

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Milica D. Marjanović Petković

**UTICAJ METABOLIČKIH POREMEĆAJA NA
POJAVU KALCIFIKACIJA KORONARNIH
KRVNIH SUDOVA U OSOBA SA
PREDIJABETESOM I
BEZ KORONARNOG SINDROMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2023

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Milica D. Marjanović Petković

**THE INFLUENCE OF METABOLIC
DISORDERS ON THE APPEARANCE OF
CORONARY ARTERY CALCIFICATIONS IN
PERSONS WITH PREDIABETES AND
WITHOUT CORONARY SYNDROME**

doctoral dissertation

Belgrade, 2023

Podaci o mentoru i članovima komisije

Mentor:

Prof. dr Teodora Beljić-Živković, Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za Interne bolesti, Kliničko bolnički centar „Zvezdara”, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za ocenu završne doktorske disertacije:

1. Prof. dr Katarina Lalić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2. Doc. dr Milan Dobrić, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Aleksandar Đukić, Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Kragujevac, Klinika za Internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Datum odbrane: ____/____2024 godine

Zahvalnica:

Kliničko-istraživački deo doktorata sproveden je na Kliničkom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinike za interne bolesti KBC „Zvezdara”, pod mentorstvom Prof. dr Teodora Beljić Živković, uz zahvalnost rukovodstvu KBC „Zvezdara”.

Zahvalna sam svim lekarima i sestrama Kliničkog odeljenja za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, kao i zaposlenima u biohemijskoj i imunohemijskoj laboratoriji Kliničko Bolničkog Centra „Zvezdara”.

Zahvaljujem se zaposlenima u Zavodu Konzilijum i mr sci Drini Topalov.

Takođe se zahvaljujem koautorima rada koji je proizašao kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze:

Prof. dr Teodori Beljić Živković (za kreiranje koncepta teze i superviziju)

Doc. dr Miljanki Vuksanović (za prikupljanje podataka)

Prof. dr Draganu Sagiću (za određivanje vrednosti kalcijum skora)

Dr Ivani Radović i Doc. dr Ivanu Soldatoviću (za pomoć oko obrade statističkih podataka)

Najveću zahvalnost dugujem svom mentoru, Prof. dr Teodori Beljić Živković, zbog podrške koju mi je pružala tokom čitavog procesa izrade ovog rada i zbog toga što smo, uspešno došli do krajnjeg cilja.

Izražavam posebnu zahvalnost svojoj porodici, Ranku i Mihajlu, za neizmerno razumevanje, strpljenje i ljubav.

Posveta

Mojim dragim roditeljima, za beskrajnu ljubav i podršku.

Uticaj metaboličkih poremećaja na pojavu kalcifikacija koronarnih krvnih sudova u osoba sa predijabetesom i bez koronarnog sindroma

Sažetak

Uvod i cilj: Predijabetes je kardiometaboličko stanje, sa visokim rizikom za kardiovaskularni događaj. Teško je kod ove populacije predvideti rizik od razvoja aterosklerotičnih kardiovaskularnih bolesti. Cilj ove studije je bio da proceni faktore rizika iz svakodnevne kliničke prakse i uticaj na razvoj kalcifikacija koronarnih arterija (CAC).

Metod: U studiju je uključeno 100 ispitanika sa novootkrivenim predijabetesom bez pratećih kardiovaskularnih bolesti. Vrednosti glukoze, insulina i c-peptida su određene pre i dva sata posle glukoza tolerans testa (OGTT) kod adekvatno pripremljenih ispitanika. Određeni su lipidi, HbA1c, kreatinin i mokraćna kiselina. Nakon toga su upućeni na multislajсну kompjuterizovanu tomografiju (MSCT) radi određivanja skora kalcijuma u koronarnim arterijama (CACs).

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika, njih 59,0% je imalo kalcifikacije na koronarnim arterijama, od toga kod 25 ispitanika bile su prisutne ozbiljne kalcifikacije (CACs \geq 100 AU). Svi su bili u proseku povećane telesne mase (ITM $29,23 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$). Ispitanici koji su bili aktivni pušači imali su izraženije kalcifikacije na koronarnim arterijama (42% CACs $>$ 100 AU). Ispitanici sa pozitivnom porodičnom anamnezom za T2D imali su povećano prisustvo kalcifikacije na koronarnim arterijama, blizu statističke značajnosti. Svi ispitanici imali su tipičnu dislipidemiju, viši nivo TGL od preporučenih za ovu grupu ispitanika ($\leq 1,7 \text{ mmol/L}$), takođe i LDL-C ($\leq 2,4 \text{ mmol/L}$) i non-HDL-C ($\leq 2,6 \text{ mmol/L}$). Povišene vrednosti glikemije našte (IFG $> 6.1 \text{ mmol/L}$) registrovane su kod više od 80% ispitanika. Najviše je bilo ispitanika (66) sa oba poremećaja (IFG + IGT grupa). U IFG grupi, najviše je bilo ispitanika sa umerenim kalcifikacijama na koronarnim arterijama (12), dok je čak 7 imalo CACS preko 100 AU. Svi naši ispitanici su imali insulinsku rezistenciju, HOMA-IR $2,5 \pm 2,3$. Prosečna vrednost HOMA-B je iznosila $59,29 \pm 45,75 \%$, što je ukazivalo na očuvanu funkciju beta ćelija pankreasa. Kod svih ispitanika sa prisutnim koronarnim arterijskim kalcifikacijama bio je prisutan klaster povišenih vrednosti HOMA-IR, LDL-C i TGL.

Zaključak: Kalcifikacije koronarnih arterija su se sa značajnom učestalošću javljale kod ispitanika sa novootkrivenim predijabetesom. Kod ispitanika je dominirala insulinska rezistencija, kao izvorni poremećaj. Na osnovu vrednosti izolovanih biohemijskih parametara, ne može se odrediti rizik za postojanje kalcifikacija koronarnih arterija kod osoba sa predijabetesom, ali ukoliko su sa porodičnom predispozicijom, aktivni pušači, sa ITM $\geq 24.9 \text{ kg/m}^2$ trebamo posmatrati kao visoko rizične za prisustvo koronarnih arterijskih kalcifikacija.

Ključne reči: predijabetes, kalcijum skor, kardiovaskularni rizik

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Endokrinologija

UDK broj: _____

The Influence of Metabolic Disorders on the Appearance of Coronary Artery Calcifications in Persons with Prediabetes and without Coronary Syndrome

Abstract

Introduction and objective: Prediabetes is a cardiometabolic condition, with a high risk for a cardiovascular event. It is difficult to predict the risk of development of atherosclerotic cardiovascular diseases in this population. The aim of this study was to assess whether common biochemical analysis from daily clinical practice can predict the presence of coronary artery calcifications (CAC).

Method: The study included 100 subjects with newly diagnosed prediabetes without accompanying cardiovascular diseases. Glucose, insulin and c-peptide values were determined before and two hours after the oral glucose tolerance test (OGTT) in adequately prepared subjects. Lipid status, HbA1c, creatinine and uric acid were determined. After that, they were referred for multislice computed tomography (MSCT) to determine the coronary artery calcium score (CACS).

Results: Of the total number of subjects, 59.0% had calcifications on the coronary arteries. Twentyfive subjects had severe calcifications ($CACS \geq 100$ AU). All subjects were on average overweight ($BMI 29.23 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$). Subjects who were active smokers had more prominent coronary artery calcifications (42% $CACS > 100$ AU). Subjects with a positive family history of T2D had increased presence of coronary artery calcification approaching statistical significance. All subjects had typical dyslipidemia, a higher level of TGL than recommended (≤ 1.7 mmol/L), also LDL-C (≤ 2.4 mmol/L) and non-HDL-C ($\leq 2, 6$ mmol/L). Elevated fasting blood glucose values (IFG > 6.1 mmol/L) were registered in more than 80% of subjects. Majority of subjects (66) were with both disorders (IFG + IGT group). In the IFG group, most subjects had moderate calcifications on the coronary arteries (12), while as many as 7 had CACS over 100 AU. All our subjects had insulin resistance, HOMA-IR 2.5 ± 2.3 . The average value of HOMA-B was $59.29 \pm 45.75\%$, which indicated the preserved function of pancreatic beta cells. A cluster of elevated HOMA-IR, LDL-C and TGL values was present in all subjects with coronary artery calcification.

Conclusion: Coronary artery calcifications occurred with significant frequency in subjects with newly diagnosed prediabetes. In the subjects, insulin resistance dominated, as the original disorder. The risk for the existence of coronary artery calcifications in people with prediabetes cannot be determined solely based on the values of isolated biochemical parameters, but if they are active smokers, with a $BMI \geq 24.9 \text{ kg/m}^2$, and with a family predisposition to T2D, we should consider them at high-risk for the presence of coronary artery calcifications.

Keywords: prediabetes, coronary artery calcium score, cardiovascular risk

Scientific area: Medicine

Specific field: Internal Medicine - Endocrinology

UDK number: _____

SADRŽAJ

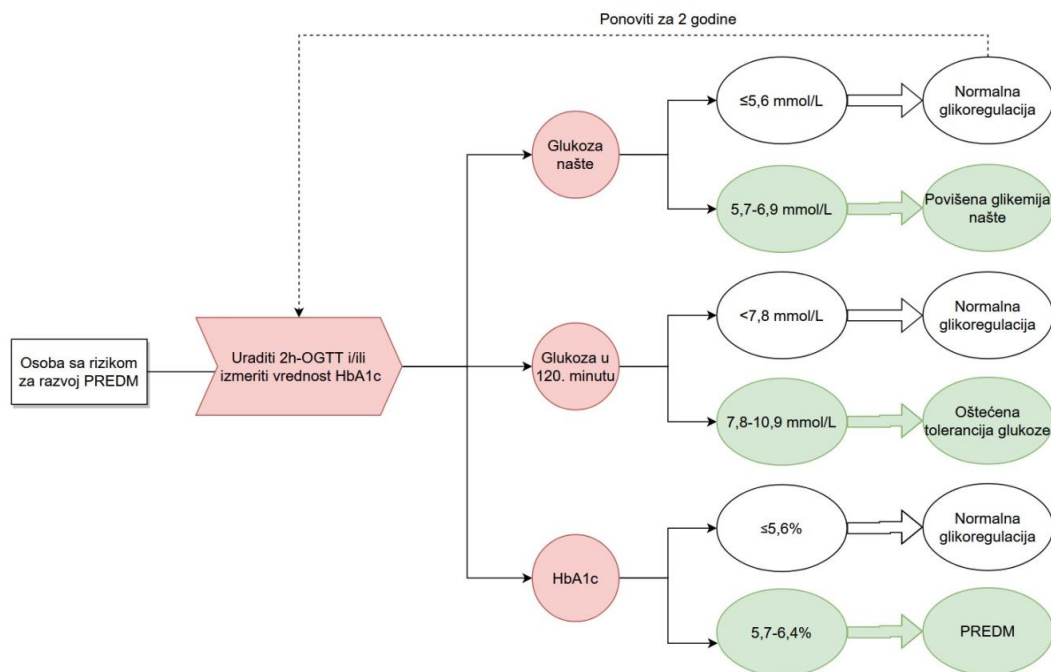
1	UVOD.....	1
1.1	Definicija i dijagnoza predijabetesa	1
1.2	Prevalenca predijabetesa	2
1.3	Patofiziološki defekti u predijabetesu	2
1.4	Predijabetes i kardiovaskularni rizik	5
1.5	Predijabetes i kardiovaskularna bolest	7
1.6	Predijabetes i koronarna arterijska kalcifikacija	8
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	12
3	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	13
3.1	Populacija ispitanika i uključujući kriterijumi	13
3.2	Isključujući kriterijumi u istraživanju	13
3.3	Prikupljanje podataka i uzorkovanje biohemijskih analiza.....	13
3.4	Preračunavanje kliničkih parametara	15
3.5	Evaluacija kalcifikacije koronarnih arterija	15
3.6	Statistička metodologija	16
4	REZULTATI.....	17
4.1	Demografske karakteristike ispitanika sa predijabetesom i njihova podela u grupe	17
4.2	Demografske karakteristike ispitanika sa predijabetesom prema grupama	17
4.2.1	Pol	17
4.2.2	Starost.....	18
4.2.3	Indeks telesne mase i obim struka.....	20
4.3	Distribucija arterijske hipertenzije, pušačkih navika i porodične predispozicije za dijabetes 22	23
4.4	Lipidni status	23
4.5	Odstupanja od preporučenih vrednosti obima struka i lipidnog statusa kod osoba sa predijabetesom	27
4.6	Parametri bubrežne funkcije.....	29
4.7	Mokraćna kiselina	32
4.8	Parametri metabolizma glukoze	33
4.8.1	Rezultati oralnog glukoza tolerans testa	33
4.8.2	Insulin i C-peptid	35
4.8.3	Poremećaji u glikoregulaciji	38
4.8.4	HbA1c	39
4.8.5	HOMA-IR i HOMA-B.....	39

4.8.6	Klaster povišenih vrednosti HOMA-IR, LDL-C i triglicerida.....	41
5.	DISKUSIJA	43
6.	ZAKLJUČCI.....	50
7.	LITERATURA.....	51

1 UVOD

1.1 Definicija i dijagnoza predijabetesa

Predijabetes (PREDM) je postao klinički entitet 2002. godine. Definiše se povišenim nivoom glikemije u krvi u odnosu na referentne vrednosti, ali ne dovoljno povišenim za dijagnozu dijabetes melitus tipa 2 (T2D) [1]. Dijagnoza predijabetesa se može postaviti na 3 načina. Prvi je na osnovu samo vrednosti glikemije našte. Ukoliko je glikemija našte u rasponu od 5,6 do 6,9 mmol/L, radi se o predijabetesu. Potvrđuje se obično, glukoza tolerans testom (OGTT). Opterećenje glukozom u OGTT vrši se sa 75 g rastvorene glukoze. To je drugi, najpopularniji način postavljanja dijagnoze predijabetesa. Na osnovu urađenog OGTT-a dobijaju se dva izolovana poremećaja: oštećena glikemija našte (IFG, eng. Impaired fasting glucose) ukoliko je nivo glikemije našte u plazmi od 5,6 do 6,9 mmol/L i oštećena tolerancija glukoze (IGT, eng. Impaired glucose tolerance) sa nivoima glikemije u plazmi u 120 min u rasponu od 7,8 do 10,9 mmol/L. Treći način je na osnovu vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Vrednost HbA1c u rasponu od 5,7 do 6,4% odgovara dijagnozi predijabetesa [2,3]. Dijagnostički kriterijumi za predijabetes, prikazani su na Slici 1.



Slika 1. Dijagnostički kriterijumi za predijabetes (adaptirano iz El Sayed NA et all, Diabetes Care 2022)

1.2 Prevalenca predijabetesa

Internacionalna Dijabetološka Federacija (IDF) u Dijabetološkom atlasu iz 2022. godine procenila je da je u 2021. godini više od 10,6% svetske populacije imalo oštećenu toleranciju glukoze, odnosno 319 miliona odraslih osoba (6,2% svetske populacije) povišenu glikemiju našte. Pretpostavlja se da će se do 2045. godine broj odraslih osoba sa oštećenom tolerancijom glukoze povećati na minimum 730 miliona (11,4%), a broj osoba sa povišenom glikemijom našte na 441 milion odraslih osoba (6,9%) [4].

Incidenca dijabetesa na godišnjem nivou kod osoba koje imaju povišenu glikemiju našte iznosi oko 4-6%, oko 6-9% kod osoba sa oštećenom tolerancijom glukoze, dok za oba poremećaja zajedno oko 15-19% [5,6]. Osobe koje imaju oba poremećaja i IFG i IGT imaju čak 2 puta veći rizik da razviju dijabetes i neko kardiovaskularno oboljenje [7]. U narednih godinu dana 5-10% osoba sa predijabetesom obično pređe u T2D, a čak do 70% osoba sa predijabetesom će razviti dijabetes tip 2 u narednih desetak godina. Zato su i zabrinjavajući podaci koji govore u prilog da koliko ima obolelih od dijabetesa toliko ima i obolelih od predijabetesa, a većina nije dijagnostikovana [7].

U kom će se pravcu razvijati predijabetes, zavisi od brojnih faktora. Tu spadaju patofiziološki mehanizam koji dominira u predijabetesu, konstitucija osobe (ITM, OS i količina visceralnog tkiva), pušačke navike, fizička aktivnost kao i porodična predispozicija. Takođe i evoluciju ka T2D određuju vrednosti lipidnog statusa i prisutni komorbiditeti kao što su hipertenzija, steatozna bolest jetre i sama hronična terapija koju osoba uzima [2,8].

1.3 Patofiziološki defekti u predijabetesu

Brojni patofiziološki faktori kao što su genetska predispozicija, insulinska rezistencija, poremećaj u samoj sekreciji insulina i glukagona, glukotoksičnost, lipotoksičnost, mikrobiota i poremećaj u inkreatinskom konceptu, učestvuju u razvoju predijabetesa i mogu dovesti do disfunkcije β ćelija pankreasa. Insulinska rezistencija (IR) je stanje koje se karakteriše nedovoljnom efikasnošću insulina u održavanju normalne glikemije u krvi. Beta ćelija to kompenzuje hipersekrecijom insulina za preuzimanje glukoze u ciljnim tkivima, skeletnim mišićima, masnom tkivu i jetri. To dovodi do posledične hiperinsulinemije. Dugotrajna hipersekrecija insulina dovodi do iscrpljivanja β -ćelija pankreasa i nastanka hiperglikemije u okviru predijabetesa, što dalje može voditi u dijabetes tip 2 [9].

Osobe sa predijabetesom su obično prekomerne telesne težine ili su gojazne. Gojaznost je faktor rizika za razvoj insulinske rezistencije u jetri ili u perifernim tkivima. Kada dominira insulinska rezistencija na nivou jetre, postoji oštećena sekrecija insulina u prvoj (10 minuta nakon popijene rastvorene glukoze) i ranoj fazi (prvih 30 minuta) OGTTa. U kasnoj fazi (60 do 120 minut OGTTa) sekrecija insulina je normalna. Povišena glikemija našte je tipična za predijabetes sa hepatickom insulinskom rezistencijom. U predijabetesu sa intolerancijom na glukozu postoji periferna insulinska rezistencija, dok je osetljivost jetre na insulin neznatno smanjena ili potpuno sačuvana (Tabela 1). U ovom poremećaju postoji problem sa sekrecijom insulina u obe faze, pri čemu dominira kasna faza [7,10]. Insulinska rezistencija je najjači prediktor razvoja dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti u predijabetesu.

