:117–23.
166. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K (2001). Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int J Clin Pract* 55:614–8.
167. Vlachopoulos C1, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, Stefanadi E, Askitis A, Stefanadis C (2006). Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J* 27:2640–8.
168. Chiurlia E, D’Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG (2005). Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 46:1503–6.
169. Araña Rosáinz Mde J1, Ojeda MO, Acosta JR, Elías-Calles LC, González NO, Herrera OT, García Álvarez CT, Rodríguez EM, Báez ME, Seijas EÁ, Valdés RF (2011). Imbalanced lowgrade inflammation and endothelial activation in patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *J Sex Med* 8:2017–30.
170. Bocchio M1, Desideri G, Scarpelli P, Necozone S, Properzi G, Spartera C, Francavilla F, Ferri C, Francavilla S (2004). Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 171:1601–4.
171. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C (2007). Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *Eur Urol* 52:1590–600.
172. Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, Verze P, Creta M, Tajana G (2009). Androgens and morphologic remodeling at penile and cardiovascular levels: a common piece in complicated puzzles? *Eur Urol* 56: 309–16.
173. Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N (2007). Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular

- disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 116: 2694–701.
174. Traish AM, Goldstein I, Kim NN (2007). Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 52:54–70.
 175. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M (2011). Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 165:687–701.
 176. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Aznaouridis K, Rokkas K, Aggelis A, Synodinos A, Lazaros G, Stefanadis C (2013). Plasma total testosterone and incident cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 26:373–81.
 177. Laubichler MD, Aird WC, Maienschein J (2007). The endothelium in history. In: Aird WC, editor. *Endothelial Biomedicine*. New York, NY: Cambridge University Press 5-19.
 178. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P (2000). The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 440:653-66.
 179. Mombouli J-V, Vanhoutte PM (1999). Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31:61-74.
 180. Li H, Wallerath T, Fostermann U (2002). Physiological mechanisms regulating the expression of endothelial-type NO synthase. *Nitric Oxide* 7:132-47.
 181. Rojas-Rubio A, Morales-Segura MA (2004). Nitric oxide, an iceberg in cardiovascular physiology: far beyond vessel tone control. *Arch Med Res* 35:1-11.
 182. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M (1999). Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive NOS isoforms. *Biol reprod* 61:1012-8.
 183. Escrig A, Marin R, Mas M (1999). Repeated PGE1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by upregulating constitutive NOS isoforms. *J Urol* 162:2205-10.
 184. Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M (1997). The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 20:323-34.
 185. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, Peled H, Pollick C, Choudhary R, Rosen R, Padma-Nathan H (2003). Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol* 170:S46-50.
 186. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A (2004). Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110:22-6.
 187. Korpelainenl JT, Kauhanen ML, Kemola H, Malinen U, Myllyla VV (1998). Sexual dysfunction in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 98:400-5.

188. Burchard M, Burchard T, Anastasiadis AG, Kiss AJ, Shabsigh A de La Taille A (2001). Erectile dysfunction is a marker for CV complications and psychological functioning in men with hypertension. *Int J Impot Res* 13:276-81.
189. Azadzoï KM, Goldstein I (1992). Erectile dysfunction due to atherosclerotic vascular disease: the development of an animal model. *J urol* 147:1675-81.
190. Azadzoï KM, deTeïda IS (1991). Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 146:238-40.
191. Solomon H, Man JW, Jackson G (2003). Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 89:179-84.
192. Piero Montorsi, Paolo M. Ravagnani, Stefano Galli, Sarah Ghulam Ali, Alberto Briganti, Andrea Salonia, Francesco Montors (2009) . The triad of endothelial dysfunction, cardiovascular disease, and erectile dysfunction: clinical implications. *Eur Urol suppl* 8:58-66.
193. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ (1987). Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371-5.
194. Crisby M, Nordin-Fredrikson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J (2001). Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 103:926-33.
195. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P (1994). Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-7.
196. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *JACC* 24:1468-74.
197. Halcox JP1, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA (2002). Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 106:653-65.
198. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wöfl G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F (2000). Late prognostic value of flow-mediated dilatation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 86:207-10.
199. Sonetti PO, Lerman LO, Lerman A (2003). Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:168–75.
200. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Lüscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B (1996). Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation* 94:258–65.

201. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301–7.
202. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Blank J (2004). Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *JACC* 43:179–84.
203. Elesber AA, Solomon H, Lennon RJ, Mathew V, Prasad A, Pumper G, Nelson RE, McConnell JP, Lerman LO, Lerman A (2006). Coronary endothelium dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J* 27: 824–31.
204. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D (2004). Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:2978–84.
205. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE (1996). Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 334:150–4.
206. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J (2004). Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol* 172:255–8.
207. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC (2003). Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol* 44:352–4.
208. Solomon H, Man JW, Jackson G (2003). Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 89:251–3.
209. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M (2003). Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence approach. *J Urol* 169:2262–4.
210. McLaughlin SP, Carson CC (2004). Laboratory evaluation of the patient with erectile dysfunction. *Endocrine* 23: 113–7.
211. Baldo O, Eardrey I (2005). Diagnosis and investigation of men with erectile dysfunction. *J Men's Health Gender* 2:79–86.
212. Buvat J, Lemaire A (1997). Endocrine screening in 1002 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost effective. *J Urol* 158:1764–7.
213. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V (2004). Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 16(4): 350-3.
214. Eaton CB, Liu YL, Mittleman MA, Miner M, Glasser DB, Rimm EB (2007). A retrospective study of the relationship between biomarkers of atherosclerosis and erectile dysfunction in 988 men. *Int J Impot Res* 19(2): 218-25.
215. Järvisalo MJ, Juonala M, Raitakari OT (2006). Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9(5): 547-52.

216. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1998). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415
217. Kolettis TM, Barton M, Langleben D, Matsumura Y (2013). Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction. *Cardiol Rev* 21(5):249-56.
218. Kjekshus H, Smiseth OA, Klinge R, Oie E, Hystad ME, Attramadal H (2000). Regulation of ET: pulmonary release of ET contributes to increased plasma ET levels and vasoconstriction in CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1299–H1310.
219. Benigni A., Colosio V., Brena, C (1998). Unelective inhibition of endothelin receptors reduces renal dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes* 47:450–456.
220. Epstein SE, Zhu J, Burnett MC (2000). Infection and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1417-20
221. Nadar S, Blann AD, Lip GY (2004). Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr Pharm Des* 10:3591-605
222. Li J, Fang C (2004). C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 62:499-506
223. Ridker PM, Rifai N, Rose I, Buring JE, Cook NR (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557-65.
224. Bogavac-Stanojević N, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, Spasić S, Kalimanovska-Oštrić D (2007). Lipid and inflammatory markers for the prediction of coronary artery disease: A multi-marker approach. *Clin Biochem* 40:1000-6.
225. Caixeta A, Stone GW, Mehran R, Lee EA, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Ohman EM, Palmerini T, Syros G, Kittas C, Fahy M, Hooper WC, Lansky AJ, Dangas GD (2010). Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Thromb Thrombolysis* 2010. doi:10.1007/s11239-010-0516
226. Strang F, Schunkert H (2014). C-reactive protein and coronary heart disease: all said-is not it? *Medators Inflamm* 757123
227. Gilstrap L, Wang T (2012). Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 58:72-82
228. Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW (2008). A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 47:744-75
229. Kones R (2010). Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Design, Development and Therapy* 4:383-413.
230. Vuković-Dejanović V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, Kalimanovska-Oštrić D, Topalović M, Jelić-Ivanović Z (2015). Association of serum pentraxin-3 and high-sensitivity C-reactive protein with the extent of coronary stenosis in patients undergoing coronary angiography. *J Med Biochem* 34: 1–10.

231. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R (2001). Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358: 2127-8.
232. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R (2001). Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358: 2113-7.
233. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, Jacobi J, Stuehlinger MC, Wang BY, Tsao PS, Kimoto M, Vallance P, Patterson AJ, Cooke JP (2003). Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 108: 3042-7
234. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P (2003). Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 23: 1455-9.
235. Sydow K, Munzel T (2003). ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis Supplements* 4(4): 41-51.
236. Ueda S, Kato S, Matsuoka H, Kimoto M, Okuda S, Morimatsu M, Imaizumi T (2003). Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation research* 92: 226-33
237. Gary JD, Clarke S (1998). RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Progress in nucleic acid research and molecular biology* 61: 65-131.
238. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS (2003). Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *The British journal of nutrition* 89: 359-63.
239. Yoo JH, Lee SC (2001). Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 158: 425-30
240. Guttormsen AB, Mansoor AM, Fiskerstrand T, Ueland PM, Refsum H (1997). Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 20: 286-94.
241. Rasmussen K, Moller J (2000). Total homocysteine in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 37: 627-48
242. Michel G, Staub U, Schroeder G, Shih J, and the International Hcy group (1999). Determination of Homocysteine Reference Intervals: Data From the European Automated FPIA Study *Clin Lab* 45: 651-6