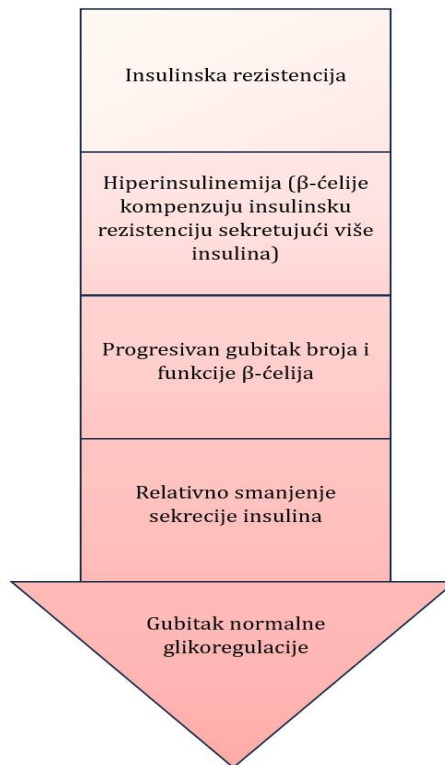
Tabela 1. Razlike između povišene glikemije našte i intolerancije glukoze

	Povišena glikemija našte	Intolerancija glukoze
Demografski podaci	Dominantnije kod osoba muškog pola	Dominantnije kod osoba ženskog pola
	Mlađi	Stariji
Lipidni profil	Visoki trigliceridi u plazmi	---
	Nizak HDL holesterol	---
Mesto insulinske rezistencije	Jetra	Skeletni mišići
Tip defekta beta ćelija	Prva faza sekrecije insulina	Druga faza sekrecije insulina

Masno tkivo je aktivni endokrini i imuni organ. Disfunkcionalno masno tkivo, kakvo je obično u gojaznih i u predijabetesu, generator je inflamatornih i oksidativnih radikala. Oslobođanje inflamatornih citokina (IL-1, IL-6, TNF- α , ICAM-1), dovodi do hronične sistemske inflamacije [11,12]. Akumulacija masti u ne-masnim tkivima, naročito u perikardu i u perirenalnom prostoru, indukuje inflamaciju, endotelnu disfunkciju i pogoršanje u radu bubrega [13].

Hronična hiperglikemija indukuje proizvodnju kiseoničnih radikala u mitohondrijama, što dovodi do disfunkcije β ćelije i njene apoptoze [14]. Oslobođanje slobodnih masnih kiselina iz prekomernog masnog tkiva, može da prevaziđe kapacitet jetre za njihovom esterifikacijom u

trigliceride. Sledi i lipotoksičan efekat slobodnih masnih kiselina na β ćeliju [15]. Takođe, hiperglikemija i oksidativni stres remete vazodilataciju krvnih sudova i funkciju miokarda, indukujući najpre poremećaj u relaksaciji, a potom i u kontraktilnosti leve komore srca. Prisustvo povišenog lipidnog statusa u krvi ubrzava ovaj proces i svi ovi patofiziološki mehanizmi svrstavaju osobe sa predijabetesom u populaciju sa povećanim KV rizikom [16,17].



Slika 2. Patofiziološki mehanizmi u predijabetesu (adaptirano iz Natham DM at all, Diabetes Care. 2007.)

Kod osoba sa predijabetesom može se javiti i poremećena postprandijalna supresija lučenja glukagona. Glucagon se normalno izlučuje iz α ćelija pankreasa, prilikom pada glikemije ispod 3.9 mmol/L. Povišena glikemija, bilo izazvana intravenskim unosom ili oralnim opterećenjem, normalno suprimuje sekreciju glukagona. Kod osoba sa predijabetesom, ne suprimovano lučenje glukagona doprinosi hiperglikemiji. Glukagon indukuje povećanu hepatičku glukoneogenezu u našte i postprandijalnom stanju [18,19].

Inkreatini su crevni hormoni koje se sekretuju iz creva prilikom prolaska nutrijenata. Stimulišu sekreciju insulina (delujući na β ćelije) i inhibiraju izlučivanje glukagona (delujući na α ćelije), tačno prema unetoj hrani. Takođe, kontrolišu apetit, povećavaju osećaj sitosti i redukuju telesnu težinu brojnim mehanizmima. Glukagonu slični peptid 1 (GLP-1) je proizvod proglukagona

koji ima skoro 50% homologije sa glukagonom i koji se prvenstveno sintetise u L ćelijama ileuma i kolona, i minimalno u alfa ćelijama pankreasa. Vezuje se za specifičan receptor, koji ima minimalnu unakrsnu reaktivnost sa receptorom za koji se vezuje glukagon, i utiče na stimulisanje lučenja insulina i smanjenje glukagona u plazmi. Međutim, njegov poluživot je kratak (2-5min) jer ga brzo inaktivira proteaza, dipeptidil peptidaza 4 (DPP -4). Niži nivoi GLP-1 dovode do hiperglikemije, zbog smanjene sekrecije insulina i povećane sekrecije glukagona. Takođe, endogeno niži odgovor GLP-1 na hranu smanjuje osećaj sitosti i ubrzava pasazu želuca, što povećava glad i, posledični, porast u težini [20]. GLP-1 receptorski agonisti (GLP-1RA) i inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP 4 -inh) su klase lekova koji smanjuju nivo glukagona u plazmi, smanjuju hiperglikemiju i telesnu težinu [21].

Mikrobiota u crevima utiče na to da su neke osobe gojaznije, sklonije dislipidnim poremećajima i nastanku poremećaja u glikoregulaciji [22,23]. Sojevi kao što su *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus gasseri* podstiču sintezu glukogena i insulinom stimulirano preuzimanje glukoze. Drugi sojevi podstiču oksidaciju masnih kiselina u masnom tkivu, što potencijalno dovodi do smanjenja gojaznosti. Mikrobiota takođe utiče i na crevne hormone među kojima je i GLP-1, povećavajući senzitivnost na insulin [24]. Međutim, pokazano je da ishrana koja je bogata u mastima, a siromašna u vlaknima dovodi do promene sastava mikrobiote, dovodeći do metaboličke inflamacije što sve rezultuje poremećajem glikoregulacije [25].

1.4 Predijabetes i kardiovaskularni rizik

Predijabetes je kardiometaboličko stanje, sa visokim rizikom za kardiovaskularni događaj. Rezultati Epidemioloških studija, objavljenih još 2000. godine, DECODE (uključenih 30000 iz 20 Evropskih zemalja) i Funagata Diabetes studija (uključenih oko 3500 ispitanika iz seoskih sredina u Japanu), pokazali su koliko je predijabetes važan prediktor KVB [17,26–29]. San Antonio Heart studija (uključenih 2450 ispitanika) je pokazala da rizik od KVB počinje mnogo ranije od prvih simptoma dijabetesa, najverovatnije u stanju predijabetesa [30–32].

Predijabetes je snažno povezan sa metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima: dislipidemijom, hipertenzijom, visceralnom gojaznošću, intolerancijom glukoze i endotelnom disfunkcijom. Osobe koje imaju dijagnostikovano insulinsku rezistenciju, imaju veći kardiovaskularni rizik u odnosu na zdravu populaciju. Hiperinsulinemija podstiče oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz viscelarnog masnog tkiva lipolizom. To indukuje dislipidemiju, čije lečenje je i dalje diskutabilno [33–38].

Slobodne masne kiseline povećavaju sintezu triglicerida u jetri i sekreciju lipoproteina veoma niske gustine (LDL). Povećana aktivnost hepatičke triacilglicerol lipaze dovodi do ubrzanog uklanjanja HDL holesterola. Pored povećanih TGL i smanjenog nivoa HDL holesterola, dislipidemiju karakteriše i prisustvo malih čvrstih LDL partikula. Ovaj trias ubrzava aterosklozu [33,39]. Klaster abnormalnosti lipida i apolipoproteina prati osobe sa predijabetesom. Dve osnovne komponente su umereno povišenje vrednosti triglicerida, kao i snižene vrednosti HDL-C holesterola. Ostale karakteristike uključuju povišenje trigliceridnih lipoproteina, uključujući hilomikrone i LDL-C, sa malim gustim česticama lipoproteina male gustine [40].

Dislipidemija u dijabetesu se najbolje leči promenom u ishrani i povećanom fizičkom aktivnošću, koja smanjuje insulinsku rezistenciju. Visoko potentni statini, normalizuju LDL i ukupni holesterol i smanjuju KV rizik. Međutim, istovremeno povećavaju opasnost od nastanka T2 dijabetesa, naročito u osoba sa predijabetesom, koje imaju trigliceride veće od 1.7 mmol/L i ITM veći od 27 kg/m² [41].

Studije DREAM i NAVIGATOR su se bavile arterijskom hipertenzijom i efektom njene kontrole uz pomoć ACE inhibitora (ramiprila) i sartana (valsartana), na odlaganje T2D u osoba sa predijabetesom i kolika je važnost svaki udruženi faktor rizika korigovati i smanjiti na taj način progresiju bolesti. Osobe koje su imale regulisan arterijski krvni pritisak imale su manju prevalencu prelaska u T2D. Primena valsartana tokom 5 godina uz modifikaciju načina života dovela je do smanjenja incidence T2D za 14% ali nije imala uticaja na stopu kardiovaskularnih događaja. Primena ramiprila tokom 3 godine signifikantno je uticala da osobe sa predijabetesom dovedu svoju bolest u normoglikemijsko stanje. Nije imala uticaj na incidencu T2D [42,43].

Hiperinsulinemija u krvi dovodi do endotelne disfunkcije, stimulisanja simpatičke aktivnosti, proliferacije glatkih mišićnih ćelija u zidu krvnih sudova i porasta arterijskog krvnog pritiska. Posledično nastaje smanjenje elastičnosti krvnih sudova i povećanja njihove rigidnosti, što komplikuje kontrolu arterijske hipertenzije [33,39,44]. Jedan faktor rizika utiče na nastanak drugog i svi oni utiču da osobe sa predijabetesom imaju povećan kardiovaskularni rizik [45].

Hronična sistemska upala koju karakterišu povišena koncentracija proinflamatornih markera TNF α , IL-6, IL-8 i CRP je u osnovi i prekomerne telesne težine i gojaznosti [46]. U okviru postojećih 6 fenotipova predijabetesa, pet imaju povišeni ITM. Insulinska rezistencija, definisana pomoću homeostatskog modela za procenu insulinske rezistencije (HOMA-IR), povezana je s većim rizikom

od KVB-a kod osoba sa predijabetesom i dijabetesom, naročito gojaznih ali ne i kod osoba sa normalnom tolerancijom glukoze [47].

1.5 Predijabetes i kardiovaskularna bolest

Po podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) osobe sa predijabetesom imaju povećan rizik od infarkta miokarda [3,47]. Osobe sa predijabetesom imaju tri puta češće neprepoznate ili “neme” infarkte miokarda u poređenju sa osobama koje imaju očuvanu glikoregulaciju. Ovo su rezultati iz Multietičke studije ateroskleroze (MESA study) objavljene 2015 godine, u kojoj je učestvovalo 6800 ispitanika različite rasne pripadnosti (28% bele rase, 23% Afričkih Amerikanaca i 23% Latino Amerikanaca i ostalih) [34].

Ukupno 95 meta analiza uključenih u Umbrella projekat u 2022 godini pokazale su da osobe sa predijabetesom imaju za 39% veći rizik od smrtnosti bilo kog uzroka i kardiovaskularnih bolesti (KVB) u odnosu na one sa normoglikemijom [47]. Dominantno se odnosilo na kardiovaskularne komorbiditete kao što su koronarna bolest srca i srčana insuficijencija, kao i na makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije kao posledice hiperglikemije, moždanog udara i hronične bolesti bubrega. Studija EPIC-Norfolk sa uključenih oko 30000 ispitanika u periodu od 1993. do 1998. godine, se bavila procenom kardiovaskularnog mortaliteta kod ove grupe pacijenata i studija je pokazala da je duplo veći mortalitet od KVB kod osoba koje su imale intoleranciju glukoze u odnosu na one samo sa povišenom glikemijom našte. Autori su smatrali da je na rezultate uticala prisutnost udruženog metaboličkog sindroma kod osoba sa predijabetesom. U ovoj studiji je pokazano da samo porast HbA1c za 1% povećava znatno desetogodišnji KV mortalitet [48].

Ove godine su objavljeni rezultati studije iz Kine, koja je uključila skoro 18000 pacijenata u periodu od 2015. do 2018. godine, sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom. Pokazano je da osobe koje imaju predijabetes i dobiju atrijalnu fibrilaciju imaju veći rizik od hroničnog srčanog popuštanja i učestalije hospitalizacije zbog iste etiologije u odnosu na one koji imaju očuvanu glikoregulaciju. Vraćanjem u normoglikemijsko stanje, bilo promenom samo životnog stila bilo medikamentoznom terapijom rizik je bio neuporedivo manji [49]. Rezultati studije sprovedene u Indiji su pokazali veliki procenat osoba čak 48,4% koji su doživeli akutni koronarni sindroma imali su i predijabetes. Zanimljivo je da je manja učestalost bila kod osoba sa dijabetes tip 2 oko 25% [50].

Kod ove populacije prisutan je i povećan rizik za oboljevanje od cerebrovaskularnih bolesti, tranzitornog ishemijskog ataka i moždanog udara [51,52]. Osobe sa dijabetesom tip 2 koje dožive

akutni moždani udar, imaju lošiju prognozu od osoba koje nemaju T2D, oporavak je sporiji, posledice su ozbiljnije i smrtnost je veća. Obzirom da je predijabetes stanje koje prethodi dijabetesu, smatra se da je i ova populacija pod istim rizikom [53].

Osobe sa oštećenom tolerancijom glukoze (IGT) imaju veći mortalitet od bilo koje mikro i makrovaskularne komplikacije, od osoba sa oštećenom glikemijom našte (IFG) [54]. Osobe sa predijabetesom mogu imati iste mikro i makrovaskularne komplikacije kao osobe sa dijabetesom tip 2. NHANES (National Health and Nutrition Survey) studija, koja je bila deo CDS studije (Center for Disease Control and Prevention) širom Amerike, bavila se prevencijom raznih komorbiditeta i kod starijih i kod dece. Rezultati su pokazali da je najveći rizik za razvoj retinopatije kada je vrednost HbA1c 5.5%, a po trenutnim kriterijumima ADA i EASD-a to su osobe sa normoglikemijom. Polineuropatija je bila prisutna kod 13% osoba sa IGT i 7.4% kod osoba sa IFG. Učestalost mikroalbuminurije je duplo veća kod IFG ili IGT, kao i pojava hronične bolesti bubrega kod ovih patofizioloških poremećaja u okviru predijabetesa. Zbog navedenih razloga svi rezultati studija koje su se bavile prevencijom ili ranom intervencijom pokazali su se jako efikasnim. Studija DPPO pokazala je 21% nižu prevalenciju mikrovaskularnih komplikacija (retinopatije, polineuropatije i nefropatije), nakon 15 godina praćenja, kod osoba ženskog pola koje su bile u grupi kojoj je primenjena intenzivnija fizička aktivnost i strožiji dijetetski režimi za 28% nižu prevalencu prelaska u dijabetes tip 2. Osobe sa predijabetesom nemaju samo rizik da razviju mikro i makrovaskularne bolesti, već i bolesti koje nemaju vaskularnu etiologiju. Pokazano je da postoje i određene abnormalnosti mozga koje su povezane sa demencijom, moždanim udarom i depresijom, i da vraćanjem u normoglikemijsko stanje intenzitet ovih promena se smanjuje. Očekuju se rezultati DPPOS studije krajem 2025 godine, koja će možda upotpuniti sliku svim komplikacija koje predijabetes nosi sa sobom [55–57].

1.6 Predijabetes i koronarna arterijska kalcifikacija

Kalcifikacija intime i medije krvnog suda počinje na mestima zapaljenja unutar aterosklerotskog plaka. Progresiju kalcifikacije podstiču inflamatorni faktori kao što su citokini, produkti makrofaga, glatkih mišićnih ćelija i miofibroblasta. Postoji nekoliko predloženih mehanizama započinjanja kalcifikacije među kojima je oslobađanje apoptoskih telašaca i nekrotičnog debrija koji služe kao podloga za taloženje kalcijum fosfata i formiranje kristala. Takođe, i lokalni nedostatak inhibitora mineralizacije, ili čak indukcija stvaranja koštanog matriksa usled diferencijacije određenih tipova ćelija doprinose, nastanku kalcifikacija. Inflamacija igra ključnu ulogu u nastanku vaskularnih kalcifikacija. Inflamatorne ćelije oslobađanju hemoatraktante,

supstance koje izazivaju hemotaksu (hemokini i formil peptidi) koji privlače monocite koji se dalje diferenciraju u makrofage. Makrofagi oksiduju lipoproteine koji su toksični, dovode do smrti makrofaga, što sve doprinosi kalcifikaciji. Dodatno, mikrokalcifikati u plakovima mogu da igraju ulogu u nestabilnosti plaka što vodi većem riziku od kardiovaskularnih događaja [58].

Epidemiološka studija iz Japana, Shiga, uključila je oko 1000 osoba samo muškog pola starosne dobi 40 do 79 godina. Istraživači su smatrali da je homogenost populacije merodavnija za analiziranje prisutnih koronarnih kalcifikacija zbog genetskih varijacija. Dokazali su da nivo insulinemije našte pozitivno korelira sa insulinom rezistencijom izraženom kroz vrednosti CACS. Ispitanici sa izraženijom IR su imali viši CACS, samim time, i viši KV rizik u odnosu na ispitanike sa blažom IR, bez obzira na korekciju ostalih komponenti metaboličkog sindroma (ITM, lipidnog statusa i arterijske hipertenzije). Vrednosti glikemije našte i HbA1c nisu predvidele progresiju CAC. Autori ove studije su rezultate objasnili na sledeći način. IR je prisutna i pre prvih oscilacija u nivou glikemije. Sama IR ima efekta na aterogenezu i progresiju plaka, zbog indukcije proliferacije makrofaga, endotelnih ćelija i vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Posledična hiperglikemija dodatno ubrzava formiranje ranih i srednjih lezija ateroskleroze, istog je dejstva na endotelne ćelije samog krvnog suda [59].

Insulinska rezistencija, preko hiperinsulinemije i hiperglikemije utiče na aterogenezu. Veza IR i koronarne arterijske bolesti može biti nezavisna, zbog visokih nivoa insulina kod odraslih osoba koje mogu uticati na pojavu kalcifikacija u koronarnim arterijama. Pokazano je da viši nivo insulinemija je povezan i sa većim kalcifikacijama na koronarnim arterijama, a samim time i višom vrednošću CACS. Ovaj efekat je nezavistan od rase, vrednosti lipidnog statusa, prisutnosti hipertenzije, dijabetesa i drugih hroničnih bolesti [60]. Zbog navedenih patofizioloških poremećaja, osobe sa predijabetesom imaju viši CACS u odnosu na osobe sa normoglikemijom [61]. Dokazano je da osobe sa predijabetesom imaju 2,36 puta veću šansu da razviju kalcifikaciju koronarnih arterija [62]. Takođe kod ove grupe populacije postoji i brža progresija kalcifikacije koronarnih arterija u odnosu na one sa normoglikemijom [63].

Neinvazivni biomarkeri koronarne bolesti u asimptomatskih osoba još nisu definisani. HOMA IR je bio prvi kandidat. U manjoj studiji u Brazilu objavljenoj 2010. godine, koja je uključila osobe sa predijabetesom i novodijagnostikovane sa T2 dijabetesa, nakon urađene koronarografije, HOMA-IR sa vrednostima ≥ 6 , korelirao je sa prisutnom koronarnom bolešću. Nakon ove studije urađena je još jedna manja, homogena Brazilska studija, gde je uključeno samo 54 pacijenta, regrutovanih iz populacije od 2230 osoba. Uključene osobe su bile sa normalnim ITM i očuvanom glikoregulacijom,

ali sa suspektnom koronarnom bolešću. Kod svih je urađena koronarografija. Autori su pokazali značajnu povezanost HOMA-IR i koronarne arterijske bolesti, pri vrednostima HOMA IR većim od 4.21. Pratili su samo HOMA -IR. Nije praćen Matsuda-De Fronzo indek (ISI index, Insulin Sensitivity Indeks) koji se koristi kao indeks senzitivnosti dobijenog nakon urađenog test obroka. Rezultati su pokazali da su vrednost HOMA-IR preko 4.2 i vrednost koronarne arterijske kalcifikacije (CAC) linearno rasle [60,63,64].

Evropska Asocijacija Endokrinologa i Evropska Asocijacija Kardiologa u dogovoru sa Evropskom Asocijacijom za proučavanje dijabetesa predložili su određivanje kalcijum skora na koronarnim arterijama (CACS, eng. Coronary Artery Calcium Score) za mogućeg kardiovaskularnog skrining biomarkera kod osoba sa predijabetesom ili dijabetesom tip 2 [65](69). Prisustvo, lokalizacija i veličina kalcifikovanih plakova u zidovima koronarnih arterija određuje se putem multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSCT). Atom kalcijuma, zbog svog visokog atomskog broja, jako slabo prima x zrake, pa se na MSCT prikazuje svetlije u odnosu na okolna tkiva. To omogućava detekciju i merenje njegove debljine. Merenje obuhvata 4 koronarne arterije (levu koronarnu, desnu koronarnu, prednju descendentnu i cirkumfleksnu arteriju). Vrednosti se sabiraju i dobija se ukupni CACS za sve 4 koronarne arterije, na osnovu koga se može proceniti nivo aterosklerozom zahvaćenih koronarnih krvnih i postojeći rizik za kardiovaskularni događaj [61,65,66].

Koronarna arterijska kalcifikacija se obično kvantifikuje određivanjem Agatsonovog skora, koji predstavlja zbir svih površina kalcifikovanih kalcijumom u koronarnim arterijama. Rizik od koronarne bolesti može biti:

- veoma nizak (CACS 1-10 AU),
- blago povišen (CACS 11-99 AU),
- umereno povećan (100-299 AU) i
- ozbiljno povećan rizik (CACS preko 300 AU).

Ukoliko nema CAC vrednost se izražava nulom i ima minimalan rizik od KVB. Preporuka za naredni skrining za procenu KV rizika je oko 5 do 7 godina. Osobe koje imaju CACS do 100, preporuka za ponovni skrining je za 3 godine, maksimalno do 5 godina. Osobe koje imaju vrednost CACS preko 100, i koje imaju dijabetes, preporuka je da svake 2 do 3 godine urade određivanje CACS. Agatsonov rezultat dobijen kao apsolutni rezultat se najčešće koristi. Takođe CACS se može računati i kao percentil specifičan za uzrast, pol i rasu koji se dobija korišćenjem MESA kalkulatora rizika. MESA skor se koristi za procenu desetogodišnjeg rizika od KVB i korišćen je nakon velike studije višestrukih etničkih grupa. U MESA skor uključeni su tradicionalni faktori rizika kao što su starost,

pol, vrednost LDL holesterola, vrednost sistolnog krvog priiska, pušački status, korišćenje antihipertenzivne terapije i da li osoba boluje od T2D. Nedavno je u MESA skor uključen i CACS koji je značajno poboljšalo tačnost kalkulatora i vrednosti dobijene [67].

Određivanje CACS pokazalo se korisnim kod asimptomatskih pacijenata sa T2D koji navedeni skor i imaju povišen [61,68]. Godine 2013 objavljeni su podaci retrospektivne studije, rađene u Poljskoj, u kojoj je uključeno 2482 pacijenata sa samo prisutnim simptomima koronarne bolesti, ali bez dijagnostikovane bolesti. Analizirana je vrednost CACS. U ovoj velikoj grupi bilo je 325 novootkrivenih osoba sa T2D. Dobijeni rezultati su pokazali da je znatno povišen CACS bio kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 (50 AU) u odnosu na one koji nisu imali T2D (9 AU). Pozitivan CACS je bio znatno češći kod osoba sa dijabetesom (čak 73.5%), u odnosu na zdrave osobe (60.9%). Više vrednosti CACS imali su stariji muškarci sa T2D (95.5 AU), a srednje vrednosti (24.5 AU) su bile prisutnije kod žena sa T2D. Rezultati Diabetes Heart Study, gde je bilo uključeno 1123 ispitanika dokazali su da je CACS viši kod osoba sa T2D i da oni imaju viši kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Obzirom da je predijabetes faza koja prethodi dijabetesu tip 2, pretpostavlja se da isto važi i za ovu populaciju [62,69].

Značaj CACS se ogleda u tome da može identifikovati osobe sa povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti čak i pre nego što se pojave simptomi što omogućava primenu ranih intervencija i korekciju već postojećih faktora rizika [61,70].

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi učestalost pojave kalcifikacija u koronarnim krvnim sudovima u osoba sa predijabetesom.
2. Utvrditi koji poremećaj u predijabetesu (β ćelijska insuficijencija ili insulinska rezistencija na nivou jetre ili mišića) više dovodi do pojave kalcifikacija u koronarnim krvnim sudovima.
3. Utvrditi povezanost CACS sa ITM, dislipidemijom, hipertenzijom, porodičnom predispozicijom i pušačkim navikama kod osoba sa predijabetesom

3 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1 Populacija ispitanika i uključujući kriterijumi

U istraživanje je bilo uključeno sto ispitanika, starosne dobi od 45 do 65 godina, koji su bili upućeni u endokrinološku ambulantu Kliničko bolničkog centra Zvezdara, Klinike za Interne bolesti, od svojih izabranih lekara u periodu od juna 2013. do aprila 2015. godine. Odabrani su ispitanici kod kojih su u laboratorijskim analizama nadležnih domova zdravlja, verifikovane povišene vrednosti glikemija našte (5,6 mmol/L - 6,9 mmol/L), ili im je vrednost HbA1c bila u rasponu od 5,7 do 6,4%. Uključeni su samo ispitanici koji su imali ITM ≥ 25 kg/m². Svi ispitanici su bili bele rase, sa teritorijalnom pripadnošću na nivou grada Beograda. Od komorbiditeta im je bila dozvoljena arterijska hipertenzija, ali dobro regulisana na minimalnim dozama ACE inhibitora (2.5mg) ili beta blokatora (2.5mg).

Svi ispitanici su potpisali Informisani pristanak u kojem su mogli da se informišu o planiranim dijagnostičkim procedurama i važnost istih. Studija je odobrena od strane Etičkog Komiteta Ustanove u kojoj je rađena (27.08.2013) i Etičkog Komiteta Medicinskog Fakulteta u Beogradu (03.12.2013)

3.2 Isključujući kriterijumi u istraživanju

U istraživanje nisu mogli biti uključeni ispitanici sa dijagnozom dijabetesa tip 2 (HbA1c veći od 6.5%, glikemija našte preko 7mmol/L ili bilo koja vrednost glikemije u toku dana veća od 11mmol/L), ekstremno gojazni (ITM preko 40kg/m²), sa neregulisanom arterijskom hipertenzijom (sistolni krvni pritisak viši od 150, dijastolni krvni pritisak viši od 90mmHg), na antihipertenzivnoj terapiji (ACE inhibitori/beta blokatori dnevna doza veća od 2.5mg). Takođe, u istraživanju nisu učestvovalе osobe sa malignitetom, hroničnom bubrežnom slabošću (klirens kreatinina (ClCr) ispod 90ml/min/1.73m²), aktivnom bolesti jetre (dozvoljena je samo nealkoholna masna bolest jetre), hiperparatireoidizmom i trudnice.

3.3 Prikupljanje podataka i uzorkovanje biohemijskih analiza

Ispitanici su bili upućivani u Kliničko Bolnički Centar Zvezdara, u Endokrinološku ambulantu zbog suspektnog predijabetesa ili gojaznosti. Nakon selektovanja pacijenata, pročitano i potpisanog informisanog pristanka, pozvani su u Dnevnu bolnicu KO za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. U dnevnoj bolnici mereni su im telesna visina (cm), telesna težina (kg) i obim struka (cm), a nakon toga su uzeti podaci o komorbiditetima, pušačkim navikama i porodičnoj predispoziciji za dijabetes i koronarnu bolest srca. U članove porodice su se ubrajali braća, sestre, roditelji i deca

ispitanika. Ukoliko su navodili arterijsku hipertenziju kao komorbiditet, obavezno su pitani za terapiju i dnevne doze lekova. Posle dobijenih svih neophodnih podataka, uzeti su uzorci krvi za laboratorijske analize.

Svim ispitanicima je objašnjeno da minimum osam sati ne unose hranu. Uzeti su uzorci krvi za sledeće biohemijske analize: glikemiju našte, c peptid našte, insulinemiju našte, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), ukupni holesterol u serumu, lipoprotein velike gustine holesterol (HDL hol), serumske trigliceride (TGL), mokraćnu kiselinu i kreatinin. Po smernicama Evropske kardiološke asocijacije (ESC) iz 2023 za referentne vrednosti ukupnog holesterola uzeta je vrednost ispod 4.0 mmol/L, za HDL hol preko 1.3 i za TGL uzimana je vrednost $\leq 1,7$ mmol/L. Referentna vrednost za mokraćnu kiselinu bila je od 135 do 420 μ mol/L. Iz dobijene vrednosti kreatinina izračunavan je Klirens kreatinina, po Cockcroft–Gault formuli. Za određivanje glikoziliranog hemoglobina (4.2-6.2%) korišćena je metoda imunoturbidimetrijskom inhibicijom TINIA. Ukupni serumski holesterol (<5.2 mmol/L) određivan je enzimskom metodom sa holesterol oksidazom, a HDL holesterol (0.67-1.6 mmol/L) enzimskom metodom sa magnezijumom i dekstran sulfatom. Serumski trigliceridi (<1.7 mmol/L) su analizirani enzimskom metodom sa lipazom, glicerol oksidazom i PAP-om bez korekcije za glicerol. Mokraćna kiselina (208-428) određivana je enzimskom metodom sa urikazom uz prisustvo peroksidaze i 4 aminofenazonom. Kreatinin (44-90) je određen JAFFE metodom.

Oralni glukoza test tolerancije (OGTT) rađen je sa 75 g glukoze rastvorene u 300ml vode, koju su ispitanici popili za nekoliko minuta. Nakon toga su uzeti uzorci krvi za glukozu, c peptid i insulin u 120-om minutu. Za referentne vrednosti insulina našte korišćen je opseg 6–27.0 mIU/L, a za insulin u 120min 16-166 mIU/L. Vrednosti c peptid-a našte bile su u opsegu 0.9–3.83 ng/mL, a u 120-om min. 3–7.1 ng/mg [71]. Uzorci insulina i c peptida uzetih tokom OGTT-a obrađivani su biohemijskim analizatorom Cobas pro (Roche Diagnostics), koristeći tehniku hemiluminiscentnim imunotestom (CLIA) u Institutu za laboratorijsku dijagnostiku Konzilijum u Beogradu.

Na osnovu dobijenih vrednosti glikemija u OGTT ispitanici su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu su činili oni koji su imali izolovanu povišenu glikemiju našte (>5.6 mmol/L). Drugu grupu su činili ispitanici koji su imali glikemiju našte do 5,6 mmol/L, i u 120min imali vrednost glikemije od 7,8 do 10,9 mmol/L. Treću grupu su činili ispitanici sa oba poremećaja. Ukoliko su ispitanici imali potvrđenu dijagnozu na osnovu vrednosti HbA1c, upućeni su inicijalno povišenom glikemijom našte, a tokom rađenog OGTT su dobijene uredne glikemije, bili su uključeni u prvu grupu.

3.4 Preračunavanje kliničkih parametara

Indeks telesne mase (ITM) je izračunat kao količnik telesne težine (kg) sa kvadratom telesne visine (m). Preporučena vrednost kod normalno uhranjene osobe je 18.5-24.9 kg/m².

Lipoprotein male gustine (LDL hol) je automatski izračunat laboratorijskim postupkom preko Fridvaldove formule (Friedewald formula): LDL-hol (mmol/L) = ukupni hol (mmol/L) – HDL hol (mmol/L) – TGL (mmol/L) podeljen sa 2.2 [72]. Preporučena vrednost prema Smernicama ESC iz 2023 godine LDL hol za ovu grupu ispitanika je niža od 2.6mmol/L.

Homeostatski model za procenu insulinske rezistencije (HOMA-IR) je izračunat prema formuli: HOMA-IR = glikemija našte (mmol/L) × insulinemija našte (mIU/L) podeljena sa 22.5 [73]. Vrednost HOMA IR preko 1.9 uzimana je za početnu insulinsku rezistenciju.

HOMA B indeks za procenu beta ćelijske aktivnosti je izračunat kao proizvod broja 20 i količnika insulinemije našte i glikemije našte i od datog proizvoda oduzet je 3.5 (20 x (insulin našte (mIU/L)/ glikemija našte (mmol/L)) -3.5) Za HOMA B referentna vrednost uzimana je $\geq 48.9\%$. [74].

Klirens kreatinina (CrCl) je izračunat po Cockcroft–Gault formuli: $[(140\text{-godine starosti} \times \text{telesna težina (kg)} \times 1.23) \text{ podeljena sa vrednošću serumskog kreatinina } (\mu\text{mol/L})]$. Za oštećenje bubrežne funkcije uzimane su preporučene vrednosti klirensa kreatinina CrCl veće od 90ml/min/1.73m² [75].

3.5 Evaluacija kalcifikacije koronarnih arterija

Svim ispitanicima je bila urađena multislajsna kompjuterizovana tomografija (MSCT) koronarnih arterija na Institutu za kardiovaskularne bolesti “Dedinje” u Beogradu. Korišćen je MSCT aparat GE Lightspeed, sa 64 preseka bez EKG praćenja i ubrizgavanja kontrasta. Prilikom snimanja svakom ispitaniku su izmerene kalcifikacije na sve četiri koronarne arterije i podaci su dalje obrađeni od strane softvera AdvantageWorkstation AW 4.3. Snimke je uvek obrađivao isti specijalista radiologije kvalifikovan za procenu koronarnih bolesti.

Kod svakog ispitanika izračunavan je individualni kalcijumski skor (CACS) koji predstavlja zbir svih površina kalcifikovanih koronarnih arterija. Na osnovu dobijenih vrednosti koje se izračunavaju u Agatsonovim jedinicama (AU), ispitanici su kategorisani u pet grupa. Prvu grupu su činili oni kod kojih na MSCT-u nisu viđene arterijske kalcifikacije, i vrednost kalcijum skora je bila 0 (CACS = 0

AU). Drugu grupu su činili ispitanici sa blagim kalcifikacijama i oni su imali vrednost CACS od 1 do 10 AU. Treću grupu su činili oni sa već delimično ozbiljnim kalcifikacijama i njihova vrednost CACS je iznosila od 11 do 100 AU. U četvrtoj grupi su bili ispitanici sa ozbiljnim kalcifikacijama (CACS = 101–400 AU). Ispitanici koji su imali izmerenu vrednost CACS preko 400 AU činili su petu grupu i imali su najozbiljnije kalcifikacije na koronarnim arterijama [76,77].

3.6 Statistička metodologija

Korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode za prikazivanje rezultata. Od deskriptivnih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, 25. i 75. percentil). Raspodela podataka je grafički prikazana korišćenjem stubičastog dijagrama za kategorijalne varijable i grafikonom kutije za numeričke varijable. Korišćen je tačkasti dijagram za grafički prikaz povezanosti varijabli. Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Za testiranje razlike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi. Od parametarskih testova u ovoj studiji korišćeni su analiza varijanse (ANOVA) i analiza varijanse ponovljenih merenja. Od neparametarskih testova korišćeni su Hi-kvadrat test, Fisher-ov test tačne verovatnoće, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova i Kruskal Wallis-ov test. Korišćena je korelaciona Spirman-ova (rangovna) analiza za analizu povezanosti u ovoj studiji. Sve p vrednosti manje od 0.05 su smatrane statistički značajnim. Svi podaci su obrađeni u softverskom paketu SPSS 20.0 (IBM korporacija).

4 REZULTATI

4.1 Demografske karakteristike ispitanika sa predijabetesom i njihova podela u grupe

U studiju je uključeno 100 ispitanika sa predijabetesom. Više od 70% su činile osobe ženskog pola i sve su bile u menopauzi. Prosečna starost ispitanika je bila $56,76 \pm 6,86$ godina. Najmlađi je imao 36 godina, a najstariji 65 godina.

Na osnovu prisustva koronarnih arterijskih kalcifikacija od ukupnog broja ispitanika, njih 59,0% je imalo kalcifikacije na koronarnim arterijama, preostalih 41,0% ispitanika nije imalo kalcifikacije koronarnih arterija. Blaga kalcifikacija koronarnih arterija (CACS = 1–10 AU) bila je prisutna kod 10 ispitanika. Delimično ozbiljna kalcifikacija koronarnih arterija (CACS = 11–100 AU) bila je prisutna kod 24 ispitanika, dok je ozbiljnu kalcifikaciju na koronarnim arterijama imalo 17 ispitanika (CACS = 101–400 AU). Najozbiljnije kalcifikacije (CACS iznad 400 AU) bile su prisutne kod 8 ispitanika.