243. Ubbink JB, Vermaak WJ, Delport R, van der Merwe, Becker PJ, Potgieter H (1995). Effective homocysteine metabolism may protect South African black against coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 62: 802–8
244. Vermaak WJ, Ubbink JB, Delport R, Becker PJ, Bissport SH, Ungerer JP (1991). Ethnic Immunity to coronary Heart Disease. *Atherosclerosis* 89: 155–62.
245. Obeid OA, Mannan N, Perry G, Iles RA, Boucher BJ (1998). Homocysteine in healthy east London Bangladeshis. *Lancet* 352: 1829–30.
246. den Heijer M, Keijzer MBAJ (2001). Hyperhomocysteinemia as a risk Factor for Venous Thrombosis. *Clin Chem Lab Med* 39 (8): 710–3
247. Mirković D (2002). Prospektivna studija o statusu homocisteina od karakteristicnih grupa pacijenata. *Jug Med Biohem* 2; 114
248. Vassalle C1, Botto N, Andreassi MG, Berti S, Biagini A (2003). Evidence for enhanced 8-isoprostane plasma levels, as index of oxidative stress in vivo, in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 14(3):213-8.
249. Morrow JD (2005). Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(2):279-86.
250. Montuschi P, Barnes P, Roberts LJ (2007). 2nd Insights into oxidative stress: the isoprostanes. *Curr Med Chem* 14(6):703-17
251. Aktoz M, Aktoz T, Tatli E, Kaplan M, Turan FN, Barutçu A, Atakan IH, Demir M, Altun A (2010). Asymmetrical dimethylarginine and severity of erectile dysfunction and their impact on cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Sci* 6(2):168-75.
252. Aktoz T, Aktoz M, Tatli E, Kaplan M, Turan FN, Barutcu A, Atakan IH, Demir M, Altun A (2010). Assessment of the relationship between asymmetric dimethylarginine and severity of erectile dysfunction and coronary artery disease. *Int Urol Nephrol* 42(4):873-9.
253. Maas R, Wenske S, Zabel M, Ventura R, Schwedhelm E, Steenpass A, Klemm H, Noldus J, Böger RH (2005). Elevation of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary artery disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 48(6):1004-11
254. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117(6):743-53
255. Grundy SM (1999). Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *Am J Cardiol* 83(10):1455-7.
256. Stein JH (2004). Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr* 17(6):686-9.
257. Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K (2013). Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J* 20(4):394-401.

258. Nilsson PM (2008). Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag* 4(3): 547-52
259. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C (2014). A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 65(5): 968-78.
260. Yao F, Huang Y, Zhang Y, Dong Y, Ma H, Deng C, Lin H, Liu D, Lu K (2102). Subclinical endothelial dysfunction and low-grade inflammation play roles in the development of erectile dysfunction in young men with low risk of coronary heart disease. *Int J Androl* 35(5): 653-9
261. Gerber RE, Vita JA, Ganz P, Wager CG, Araujo AB, Rosen RC, Kupelian V (2015). Association of peripheral microvascular dysfunction and erectile dysfunction. *J Urol* 193(2): 612-7.
262. Ponholzer A1, Stopfer J, Bayer G, Susani M, Steinbacher F, Herbst F, Schramek P, Madersbacher S, Maresch J (2012). Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res* 24(4): 137-40
263. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P (2011). Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens* 29(10): 1847-53.
264. Shan HY, Bai XJ, Chen XM (2008). Apoptosis is involved in the senescence of endothelial cells induced by angiotensin II. *Cell Biol Int* 32:264–270
265. Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G (1996). Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC Investigators). *Arch Intern Med* 156: 1983–1989
266. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J (2010). How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 31(19): 2351-8
267. Masson W, Siniawski D, Toledo G, Vita T, Fernández G, Del Castillo S, Valle J, Cagide A (2013). Estimation of the "vascular age" based on body mass index in a population in primary prevention. Association with subclinical carotid atherosclerosis. *Med Clin (Barc)* 140(6):255-9
268. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS (2004). Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 27(7): 388-92.
269. Romanens M, Ackermann F, Sudano I, Szucs T, Spence JD (2014). Arterial age as a substitute for chronological age in the AGLA risk function could improve coronary risk prediction. *Swiss Med Wkly* 144:w13967.4