Zbog malog broja ispitanika po grupama izvršeno je sažimanje grupa, pa su ispitanici podeljeni u tri grupe prema vrednostima kalcijum skora (CACS). Prvu grupu činili su ispitanici bez kalcifikacija u koronarnim arterijama (CACS=0) kojih je bilo 41. Ispitanici sa blagim i delimično ozbiljnim kalcifikacijama na koronarnim arterijama (CACS između 1 i 100), kojih je bilo 34 su bili u drugoj grupi. Trećoj grupi pripadali su ispitanici sa vrednostima kalcijum skora većim od 100 tj ozbiljnim i najozbiljnim kalcifikacijama i njih je bilo 25.

Izvršeno je poređenje vrednosti antropometrijskih i biohemijskih parametara i životnih stilova među grupama u cilju identifikacije faktora rizika za razvoj kalcifikacija na koronarnim arterijama kod ispitanika sa predijabetesom.

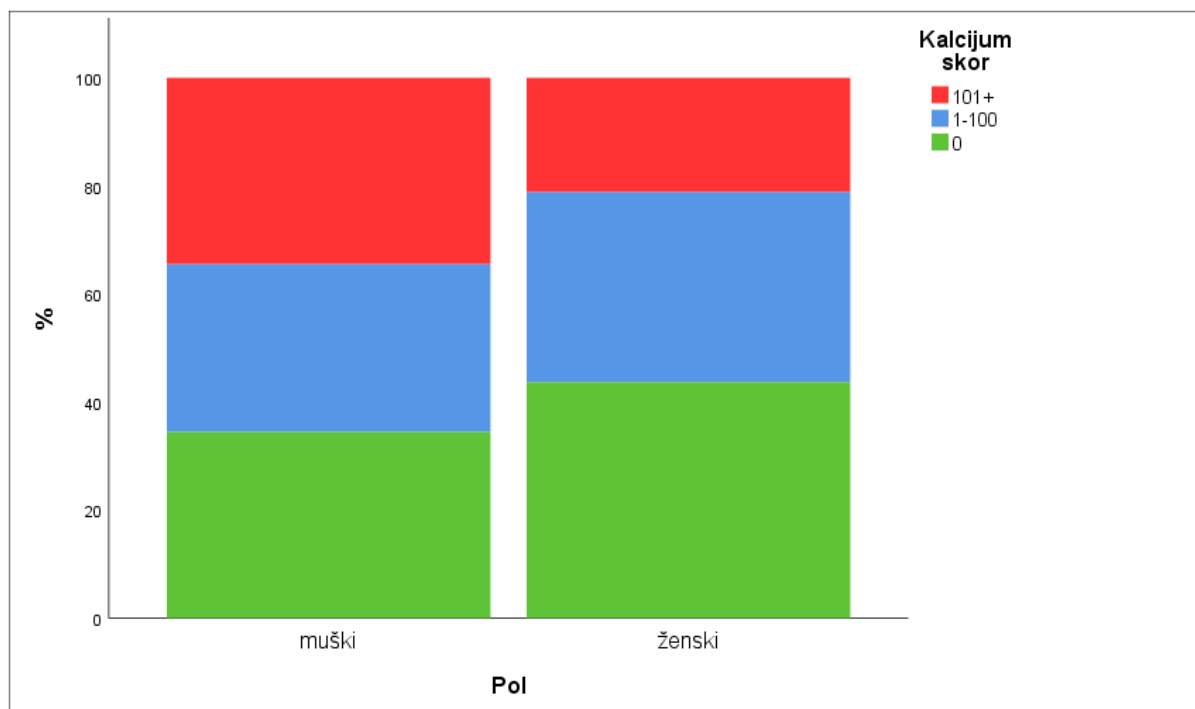
4.2 Demografske karakteristike ispitanika sa predijabetesom prema grupama

Analizirali smo da li se demografske karakteristike (pol, starost, indeks telesne mase i obim struka) kod naših ispitanika razlikuju u zavisnosti od grupe koje su napravljene prema vrednostima CACS-a.

4.2.1 Pol

Osobe ženskog pola su imale manje kalcifikacija na koronarnim arterijama, i vrednosti CACS su bile generalno niže u odnosu na ispitanike muškog pola. Kod 34.5 % osoba muškog pola nije bilo

kalcifikacija na koronarnim arterijama tj CACS je iznosio 0. Vrednost CACS od 1-100 je imalo 31% ispitanik, dok je njih 34.5% imalo ozbiljne kalcifikacije (CACS preko 100). Što se tiče distribucije vrednosti CACS kod ispitanika ženskog pola, njih 43.7% imalo je vrednost CACS 0, tj nisu imali koronarne arterijske kalcifikacije. Vrednost CACS od 1-100 je bila prisutna kod 35.2% ispitanica, a 21% je imalo ozbiljne kalcifikacije tj CACS preko 100. Analiza ovih podataka pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po polu u zavisnosti od vrednosti CACS-a. Podaci su prikazani na Grafikonu 1.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika po polu u odnosu na vrednosti CACS

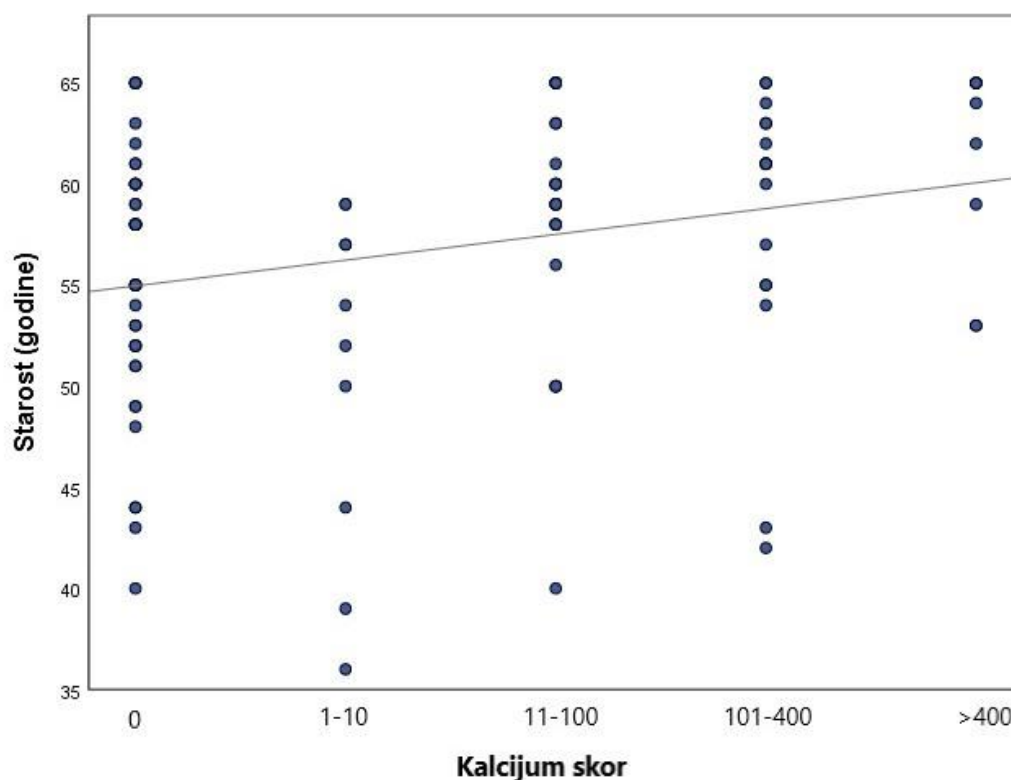
4.2.2 Starost

Prosečna starost ispitanika je bila $56,76 \pm 6,85$ godina. U tabeli 1 prikazana je distribucija ispitanika prema starosti u odnosu na vrednost CACS. Ispitanici koji su imali CACS veći od 100 na koronarnim arterijama u proseku su oko 3 godine stariji u odnosu na ispitanike iz preostale dve grupe. Testiranjem ovih podataka utvrđeno je da nema statistički značajne razlike među grupama u odnosu na vrednost CACS i starost ispitanika. Ovo je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Distribucija starosti pacijenata u odnosu na vrednost CACS.

Kalcijum skor	Starost $\pm SD$ (godine)	Median	p
0	55,68 \pm 6,28	58,00	
1-100	56,32 \pm 7,61	59,00	0,128
>100	59,12 \pm 6,37	61,00	
Ukupno	56,76 \pm 6,86	58,50	

Ispitujući korelaciju starosti ispitanika sa pet izvornih kategorija kalcijumskog skora na koronarnim arterijama ustanovljeno je da kalcijum skor statistički značajno, slabo pozitivno korelira sa starošću ispitanika ($r_s=0,296$; $p=0,003$). Stariji ispitanici imali su i više vrednosti CACS tj veće kalcifikacije na koronarnim arterijama. Putem Spearmanovog koeficijenta, korelacija starosti ispitanika i CACS, je prikazana na grafikonu 2.



Grafikon 2. Korelacija starosti ispitanika sa vrednostima kalcijum skora

4.2.3 Indeks telesne mase i obim struka

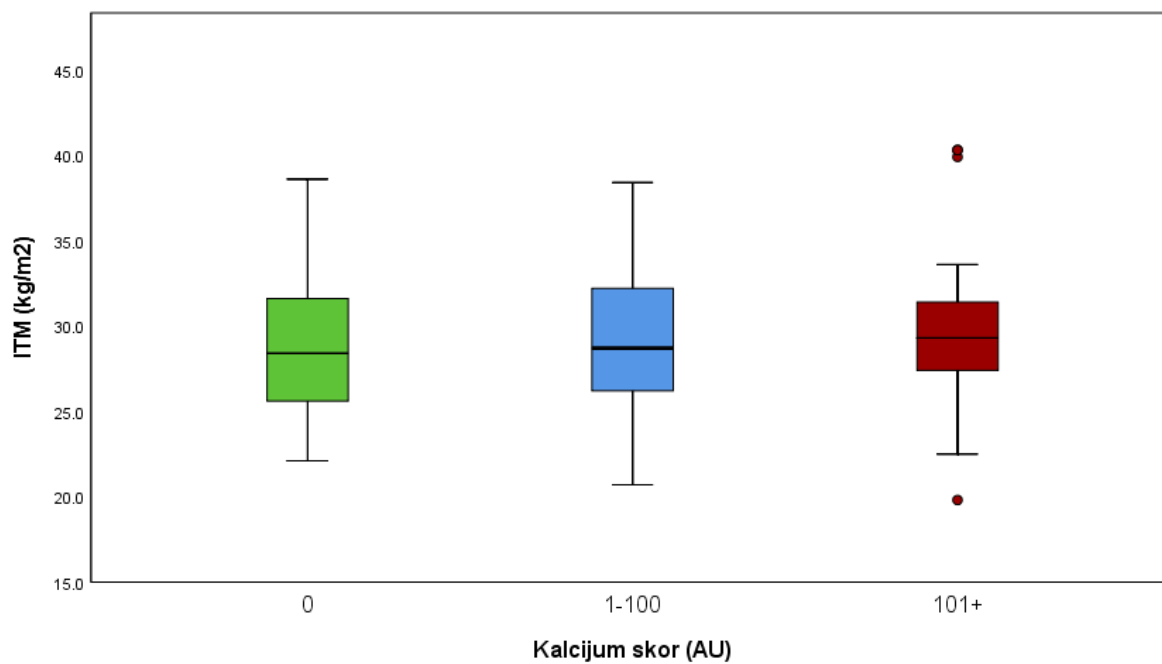
Svim ispitanicima su inicijalno izmereni telesna težina, telesna visina i obim struka. Na osnovu težine i visine izračunat je indeks telesne mase. Svi su bili u proseku povećane telesne mase (ITM $29,23 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$) i povećanog obima struka za oba pola ($97,05 \pm 11,93 \text{ cm}$). Prvi stepen gojaznosti (ITM od 25 do 30 kg/m^2) utvrđeno je kod 50% ispitanika.

Grupe ispitanika, podeljenih prema CACS, nisu se razlikovale po vrednostima indeksa telesne mase (Tabela 3). Ispitanici koji su imali obim struka u proseku za oko 3cm veći od preporučenog za pol, imali su i CACS preko 100.

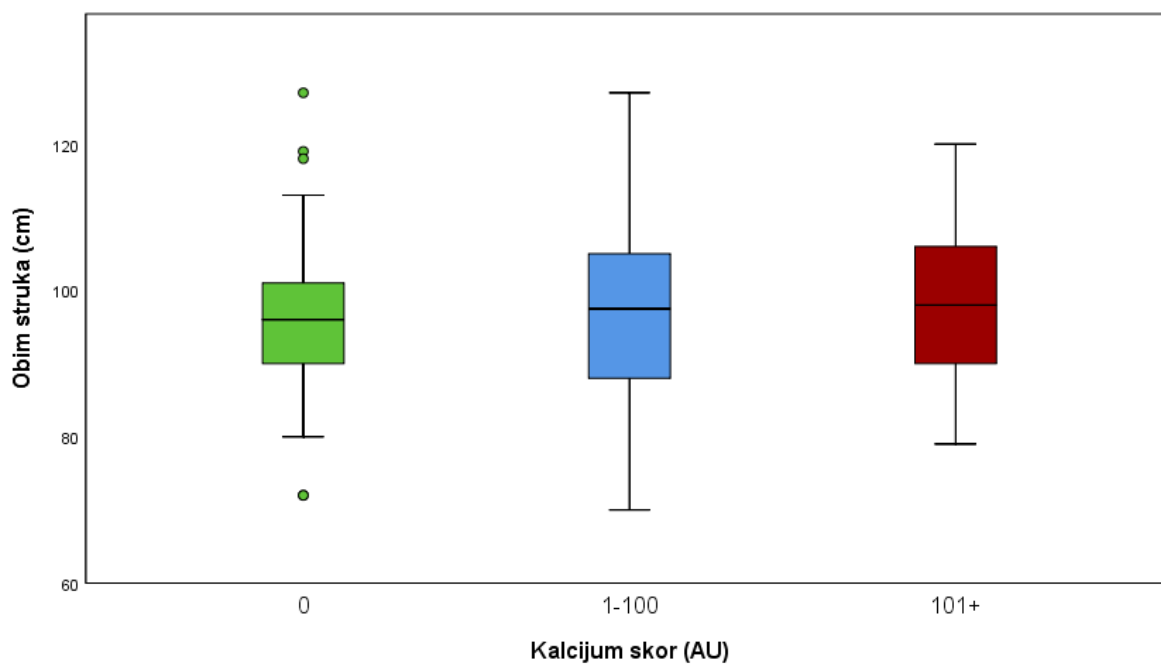
Tabela 3. Indeks telesne mase i obim struka po grupama u zavisnosti od CACS.

	Kalcijum skor	ITM \pm SD	Median	P
ITM (kg/m^2)	0	$29,05 \pm 4,33$	28,40	0,889
	1-100	$29,17 \pm 4,40$	28,70	
	>100	$29,60 \pm 5,07$	29,30	
	Ukupno	$29,23 \pm 4,50$	28,85	
Obim struka (cm)	0	$96,27 \pm 11,50$	96,00	0,619
	1-100	$96,50 \pm 12,64$	97,50	
	>100	$99,08 \pm 11,87$	98,00	
	Ukupno	$97,05 \pm 11,93$	97,00	

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika, ni u indeksu telesne mase, ni u obimu struka u odnosu na prisustvo koronarne arterijske kalcifikacije. Podaci su prikazani na grafikonu 3 i 4.



Grafikon 3. Vrednosti indeksa telesne mase u zavisnosti od CACS



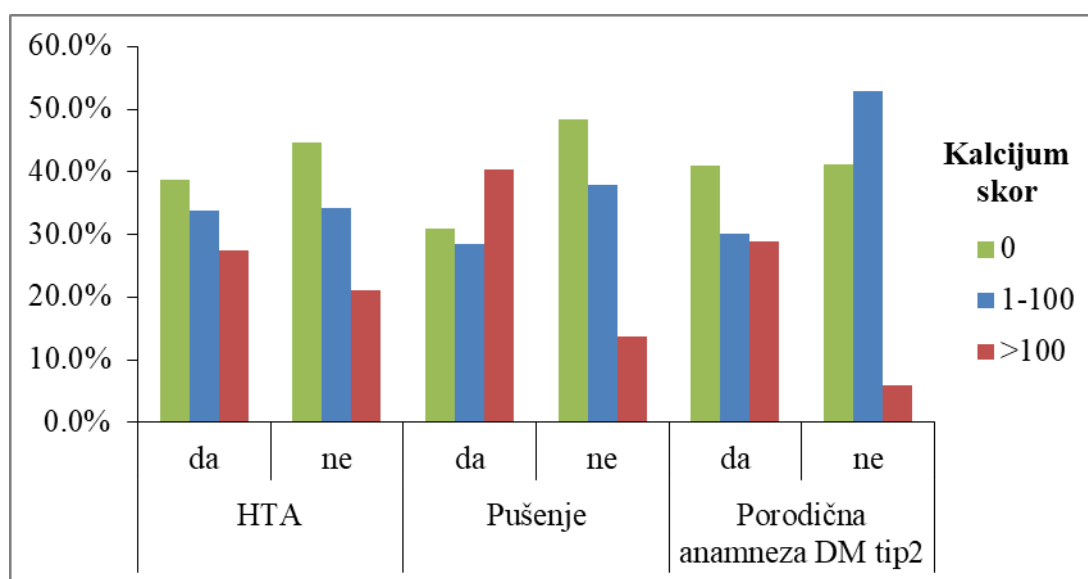
Grafikon 4. Vrednosti obima struka u zavisnosti od CACS

4.3 Distribucija arterijske hipertenzije, pušačkih navika i porodične predispozicije za dijabetes

Svim ispitanicima uzeti su podaci o prisutnoj arterijskoj hipertenziji, dužini trajanja i medikaciji, podaci o pušačkim navikama i prisustvu tipa 2 dijabetesa u porodici. Aktivnih pušača je bilo 42%. Hipertenziju je imalo 62% ispitanika. Pozitivnu porodičnu predispoziciju za T2D imalo je 83% ispitanika. Od 42 aktivna pušača samo njih 13 nije imalo kalcifikacije na koronarnim arterijama. Kod 29 ispitanika je bilo kalcifikacija na koronarnim arterijama, a 17 je imalo CACS preko 100. 24 ispitanika sa hipertenzijom nisu imali kalcifikacije na koronarnim arterijama (CACS=0), dok je 17 ispitanika sa hipertenzijom imalo CACS preko 100.

Uočena je statistički značajna razlika što se tiče pušačkih navika. Ispitanici koji su bili aktivni pušači imali su ozbiljne kalcifikacije na koronarnim arterijama, tj CACS preko 100AU. Najveći procenat nepušača nije imao koronarne arterijske kalcifikacije.

Ispitanici koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu za T2D imali su prema Hi kvadrat testu ($p=0,076$) blizu statističkoj značajnosti prisustvo kalcifikacije na koronarnim arterijama u odnosu na one bez porodične predispozicije. Procenat ispitanika sa uznapredovalim kalcifikacijama na koronarnim arterijama je veći sa pozitivnom porodičnom predispozicijom. Podaci su grafički predstavljeni grafikonom 5.



Grafikon 5. Distribucija prisutne arterijske hipertenzije, pušačkih navika i porodične predispozicije za T2D kod ispitanika prema vrednostima kalcijum skora

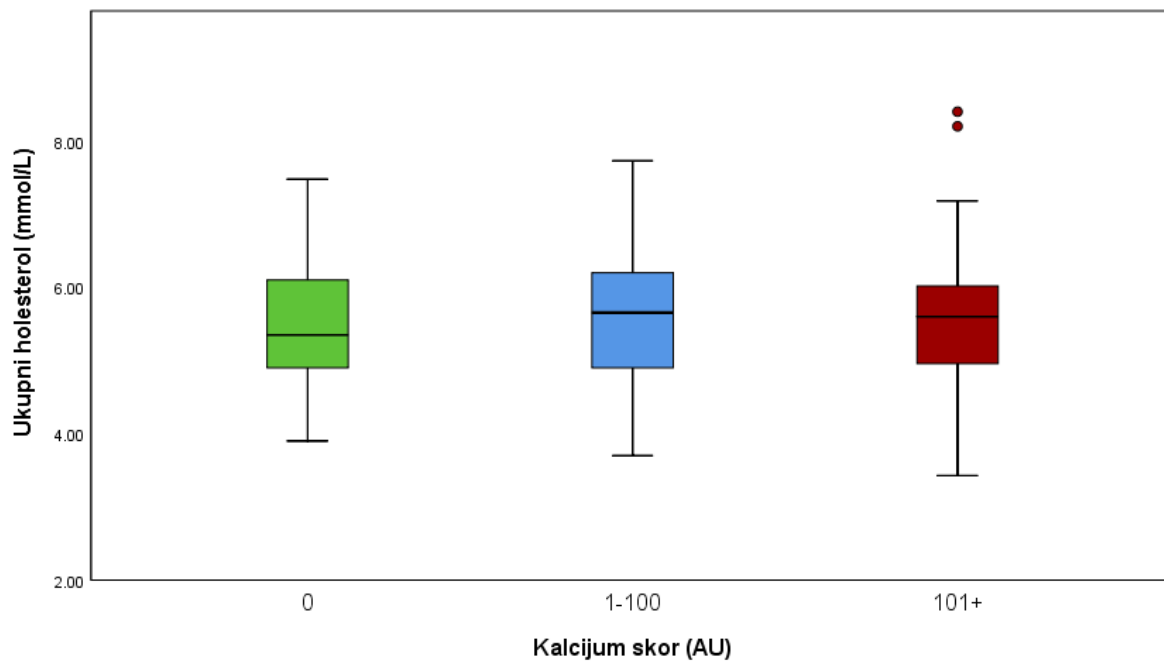
4.4 Lipidni status

Svim ispitanicima su određivane vrednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola i triglicerida. Vrednosti ukupnog holesterola, HDL-C, LDL-C i triglicerida nisu se razlikovale među grupama podeljenih prema CACS. Podaci su prikazani u Tabeli 4.

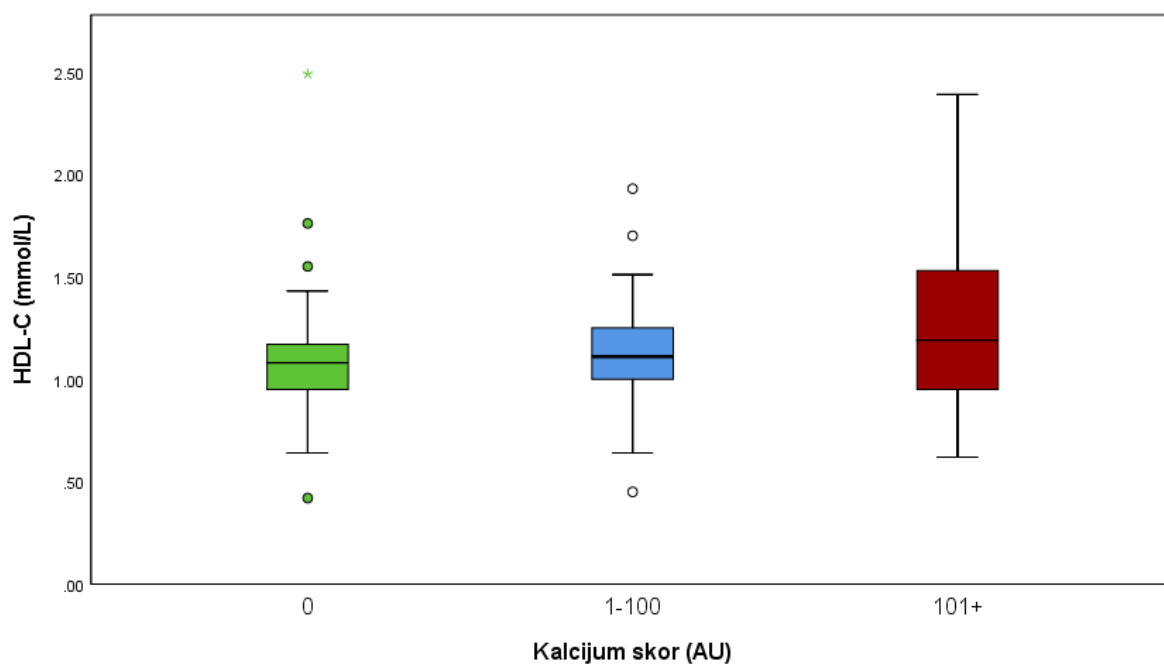
Svi ispitanici sa predijabetesom imali su tipičnu dislipidemiju. Prosečna vrednost triglicerida iznosila je $2,31 \pm 0,95$ mmol/L, LDL-C $3,37 \pm 0,95$ mmol/L i non-HDL-C $4,46 \pm 1,04$ mmol/L. Svih 100 ispitanika je imalo viši nivo TGL od preporučenih za ovu grupu ispitanika ($\leq 1,7$ mmol/L), takođe i LDL-C ($\leq 2,4$ mmol/L) i non-HDL-C ($\leq 2,6$ mmol/L). Prosečna vrednost HDL-C bila je u preporučenim okvirima. Prosečna vrednost ukupnog holesterola iznosila je $5,61 \pm 1,01$ mmol/L, što je bilo više u odnosu na preporučenu vrednost za ovu grupu ispitanika ($< 4,2$ mmol/L). Podaci su prikazani na grafikonima 6-10.

Tabela 4. Lipidni status ispitanika podjeljenih prema kalcijum skor.

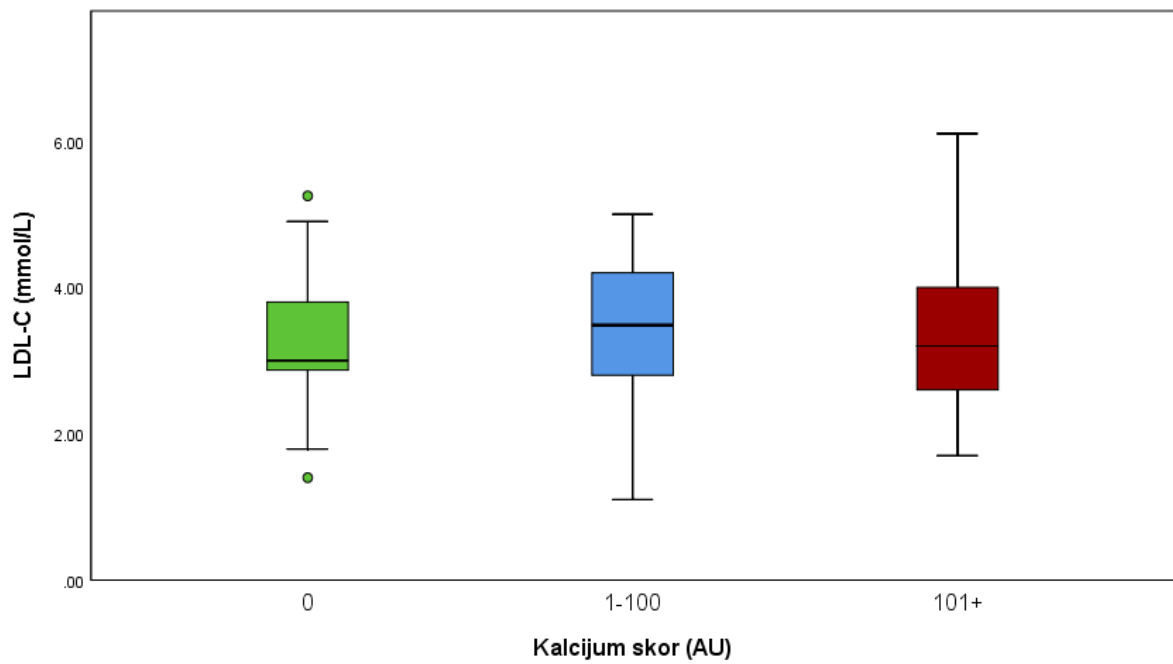
	Kalcijum skor	$\bar{x}\pm SD$	Median	P
	0	5,53±0,88	5,35	
Ukupni holesterol (mmol/L)	1-100	5,67±1,04	5,66	0,810
	>100	5,65±1,19	5,60	
	Ukupno	5,61±1,01	5,60	
	0	1,11±0,33	1,08	
HDL-C (mmol/L)	1-100	1,12±0,29	1,11	0,239
	>100	1,25±0,43	1,19	
	Ukupno	1,15±0,35	1,11	
	0	3,34±0,85	3,00	
LDL-C (mmol/L)	1-100	3,45±1,00	3,49	0,811
	>100	3,30±1,04	3,20	
	Ukupno	3,37±0,95	3,29	
	0	4,42±0,90	4,37	
nonHDL-C (mmol/L)	1-100	4,55±1,07	4,55	0,812
	>100	4,40±1,23	4,21	
	Ukupno	4,46±1,04	4,41	
	0	2,31±0,95	2,10	
Trigliceridi (mmol/L)	1-100	2,60±0,97	2,41	0,362
	>100	2,55±0,83	2,60	
	Ukupno	2,47±0,93	2,30	



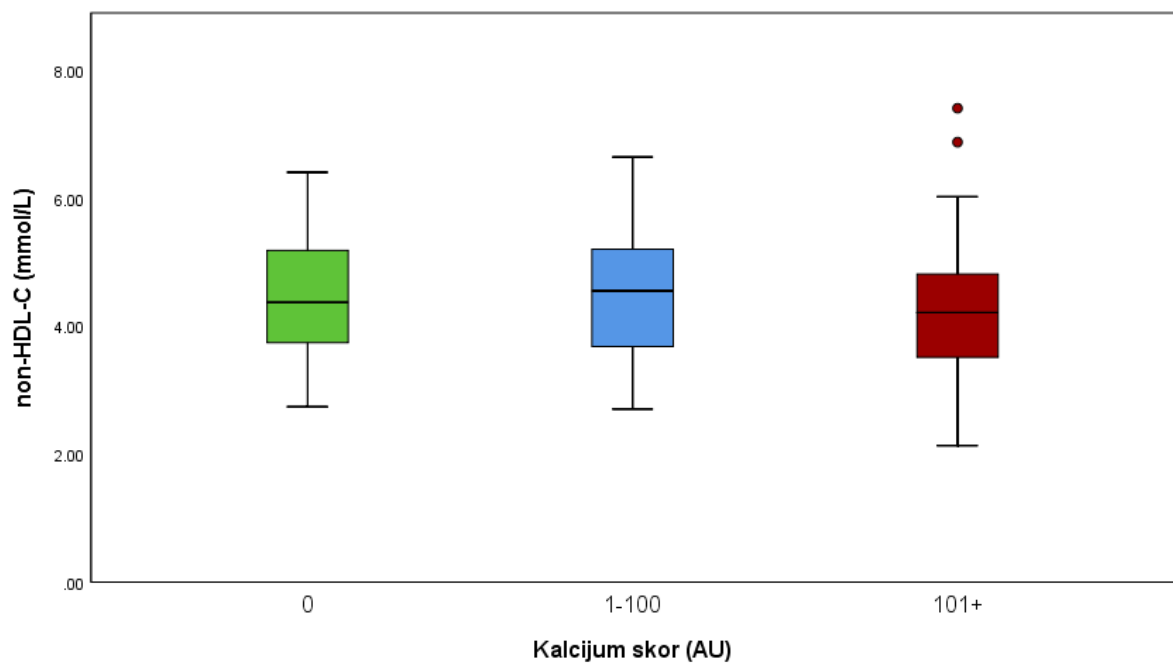
Grafikon 6. Ukupni holesterol u odnosu na vrednosti kalcijum skora



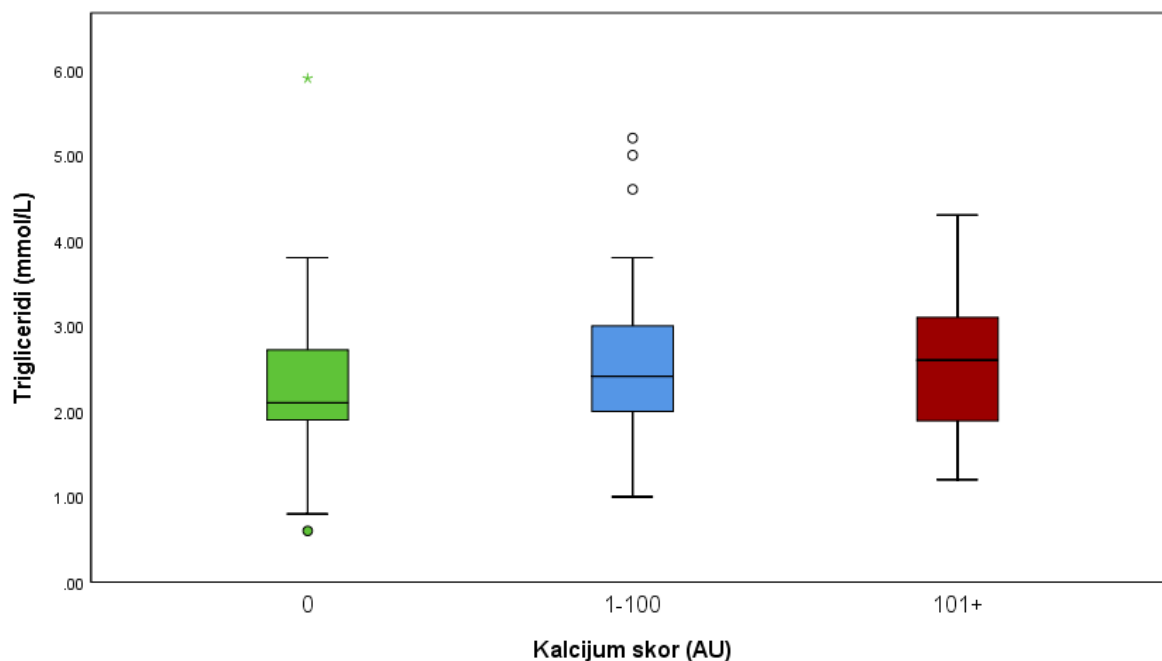
Grafikon 7. HDL-C u odnosu na vrednosti kalcijum skora



Grafikon 8. LDL-C u odnosu na vrednosti kalcijum skora



Grafikon 9. Non-HDL-C u odnosu na vrednosti kalcijum skora



Grafikon 10. Trigliceridi u odnosu na vrednosti kalcijum skora

4.5 Odstupanja od preporučenih vrednosti obima struka i lipidnog statusa kod osoba sa predijabetesom

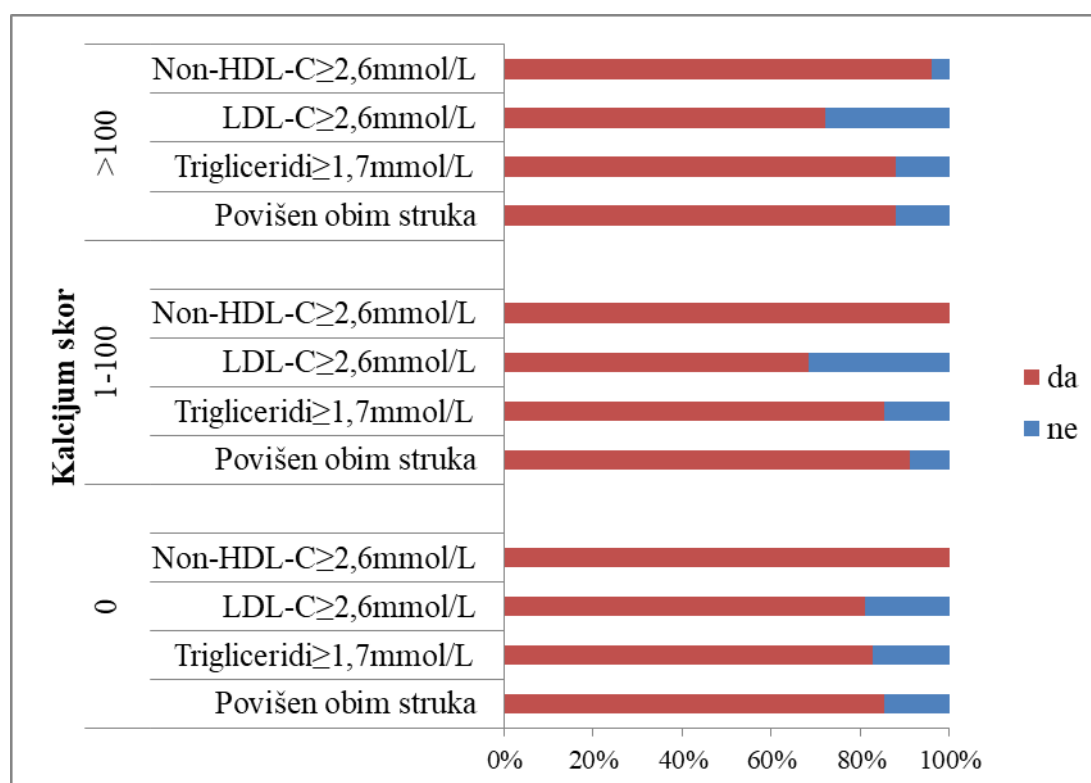
U terapiji predijabetesa uz adekvatnu glikoregulaciju, bitna je i kontrola telesne mase kao i korekcija najčešće prateće dislipidemije. Promenama životnog stila i farmakološkom terapijom nastoji se postići obim struka manji od 94cm za muškarce, odnosno 80cm za žene, vrednosti triglicerida ispod 1,7mmol/L, vrednosti LDL-C ispod 2,6mmol/L i vrednosti non-HDL-C ispod 2,6mmol/L. Analizirano je u kojoj su meri ovi terapijski ciljevi ostvareni u zavisnosti od vrednosti kalcijum skora.