AC - adenil ciklaza

ADMA - engl. asymmetric dimethylarginine

AHA - American Heart Association

AT-1 – Angiotenzin II receptor

BMI – engl. body mass index

cAMP - cikličnog adenozin 3,5 monofosfata

cGK(I i II) - cGMP-zavisna protein kinaza (I i II)

cGMP - guanozin 3,5 ciklični monofosfat

CNS – centralni nervni sistem

CVI – cerebrno vaskularni insult

DM – dijabetes melitus

DM2 – dijabetes melitus tip 2

ED – erektilna disfunkcija

EDHF - endotelnom faktoru hiperpolarizacije

EDIP - engl. endothelial dysfunction inductor protein

eNOS - endotelna azot monoksid sintaza

ETA – endotelni receptor A

ETB – endotelni receptor B

FMD - engl. flow mediated dilatation

GTP - guanozin 5-trifosfata

HDL – High Density Lipoprotein

HTA – arterijska hipertenzija

hsCRP - engl. high sensitivity C reactive protein

IIEF – internacionalni indeks erektilne funkcije

IL-1 β – interleukin 1 β

IL-6 – interleukin 6

IM – infarkt miokarda

IP - inozitol-fosfat

iNOS - inducibilna azot monoskid sintaza

KATP - ATP-osekljivih K⁺-kanala

KBS – koronarna boleat srca

KCa - Ca²⁺ - aktiviranih K⁺-kanala

KVB – kardiovaskularne boleati

LDL – Low Density Lipoprotein

MLCK - zavisne miozin lakog lanca kinaze

MLC20 - miozin lakog lanca

MMAS - Massachusetts Male Aging Study

MPOA - medijalna preoptička regija

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

nNOS - neuronska azot monoksid sintaza

NO – azot monoksid

NOS - azot monoksid sintaza

OGTT - oralni glukoza tolerans test

PAG - periakveduktalna siva regija

PAI-1 - engl.plasminogen activator inhibitor-1

PDEs – fosfodiesteraze

PDE-5 - fosfodiesterazom tip 5

PGH2 – prostaglandin H2

PKC - protein kinaze C

PG2 α – prostaglandin 2 α

PGE 1 - prostaglandin E1

PGE2 – prostaglandin E2

PGI2 – prostaciklin

PKA - cAMP-zavisne protein kinaze

PKG - protein kinazu G

PKG - cGMP-zavisne protein kinaze

pO₂ - parcijalni pritisak kiseonika

PVN - paraventrikularno jedro

sGC - slolubilnu guanil ciklazu

sICAM-1 - engl. soluble intracellular adhesion molecule-1

SMPP-1M - regulatornu subjedinicu glatke mišićne ćelije miozin fosfataze

sVCAM-1 - engl. vascular cell adhesion molecule-1

SZO - Svetska Zdravstvena Organizacija

TFG-beta1 - engl. transforming growth factor-beta 1

TNF- α - engl. tumor necrosis factor

tPA - engl. tissue type plasminogen activator

TP – TXA₂ receptor

TXA₂ - tromboksan A₂

VE - vaskularni endotelijum

VIP - vazoaktivni intestinalni peptid

VSMS s- vaskularne glatke mišićne ćelije

vWF - von Willebrand factor

BIOGRAFIJA

Dejan Đorđević rođen 03.05.1972. godine u Mostaru. Osnovno obrazovanje (OŠ 22. Decembar) i srednje obrazovanje (Treća Beogradska Gimnazija) stekao u Beogradu.

Medicinski fakultet upisao 1991. godine u Nišu, gde je završio prvu godinu, a potom prelazi na Medicinski fakultet u Beogradu i stiče diplomu doktora medicine 2000. godine, sa prosečnom ocenom 8,83 i ocenom 10 na diplomskom ispitu.

Lekarski staž obavljen 2000 – 2001. Godine u DZ Rakovica, do 2002. godine radio kao stručni saradnik u farmaceutskoj kompaniji Slaviamed, od koje je imao stipendiju poslednje 3 godine studiranja.

Specijalizaciju iz urologije započeo je oktobra 2002. godine na Institutu za urologiju i nefrologiju KCS-a u Beogradu, a specijalistički ispit položio oktobra 2007. godine sa odličnim uspehom i dobio Smiljkovićevu nagradu Medicinskog fakulteta u Beogradu za najbolje položeni specijalistički ispit.