Tabela 5. Odstupanje od željenih terapijskih ciljeva po grupama podjeljenih prema kalcijum skoru

		Kalcijum skor				P	
		Ukupno	0	1-100	>100		
Povišen obim struka	da	N	88	35	31	22	0,743
		%	88,0%	85,4%	91,2%	88,0%	
	ne	N	12	6	3	3	
		%	12,0%	14,6%	8,8%	12,0%	
Trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L	da	N	85	34	29	22	0,853
		%	85,0%	82,9%	85,3%	88,0%	
	ne	N	15	7	5	3	
		%	15,0%	17,1%	14,7%	12,0%	
LDL-C ≥ 2,6 mmol/L	da	N	81	36	27	18	0,272
		%	81,0%	87,8%	79,4%	72,0%	
	ne	N	19	5	7	7	
		%	12,2%	20,6%	36,8%	28,0%	
nonHDL-C ≥ 2,6 mmol/L	da	N	99	41	34	24	0,250
		%	99%	100%	100%	96%	
	ne	N	1	0	0	1	
		%	1%	0%	0%	4%	

Povećan obim struka u odnosu na preporučene vrednosti prema polu ispitanika imalo je 88% ispitanika. Sve tri grupe prema CACS se statistički značajno ne razlikuju po učestalosti ispitanika sa povećanim obimom struka. Povišene trigliceride imalo je 85% ispitanika i dominantno su prisutni u svim podgrupama u zavisnosti od vrednosti CACS-a. Više od 80% ispitanika je imalo povišenu

vrednost LDL hol u odnosu na preporučenu za ovu grupu ispitanika. U trećoj grupi bilo je najmanje ispitanika sa vrednostima LDL-C iznad 2,6mmol/L, ali razlika nije bila statistički značajna ni što se tiče vrednosti TGL ni LDL holesterola. Non-HDL holesterol, koji se koristi za procenu totalnog iznosa aterogenih lipoproteina u plazmi, bio je povišen kod gotovo svih ispitanika. Svega jedan ispitanik iz treće grupe je imao vrednost non-HDL-C manju od 2,6mmol/L, dok su svi ispitanici iz prve i druge grupe imali povišene vrednosti non-HDL-C. Ni ovde nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo koronarnih arterijskih kalcifikacija. Podaci su prikazani u Tabeli 5, a grafički na Grafikonu 11.



Grafikon 11. Distribucija odstupanja lipidnih parametara od zadatih terapijskih ciljeva po grupama ispitanika podeljenih prema kalcijum skor

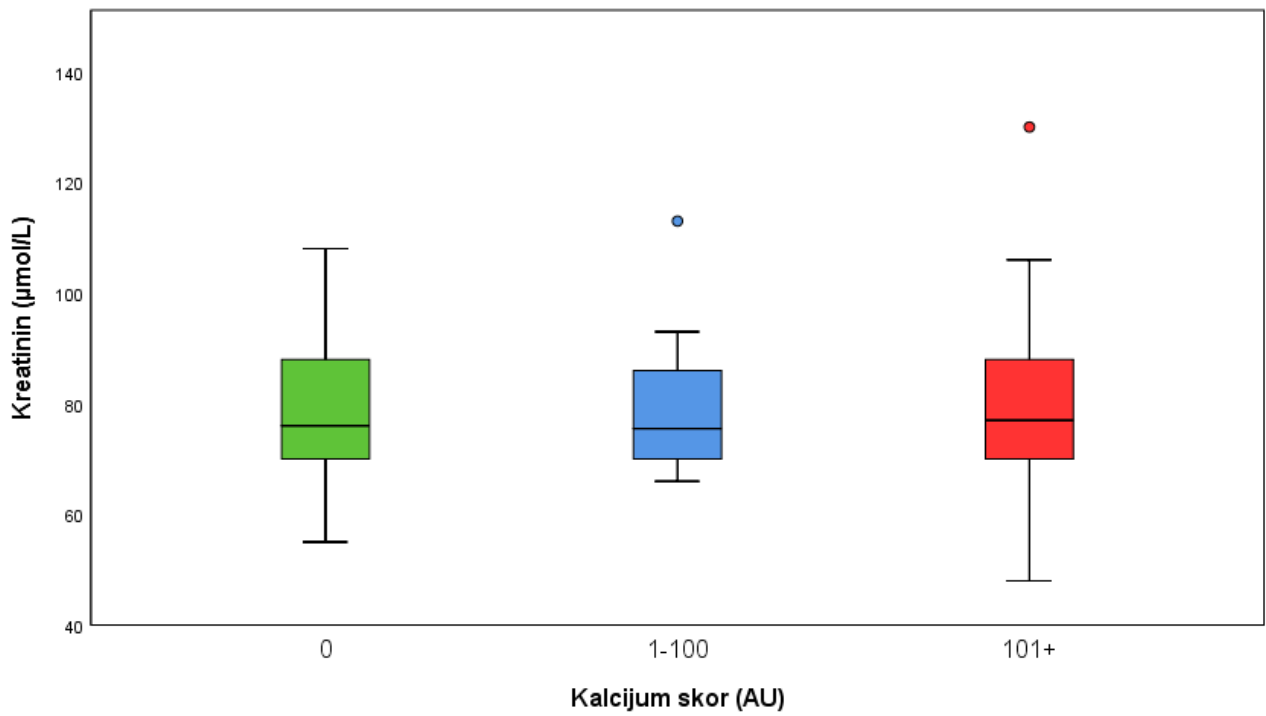
4.6 Parametri bubrežne funkcije

Bubrežna funkcija procenjena je pomoću merenja kreatinina u serumu i određivanja klirensa kreatinina po Cockcroft–Gault formuli. Prosečne vrednosti kreatinina $78,91 \pm 13,28$ mmol/L i klirensa kreatinina $101,56 \pm 26,8$ ml/min slične su po grupama. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između grupa u vrednostima kreatinina i klirensa kreatinina (Tabela 6).

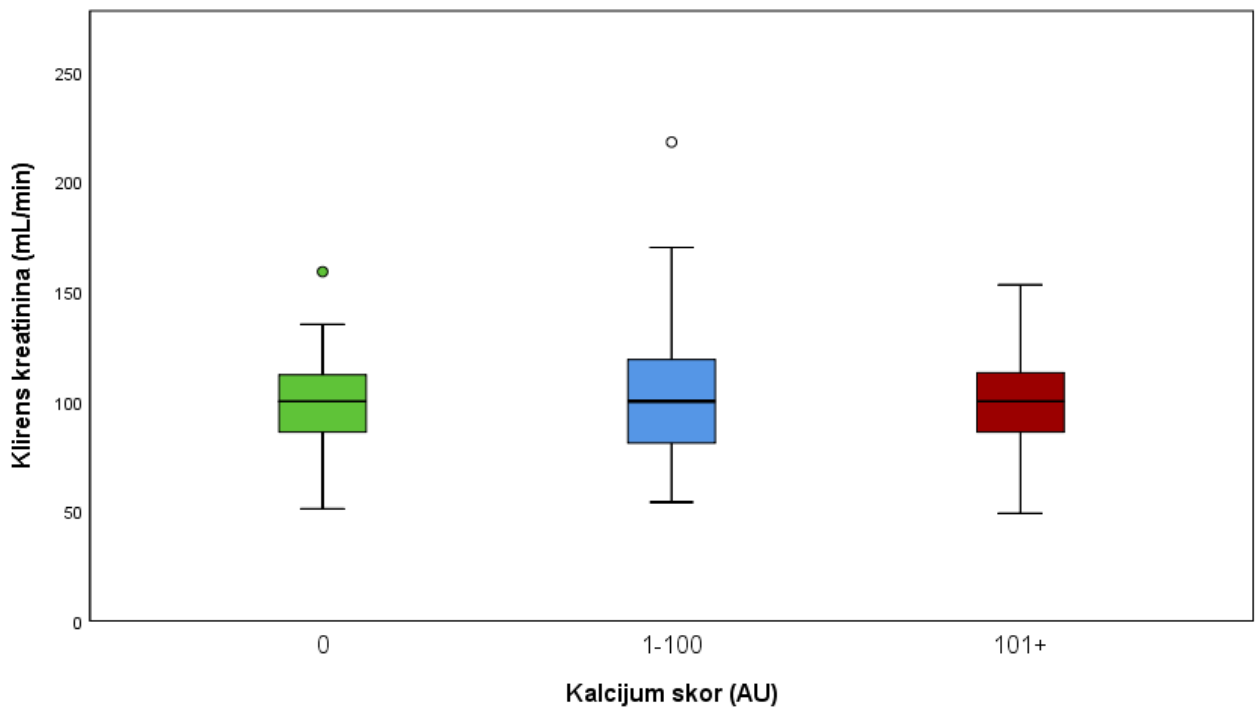
Tabela 6. Parametri bubrežne funkcije u ispitanika podeljenih prema kalcijum skor

	Kalcijum skor	$\bar{x}\pm SD$	Median	p
	0	78,56±13,30	76,00	
Kreatinin (mmol/L)	1-100	78,26±10,30	75,50	0,819
	>100	80,36±16,83	77,00	
	Ukupno	78,91±13,28	76,00	
	0	99,20±20,87	100,00	
Klirens kreatinina	1-100	104,38±32,71	100,00	0,710
	>100	101,60±27,30	100,00	
	Ukupno	101,56±26,80	100,00	

Normalne vrednosti klirensa kreatinina po Cockcroft–Gault formuli (>90 ml/min) imalo je 64% ispitanika, dok je 32% ispitanika imalo blago smanjenje bubrežne funkcije (60-89ml/min). Svega 4% ispitanika je imalo umereno smanjenje bubrežne funkcije sa klirensom kreatinina nižim od 59 ml/min. Ispitanici sa vrednostima klirensa kreatinina nižim od 59 ml/min bili su nešto više zastupljeni u trećoj grupi (8,0%), nego u prvoj i drugoj (2,4% i 2,9%) ali nismo našli statistički značajnu razliku ($p=0,743$). Grafički prikaz vrednosti kreatinina i klirensa kreatinina po Cockcroft–Gault formuli dat je na grafikonu 12 i 13.



Grafikon 12 .Vrednosti kreatinina u odnosu na grupe CACS



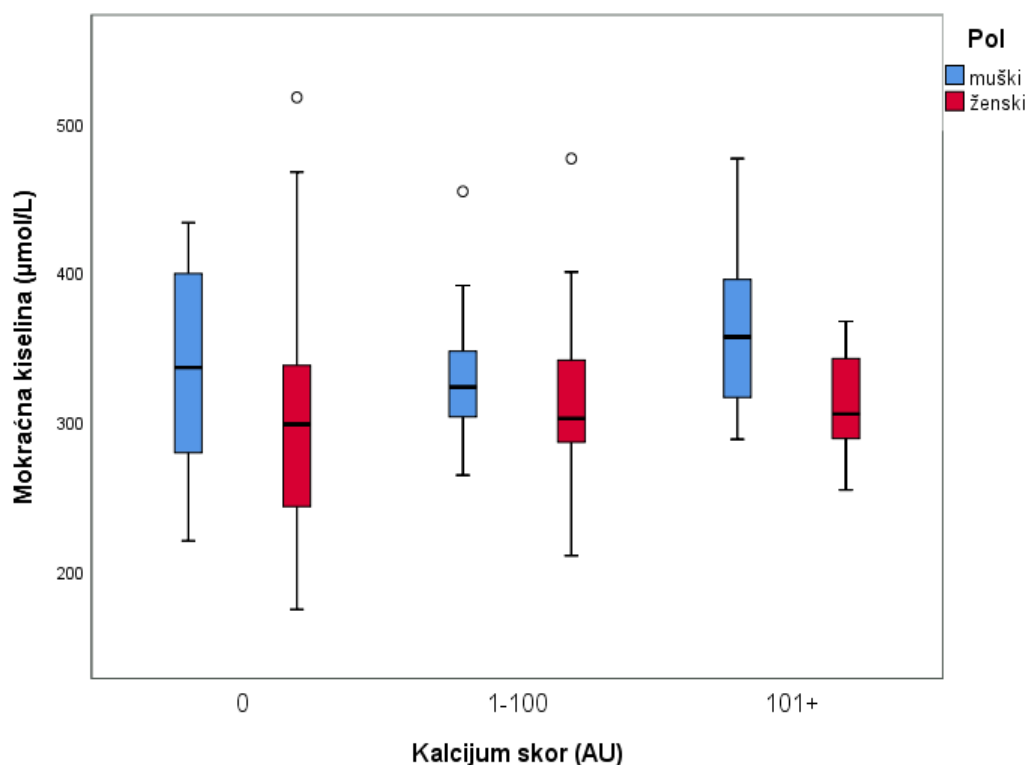
Grafikon 13. Vrednosti klirensa kreatinina po Cockcroft–Gault formuli u odnosu na grupe CACS

4.7 Mokraćna kiselina

Kod svih ispitanika određivana je vrednost mokraćne kiseline. Prosečna vrednost mokraćne kiseline iznosila je $318,23 \pm 67,34$ $\mu\text{mol/L}$. Naši ispitanici nisu imali povišene vrednosti mokraćne kiseline, ali su nešto više vrednosti zabeležene kod osoba muškog pola $343,31 \pm 65,57$ $\mu\text{mol/L}$, u odnosu na ispitanice kod kojih je prosečna vrednost iznosila $307,99 \pm 65,77$ $\mu\text{mol/L}$. Treća grupa ispitanika sa CACS većim 100 AU imala je nešto višu prosečnu vrednost mokraćne kiseline, ali među grupama nije nađena statistički značajna razlika. Ovo je prikazano u Tabeli 7 i na Grafikonu 14.

Tabela 7. Vrednosti mokraćne kiseline u ispitanika muškog i žensko pola, podeljenih prema kalcijum skor.

Pol	Kalcijum skor	Mokraćna kiselina \pm SD ($\mu\text{mol/L}$)	Median	p
muški	0	$332,10 \pm 74,63$	336,00	0,512
	1-100	$333,67 \pm 58,25$	323,00	
	>100	$363,20 \pm 64,19$	356,50	
	Ukupno	$343,31 \pm 65,57$	326,00	
ženski	0	$303,23 \pm 80,11$	298,00	0,869
	1-100	$311,84 \pm 62,34$	302,00	
	>100	$311,40 \pm 33,55$	305,00	
	Ukupno	$307,99 \pm 65,77$	302,00	



Grafikon 14. Vrednosti mokraćne kiseline u odnosu na grupe CACS

4.8 Parametri metabolizma glukoze

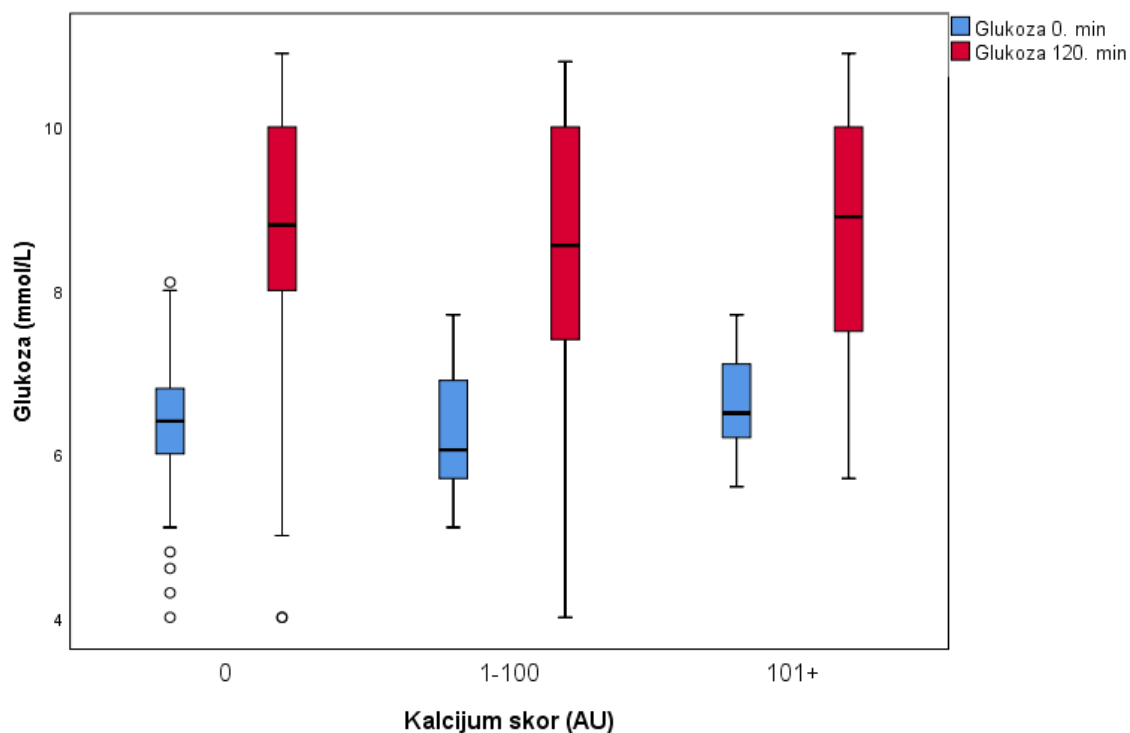
4.8.1 Rezultati oralnog glukoza tolerans testa

Svim ispitanicima urađen je oralni glukoza tolerans test (OGTT) sa 75g rastvorene glukoze. Povišene vrednosti glikemije našte ($> 6.1\text{mmol/L}$) registrovane su kod više od 80% ispitanika. Prosečna glikemija našte je iznosila $6,41 \pm 0,82\text{mmol/L}$. Za referentne vrednosti glikemija i dijagnostikovanje predijabetesa uzimane su vrednosti preporučene od strane Američke Asocijacije za Dijabetes izdate početkom 2023 godine. Vrednosti glikemija nakon 120 tog minuta su bile povišene kod više od 70% ispitanika. Prosečna glikemija u 120 min. je iznosila $8,61 \pm 1,80\text{mmol/L}$. Podaci su prikazani u tabeli 8.

Tabela 8. Vrednosti glikemija u OGTTu u ispitanika podeljenjih prema CACS.

Kalcijum skor		$\bar{x}\pm SD$	Median	p
0		6,36±0,90	6,40	
Glukoza u 0. min (mmol/L)	1-100	6,29±0,80	6,05	0,186
	>100	6,67±0,65	6,50	
	Ukupno	6,41±0,82	6,35	
0		8,64±1,82	8,80	
Glukoza u 120. min (mmol/L)	1-100	8,40±2,00	8,55	0,625
	>100	8,86±1,49	8,90	
	Ukupno	8,61±1,80	8,80	

Utvrđeno je da nema statistički značajnog uticaja promena vrednosti glikemije u OGTTu ($p=0,910$) na prisustvo kalcifikacija koronarnih arterija, što je i prikazano na grafikonu 15.



Grafikon 15. Vrednosti glukoze u 0. i 120. min. u odnosu na CACS grupe

4.8.2 Insulin i C-peptid

Insulin je najvažniji faktor u metabolizmu ugljenih hidrata koji se zajedno sa c-peptidom sekretuje u jednakim količinama. Poluživot insulina je neuporedivo kraći u odnosu na c-peptid. Zato je c-peptid marker sekretorne funkcije β ćelije. Vrednosti insulina i c-peptida našte, u okviru OGTT-a, bile su u referentnom opsegu. Prosečna vrednost insulina našte iznosila je $8,48 \pm 7,16$ mU/L, a u 120 minutu $49,95 \pm 46,12$ mU/L. Verifikovan je skok insulina više od 3 puta u drugom satu OGTTa, što je još jedan pokazatelj prisutne insulinske rezistencije kod naših ispitanika. Vrednosti su bile približno jednake u sve tri grupe ispitanika i u nultom i u 120. minutu. Analizom ovih podataka dokazano je da ne postoji statistički značajna razlika ovih varijabli između tri grupe ispitanika u oba vremena (Tabela 9).

Tabela 9. Vrednosti insulina i C-peptida tokom OGTT.

	Kalcijum skor	$\bar{x} \pm SD$	Median	p
	0	$8,24 \pm 6,42$	5,80	
Insulin u 0. min (mU/L)	1-100	$9,98 \pm 9,15$	7,50	0,486
	>100	$6,84 \pm 4,62$	6,30	
	Ukupno	$8,48 \pm 7,16$	6,70	
	0	$47,57 \pm 34,30$	41,20	
Insulin u 120. min (mU/L)	1-100	$51,63 \pm 54,03$	43,75	0,952
	>100	$51,57 \pm 52,76$	42,40	
	Ukupno	$49,95 \pm 46,12$	42,30	
	0	$2,38 \pm 1,32$	2,18	
C-peptid u 0. min (ng/mL)	1-100	$2,58 \pm 2,24$	2,39	0,818
	>100	$2,17 \pm 1,19$	2,24	
	Ukupno	$2,40 \pm 1,66$	2,25	

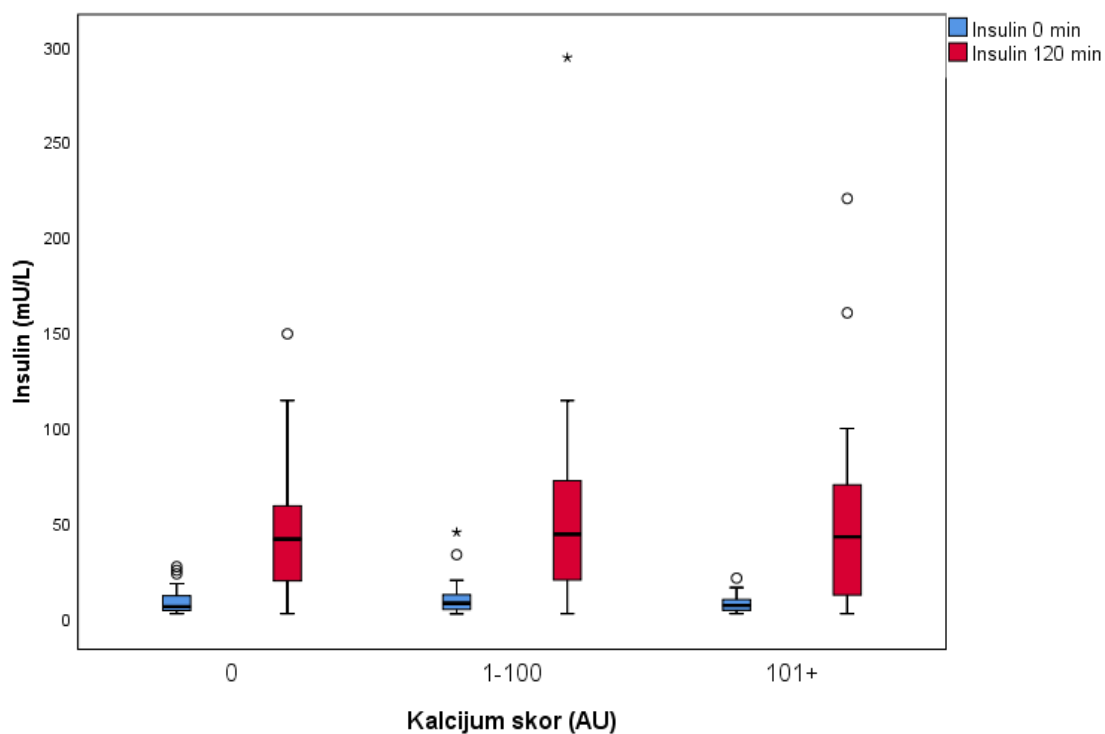
	0	8,64±4,23	8,36	
C-peptid u 120. min (ng/mL)	1-100	7,22±4,11	8,37	0,442
	>100	8,24±6,58	7,10	
	Ukupno	8,06±4,87	8,27	

Kada je analiziran porast u vrednosti insulina i C-peptida tokom OGTT, nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između grupa ispitanika podeljenih prema CACS (Tabela 10).

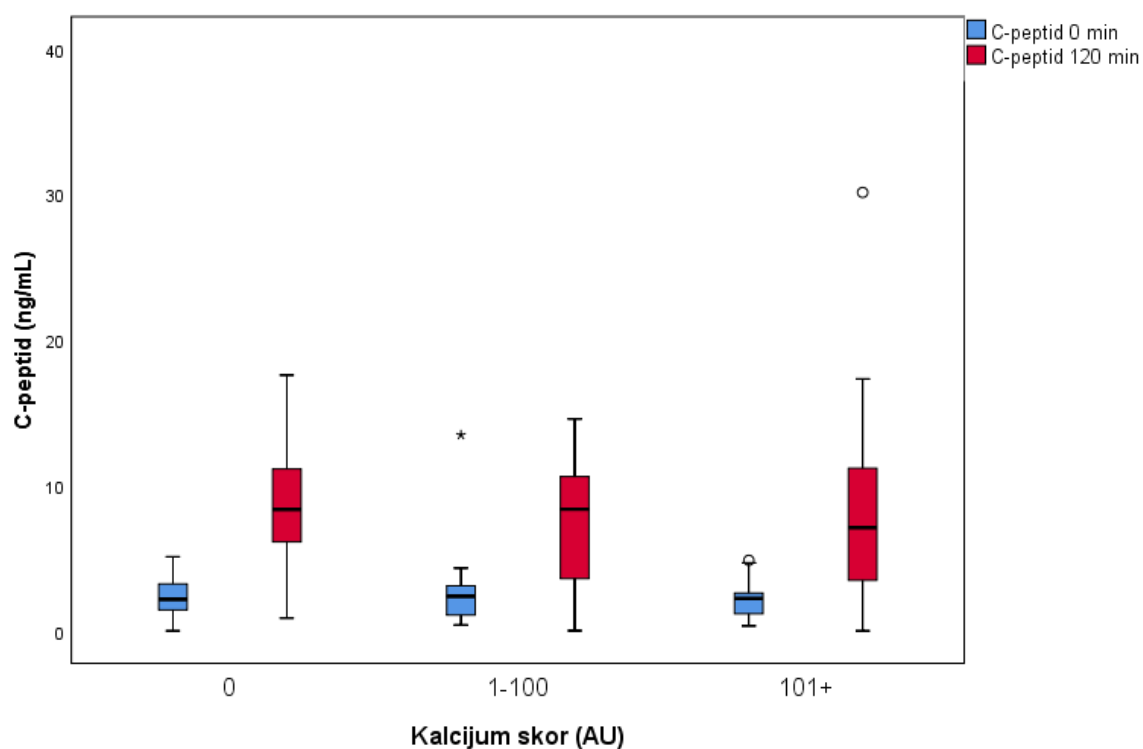
Tabela 10. Promena insulina i C-peptida tokom OGTT po grupama kalcijum skora.

	Kalcijum skor	$\bar{x}\pm SD$	Median	p
	0	39.33±31.09	32.20	
delta- insulin (mU/L)	1-100	41.64±46.65	35.90	0,889
	>100	44.73±50.99	32.05	
	Ukupno	41.46±41.84	32.30	
	0	6.26±3.66	5.46	
delta-C- peptid (ng/mL)	1-100	4.64±3.18	4.44	0,242
	>100	6.07±6.00	4.79	
	Ukupno	5.66±4.25	5.14	

Grafički prikazi vrednosti insulina i C-peptida u nultom i 120. minutu po grupama dati su na grafikonima 16 i 17.



Grafikon 16. Vrednosti insulina u 0. i 120. min. OGTTa u odnosu na grupe kalcijum skora

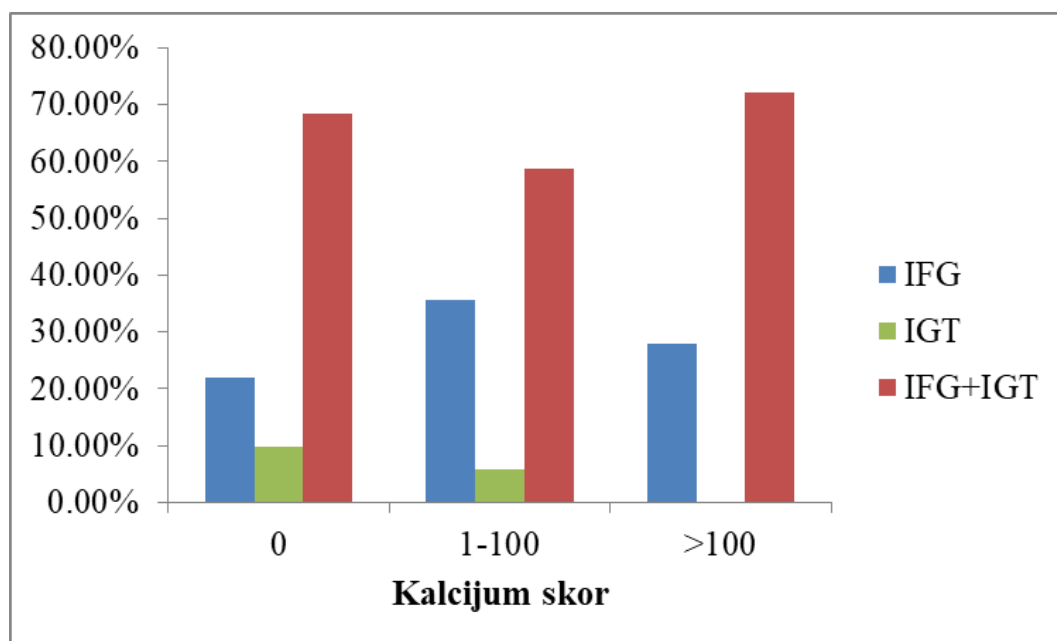


Grafikon 17. Vrednosti C-peptida u 0. i 120. min. OGTTa u odnosu na grupe kalcijum skora

4.8.3 Poremećaji u glikoregulaciji

Na osnovu vrednosti glikemije u OGTT-u svi ispitanici sa predijabetesom su podeljeni u 3 grupe. U prvoj grupi je bilo 28 ispitanika koji su imali povišenu glikemiju našte, a u drugom satu glikemiju do 7,8 mmol/L (IFG grupa). Drugu grupu su činili ispitanici sa intolerancijom glukoze (IGT grupa) i njih je bilo 6. To su bili ispitanici koji su imali normalnu glikemiju našte, a povišenu u drugom satu OGTT-a preko 7.8 mmol/L maksimalno do 10.9 mmol/L. Treću grupu su činili ispitanici sa oba poremećaja (IFG + IGT grupa). Ova grupa je bila najveća, sa 66 ispitanika. Kod 6 ispitanika, koji su imali povišene vrednosti HbA1c, na osnovu kojeg je i postavljena dijagnoza predijabetesa, a tokom urađenog OGTT-a su dobijene uredne vrednosti glikemija našte, uzimana je inicijalna vrednost povišene glikemije našte sa kojom su upućivani i svrstani su u prvu grupu (IFG grupu).

U IFG grupi, najviše je bilo ispitanika sa umerenim kalcifikacijama na koronarnim arterijama, njih 12, dok je čak 7 imalo CACS preko 100 AU. U IFG + IGT grupi, koja je i bila najveća, najviše je bilo ispitanika (N=28) koji su imali uredan nalaz na MSCT-u, tj CACS 0, i sličnu raspodelu ispitanika (N=20 i N=18) sa prisutnim kalcifikacijama na koronarnim arterijama. Analizom podataka pokazano je da nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji poremećaja u metabolizmu glukoze u odnosu na vrednosti CACS. Distribucija učestalosti poremećaja metabolizma glukoze u zavisnosti od vrednosti CACS prikazana je i grafički na grafikonu 18.



Grafikon 18. Distribucija poremećaja metabolizma glukoze po grupama CACS

4.8.4 HbA1c

Glikozilirani hemoglobin (HbA1c), kao parametar tromesečne glikoregulacije određivan je kod svih ispitanika. Prosečna vrednost HbA1c iznosila je $5,9\pm 0,37$ %. Vrednosti su bile prilično ujednačene u tri analizirane grupe i među njima nije bilo statističke značajne razlike (Tabela 11).

Tabela 11. Vrednosti glikoziliranog hemoglobina u odnosu na vrednosti CACS.

Kalcijum skor	$\bar{\text{HbA1c}}\pm\text{SD}$ (%)	Median	p
0	$5,94\pm 0,39$	6,00	
1-100	$5,81\pm 0,35$	5,80	0,277
>100	$5,94\pm 0,36$	6,00	
Ukupno	$5,90\pm 0,37$	5,90	

4.8.5 HOMA-IR i HOMA-B

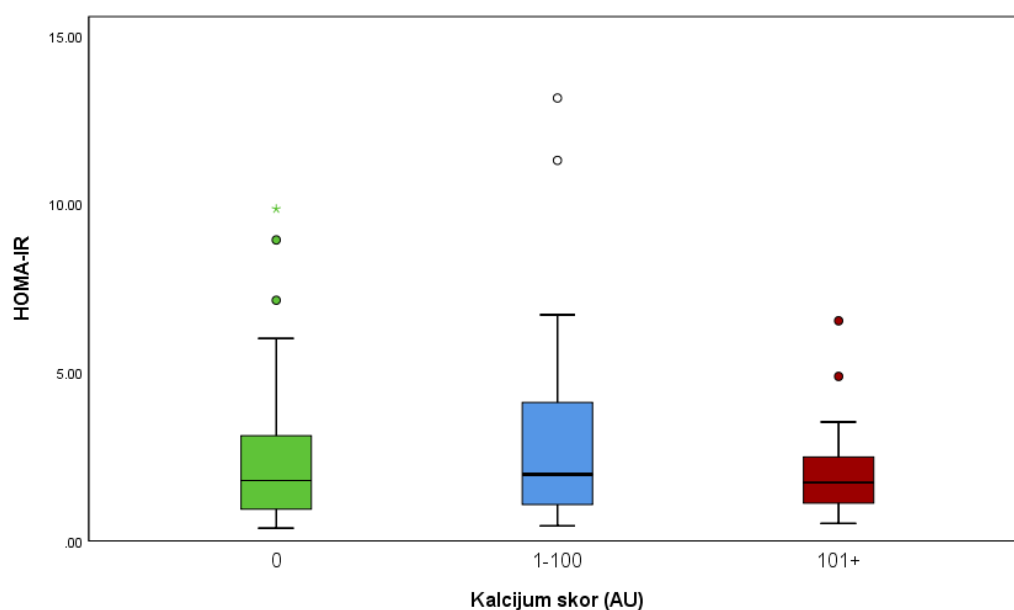
Kako bismo utvrdili prisustvo insulinske rezistencije i procenili sekretornu funkciju β ćelija kod svih ispitanika izračunali smo HOMA-IR i HOMA-B. Za izračunavanje oba HOMA indeksa koriste se glukoza i insulin naše iz seruma, nakon 12 sati gladovanja. HOMA-IR bila je visoka kod svih ispitanika i iznosila je $2,5\pm 2,3$, što je potvrdilo i prisustvo insulinske rezistencije kod naših ispitanika. Prosečna vrednost HOMA-B je iznosila $59,29\pm 45,75$ %, što je ukazivalo na očuvanu funkciju beta ćelija pankreasa. Nismo našli statistički značajnu razliku u vrednostima HOMA-IR i HOMA-B indeksa između tri grupe ispitanika u zavisnosti od vrednosti CACS. Podaci su prikazani u tabeli 12.