2010. upisao doktorske studije iz EPIDEMIOLOGIJE kao redovan student, 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, prijavljena tema doktorske disertacije pod nazivom „PROGNOSTIČKI ZNAČAJ EREKTILNE DISFUNKCIJE U PROCENI STEPENA OŠTEĆENJA ENDOTELA”

PROFESIONALNO USAVRSAVANJE

Učešće na brojni kongresima, kursevima, seminarima, sastancima u zemlji i inostranstvu:

- EAU-ESU course, “Contemporary Update on Hot Topics in Urology”, Belgrade, Yugoslavia, 2003;
- Škola operativne urologije, Pirot, Jugoslavija, 2003;
- European Urology Residents Education Programme, EUREP-3th Course, Prague, Czech Republic, 2005;
- EAU- ESU Course, “Update on Uro-Oncology“, Belgrade, Serbia and Montenegro, 2005;
- Škola operativne urologije, Pirot, Srbija i Crna Gora, 2005;
- Škola operativne urologije, Pirot, Srbija i Crna Gora, 2006;
- EAU- ESU Course, “Prostat Cancer and Urinary Incontinence“, Belgrade, Serbia, 2007;
- Stručno usavršavanje u laparoskopskoj operativnoj tehnici u urologiji, Opšta Bolnica Slovenj Gradec, Slovenia, 2010;
- Urološke laparoskopske “live” operacije, Gradska bolnica, Beograd, Srbija, 2008;
- Laparoskopske operacije u urologiji, Škola operativne urologije, Pirot, Srbija, 2008
- 3rd Sugrical Workshop " Sava Perovic" of Complex UroGenital Reconstructive Surgery In adulthood. Belgrade, Serbia 2010.

Odražao je veći broj predavanja po pozivu na domaćim i stranim kongresima:

1. **Ezerex in teraphy of erectile dysfunction**, 2009, Cotabaru, Malezia
2. **Endothelial and erectile dysfunction**, 2009, Kiev, Ukraina
3. **Conection between erectile dysfunction and endothelial dysfunction**, XX kongres Udruzenja urologa Srbije i EAU-ESU Course, 21-22.04.2011. Beograd, Srbija
4. **Indikacije i kontraindikacije za laparoskopiju; transperitonealni i ekastraperitonealni pristup; prednosti i ograničenja različitih pristupa.** Sastanak Udruzenja Urologa Srbije, 23.03.2012. Beograd, Srbija
5. **RPP vs Laparoskopiska vs Robotska radikalna prostatektomija**
I KONGRES UDRUŽENJA UROLOGA CRNE GORE
VII CRNOGRSKI UROLOŠKI DANI
III SASTANAK UDRUŽENJA UROLOGA CRNE GORE I UDRUŽENJA UROLOGA SRBIJE
Budva, 22- 24. Juna 2012. Godine
6. **Connection between erectile dysfunction and endothelial dysfunction**
INTERNATIONAL UROLOGICAL SYMPOSIUM, 7-8 Decembar, 2012, Sarajevo, Bosnia and Hercegovina
7. **Postoperativna rehabilitacija erektilne funkcije posle radikalne prostatektomije (Sildenafil).**
XXI kongres Udruzenja urologa Srbije i EAU-ESU Course, 18-19.04.2013. Beograd, Srbija
8. **TVT vs TOT**
PRIMENA VEŠTAČKIH MATERIJALA U UROLOGIJI, 22. Novembar Centar za kontinuiranu medicinsku edukaciju, Klonika za urologiju KCS
9. **Optimalno vreme za radikalnu cistektomiju**
II KONGRES UDRUŽENJA UROLOGA CRNE GORE
Sa međunarodnim učešćem
VIII CRNOGORSKI UROLOŠKI DANI
IV SASTANAK UDRUŽENJA UROLOGA CRNE GORE i UDRUŽENJA UROLOGA SRBIJE
Budva, 12-15. Juna 2014.godine
10. Lisabon
11. Helsinki

Do sada je objavila 25 radova u stranim časopisima, na domaćim i inostranim kongresima.

PROFESIONALNA ČLANSTVA

- Aktivni član Evropske asocijacije urologa (European Association of Urology, EAU).
- Aktivan član Američke asocijacije urologa (American Urological Association, AUA).
- Aktivni član Udruženja Urologa Srbije

JEZIK

Engleski

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Dejan Đorđević _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom "Prognostički značaj erektilne disfunkcije u proceni stepena oštećenja endotela"

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.12.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Dejan Đorđević _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada " Prognostički značaj erektilne disfunkcije u proceni stepena oštećenja endotela"

Mentor Doc.dr Darija Kisić-Tepavčević

Potpisani Dejan Đorđević

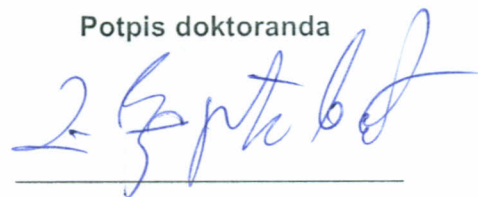
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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, 20.12.2016.

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:

”Prognostički značaj erektilne disfunkcije u proceni stepena oštećenja endotela”

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

U Beogradu, 20.12.2016.

Potpis doktoranda