Tabela 12. Vrednosti HOMA-IR i HOMA-B indeksa po grupama

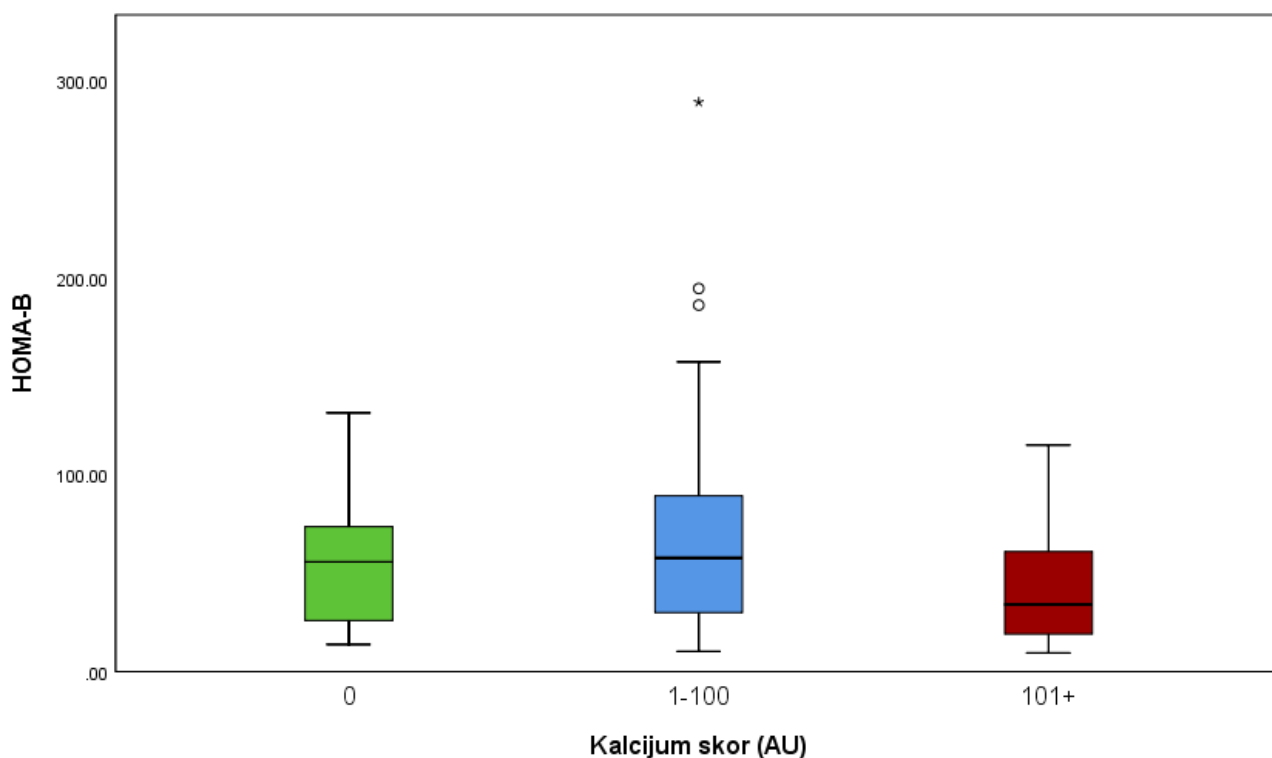
	Kalcijum skor	$\bar{x} \pm SD$	Median	p
HOMA-IR	0	2.48±2.24	1.79	0,705
	1-100	2.88±2.83	1.98	
	>100	2.01±1.40	1.73	
	Ukupno	2.50±2.30	1.87	
HOMA-B	0	56.75±34.37	55.71	0,196
	1-100	72.41±61.81	57.66	
	>100	45.63±31.03	34.05	
	Ukupno	59.29±45.75	52.22	

Kod 36 ispitanika ustanovljeno je istovremeno postojanje HOMA-IR>1,9 uz povišene vrednosti triglicerida>1,7mmol/L i LDL-C>2,6mmol/L, ali nije postojala razlika u distribuciji ovog klastera po grupama ispitanika (p=0,750).

Distribucija vrednosti ovih indeksa prikazana je i grafički na grafikonu 19 i 20.



Grafikon 19. Distribucija vrednosti HOMA-IR indeksa u odnosu na grupe



Grafikon 20. Distribucija vrednosti HOMA-B indeksa u odnosu na grupe

4.8.6 Klaster povišenih vrednosti HOMA-IR, LDL-C i triglicerida

Analizirali smo kod koliko ispitanika su istovremeno prisutne povišene vrednosti HOMA-IR indeksa veće od 1,9, vrednosti LDL-C iznad 2,6 mmol/L i vrednosti triglicerida iznad 1,7 mmol/L sa ciljem da ispitamo da li istovremeno prisustvo nekoliko aterogenih faktora doprinosi intenzivnijem procesu formiranja kalcifikacija na koronarnim arterijama.

Iz tabele broj 13. se može uočiti da su ispitanici sa prisutnim klasterom povišenih vrednosti HOMA-IR, LDL-C i triglicerida prilično ujednačeno raspoređeni po učestalosti prisutnih koronarnih arterijskih kalcifikacija. Nasuprot tome, kod ispitanika koji nemaju ovaj klaster može se videti da je najviše onih koji nemaju kalcifikacije na koronarnim arterijama (43,8%), a najmanje onih koji imaju kalcijum skor viši od 100AU (23,4%). Nismo dobili statistički značajnu razliku.

Tabela 13. Prisustvo klastera povišenih vrednosti HOMA-IR, LDL-C i triglicerida u odnosu na grupe CACS

		Kalcijum skor				p
		Ukupno	0	1-100	>100	
Klaster prisutan	da	N	36	13	13	10
		%	36,0%	36,1%	36,1%	27,8%
	ne	N	64	28	21	15
		%	64,0%	43,8%	32,8%	23,4%
						0,750

5. DISKUSIJA

Predijabetes je kardiometaboličko oboljenje sa rizikom za razvoj T2 dijabetesa, aterosklerotičkog kardiovaskularnog oboljenja i masne jetre [78]. Osobe sa predijabetesom imaju čak 37% da pređu u T2D u odnosu na osobe sa očuvanom glikoregulacijom. Udruženost sa gojaznošću i hipertenzijom, čini ga faktorom rizika i za razvoj hronične bubrežne slabosti. Zato je njegov javno zdravstveni i socioekonomski značaj ogroman [79].

Nema jasnih prediktivnih pokazatelja mogućeg razvoja komorbiditeta u osoba sa predijabetesom. Pojava kalcifikacija u koronarnim arterijama je potencijalni marker budućeg kardiovaskularnog oboljenja [80]. Naše istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se utvrdi da li postoji povezanost biohemijskih parametara, koji se određuju u rutinskoj kliničkoj praksi, sa pojavom kalcifikacija na koronarnim arterijama.

Sprovedeno istraživanje je obuhvatilo 100 osoba sa predijabetesom bez koronarne bolesti koje od ranije nisu znale, niti su lečene zbog poremećaja u glikoregulaciji. Ispitanike su činile radno sposobne osobe, sa teritorije grada Beograda, prosečne starosti oko 56 godina. Među njima većinu su činile osobe ženskog pola u postmenopauzi. Kalcifikacije na koronarnim arterijama bile su prisutne kod više od polovine ispitanika sa novodijagnostikovanim predijabetesom.

Mori i saradnici su pokazali da je proces formiranja kalcifikacija u koronarnim arterijama više izražen kod osoba sa predijabetesom u odnosu na populaciju sa očuvanom glikoregulacijom. Poredeći grupu od sto zdravih osoba sa očuvanom glikoregulacijom, sa grupom od sto ispitanika sa dijagnozom predijabetesa, približno iste prosečne starosti (47, naspram 46 godina), našli su da je ukupan kalcijum skor u grupi zdravih iznosio 15 AU, dok je prosečna vrednost u grupi ispitanika sa predijabetesom bila 98 AU [81]. U našem istraživanju, 41% ispitanika sa predijabetesom imalo CACS 0, dok je 25% njih imalo CACS preko 101 AU, tj ozbiljno prisutne kalcifikacije na koronarnim arterijama. Prosečan kalcijum skor u našoj grupi ispitanika sa predijabetesom bio je 93,8 AU, što je uporedivo sa grupom ispitanika Mori i saradnika, iako je naš uzorak bio manji.

Postmenopauzalne žene sa predijabetesom imale su manje izražene kalcifikacije koronarnih arterija od muškaraca. Povezanost muškog pola sa više izraženim kalcifikacijama koronarnih arterija dokumentovali su i drugi autori, kod osoba sa očuvanom glikoregulacijom i kod osoba sa T2D. U velikoj studiji koju su Lei i saradnici sprovedeli na 1928 ispitanika sa T2D koji su bili asimptomatski i

nisu imali dijagnostikovanu bolest koronarnih arterija, anginu pectoris, poremećaje u EKG-u, niti cerebrovaskularnu, ni bolest perifernih arterija pokazano je da u grupama sa višim CACS-om dominira muški pol. U grupi koja je imala CACS 100-400 AU, 51,8% činili su muškarci, a u grupi sa CACS-om većim od 400 AU, bilo ih je 62,2% [82]. U našoj studiji skoro 66% osoba muškog pola je imalo kalcifikacije na koronarnim arterijama. Lehmann i saradnici su u studiji tokom 5 godina pratili pojavu kalcifikacija na koronarnim arterijama kod osoba koje ih u momentu uključivanja u studiju nisu imale. Njihov uzorak, iako znatno veći (1261 ispitanik) bio je slične prosečne starosti 56,4 godine i u njemu su takođe dominirale osobe ženskog pola 73%, kao i u našem ispitivanju. Iako je statistički značajno više muškaraca nego žena razvilo kalcifikacije koronarnih arterija (31,1% naspram 22,9%) kada su grupe izjednačene u odnosu na druge faktore rizika ženski pol nije više bio povezan sa manjim rizikom od pojave kalcifikacija [83].

Isti autori demonstrirali su porast verovatnoće pojave kalcifikacija koronarnih arterija sa povećanjem starosti ispitanika u oba pola, čak i kada su ispitanici bili ujednačeni po ostalim faktorima rizika po Framingham skor riziku za procenu desetogodišnjeg rizika za koronarnu bolest srca. U našem ispitivanju potvrđena je linearna povezanost uzrasta sa pojavom kalcifikacija koronarnih arterija. Kod starijih ispitanika nivo kalcifikacija na koronarnim arterijama je bio veći kao i izračunata vrednost kalcijum skora.

Gojaznost, iskazana kroz indeks telesne mase i obim struka predstavlja još jedan od tradicionalnih faktora rizika za razvoj ateroskleroze. Prema aktuelnim preporukama Evropskog udruženja kardiologa i Evropske asocijacije za proučavanje dijabetesa, terapijski ciljevi za smanjenje rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti obuhvataju i ITM od 20-24.9kg/m² i obim struka manji od 94 cm za muškarce, odnosno 80 cm za žene [65]. Naši ispitanici imali su prosečan ITM i OS znatno iznad preporučenih vrednosti, indeks telesne mase je iznosio 29 kg/m², odnosno obim struka 97cm. ITM je bio izrazito ujednačen između grupa, dok je obim struka bio najveći u grupi sa kalcijum skorom višim od 100 AU, 99cm, naspram 96cm u preostale dve grupe, ali razlika nije bila statistički značajna. Drugi autori su utvrdili da abdominalna gojaznost predstavlja značajan faktor rizika za razvoj kalcifikacija na koronarnim arterijama. Lee i sar. su ispitujući 775 osoba muškog pola bez prisustva kardiovaskularne bolesti pokazali da obim struka veći od 90 cm uvećava 1,45 puta rizik od pojave kalcifikacija na koronarnim arterijama čak i kada su ispitanici izjednačeni po uzrastu i ITM [84].

Pušenje je tradicionalni kardiovaskularni rizik faktor. Zavisnost od duvana, povezana je sa pojavom predijabetesa, a kasnije i T2 [85]. Skoro polovina nepušača nije imala kalcifikacije na

koronarnim arterijama, nešto više od trećine imali su blage i delimično ozbiljne kalcifikacije, a svega 14% ozbiljne i najozbiljnije kalcifikacije. Obrnuto važi za pušače; čak 40% imalo je kalcijum skor iznad 100 AU. Drugi autori su došli do sličnih rezultata. Eun i sar. navode da su kalcifikacije koronarnih arterija bile prisutne kod 35% pušača, naspram 25% nepušača među ispitanicima koji su imali normalne vrednosti glikemije naše ili su imali izolovanu hiperglikemiju naše, tj dijagnozu predijabetesa [86]. Lei i sar. utvrdili su porast prevalence pušenja sa porastom vrednosti kalcijum skora među obolelima od T2D. Među ispitanicima koji nisu imali kalcifikacije na koronarnim arterijama svega 28% bili su pušači, dok je među onima koji su imali najozbiljnije kalcifikacije (kalcijum skor >400 AU) bilo 40% pušača [82]. Heinsen i sar. navode izloženost duvanu kao nezavisnom prediktoru visokog rizika od pojave aterosklerotičnog plaka na koronarnim arterijama kod obolelih od T2D [87].

U našoj studiji grupe se nisu statistički značajno razlikovale po učestalosti oboljevanja od arterijske hipertenzije. 62% ispitanika je imalo hipertenziju. Slične nalaze imali su i drugi autori. Lee i sar. su utvrdili da iako je među njihovim ispitanicima bez i sa kalcifikacijama koronarnih arterija inicijalno postojala razlika u učestalosti arterijske hipertenzije u korist onih koji su imali kalcifikacije, kada su ispitanici izjednačeni po starosti i indeksu telesne mase arterijska hipertenzija nije više predstavljala značajan faktor rizika [84]. Za razliku od ove postoje i studije koje demonstriraju povezanost arterijske hipertenzije i vrednosti CACS. Eun i sar. navode da vrednosti sistolnog krvnog pritiska umereno pozitivno koreliraju sa vrednostima kalcijum skora, dok za vrednosti dijastolnog krvnog pritiska takva korelacija ne postoji. Lehmann i sar. utvrdili su da povećanje vrednosti sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg povećava rizik od pojave kalcifikacija na koronarnim arterijama 1,32 puta kod osoba ženskog pola, dok kod muškog pola ne predstavlja faktor rizika [86]. Lei i sar. ističu da kod obolelih od T2D. Drugi autori su, takođe uvideli da postoji korelacija između pozitivne porodične anamneze za T2D i debljine tunica intimae i mediae a. carotis communis, tj prisustva kalcifikacija [82].

Pozitivnu porodičnu predispoziciju za T2D imalo je 83% ispitanika. Razlika između grupa u odnosu na prisustvo T2D u porodičnoj anamnezi, bila je na granici statističke značajnosti. Najveći procenat ispitanika koji su imali pozitivnu porodičnu predispoziciju bio je u grupi onih sa kalcijum skorom višim od 400AU. Kod ispitanika sa negativnom porodičnom anamnezom, opaža se suprotni trend. Najveći procenat nema kalcifikacije na koronarnim arterijama. Drugi autori su, takođe uvideli da postoji korelacija između pozitivne porodične anamneze za T2D i debljine tunica intimae i mediae a. carotis communis, tj prisustva kalcifikacija. Ova korelacija je bila prisutna čak i kada su ispitanici

ujednačeni u odnosu na ITM, pušačke navike, vrednosti insulinemije našte i vrednost glikemije našte [88].

Lipidni status ispitanika je odstupao od preporučenih terapijskih ciljeva. Svi ispitanici sa predijabetesom imali su tipičnu dislipidemiju. Prosečne vrednosti LDL-C, non-HDL-C i triglicerida bile su značajno veće od preporučenih, što je uobičajen nalaz kod osoba sa predijabetesom [89]. Jedino je prosečna vrednost HDL-C bila u preporučenim okvirima za ovu populaciju. Ipak, nisu uočene razlike u parametrima lipidnog statusa i CACS. Nalazi drugih autora po ovom pitanju su protivrečni. Eun i sar. navode da su povišeni LDL-C i trigliceridi značajni prediktivni faktori za postojanje kalcifikacija koronarnih arterija kod osoba sa povišenom glikemijom našte [86], dok je studija Lee i saradnika pokazala da povišeni nivoi triglicerida i snižene vrednosti HDL-C ne predstavljaju faktor rizika za razvoj kalcifikacija na koronarnim arterijama [84].

Poznato je da prediabetes nosi kardio-renalno opterećenje [90]. Međutim, naši ispitanici sa novodiagnostikovanim predijabetesom nisu imali oštećenje bubrežne funkcije, izražene klirensom kreatinina. Klirens kreatinina 60-89ml/min imalo je 32% ispitanika; u ostalih je bio normalan. Takođe, nije nađena povezanost između klirensa kreatinina i vrednosti kalcijum skora. Uočena je povezanost renalne funkcije i pojave kalcifikacija koronarnih arterija u starijoj populaciji [91]. Međutim, nepotpuni su podaci za renalnu funkciju u predijabetesu sa kalcifikacijama koronarnih arterija. Svi poznati podaci odnose se na osobe sa T2 dijabetesom. Lei i sar. pronašli su statistički značajnu razliku u nivou kreatinina među pacijentima sa T2D. Nivo kreatinina bio je najmanji kod ispitanika koji nisu imali kalcifikacije na koronarnim arterijama, a najveći kod ispitanika sa najozbiljnijim kalcifikacijama (CACS iznad 400 AU). U datoj studiji grupe ispitanika sa različitim kalcijum skorom, razlikovale su se značajno i po trajanju T2D. Trajanje bolesti u godinama raslo je paralelno sa porastom vrednosti kalcijum skora. Stoga uočeni poremećaj bubrežne funkcije može da se pripiše dužem trajanju bolesti koja sama po sebi oštećuje mikrovaskulaturu bubrega [92].

Naši ispitanici imali su prosečne vrednosti mokraćne kiseline u gornjem opsegu fizioloških granica. Uzevši u obzir da su naši ispitanici sa novootkrivenim predijabetesom, ovakav nalaz saglasan je sa činjenicom da su serumski nivoi mokraćne kiseline povišeni u ranim stadijumima poremećaja metabolizma glukoze [92]. Studija sprovedena u Roterdamu koja je obuhvatila 8367 ispitanika pokazala je da hiperurikemija kod normoglikemičnih žena povećava rizik od razvoja predijabetesa za 13%, dok kod muškaraca sa predijabetesom i hiperurikemijom rizik prelaska u T2D je za 23% viši [91]. U našoj studiji zabeležene su nešto više vrednosti mokraćne kiseline kod osoba muškog pola.

Razlike između grupa nisu uočene ni za muški ni za ženski pol, iako se hiperurikemija povezuje sa kardiovaskularnom bolešću [93].

Našim istraživanjem nismo uočili značajni uticaj promena vrednosti glikemije u OGTTu na prisustvo kalcifikacija koronarnih arterija. Ispitanici sa CACS većim od 100 AU imali su najviše vrednosti glikemije našte i u 120. minutu, ali razlika nije bila statistički značajna u odnosu na ostale grupe. U svim grupama sa pozitivnim CACS, najveći procenat ispitanika imao je udruženu povišenu glikemiju našte i intoleranciju glukoze. Eun i sar. sugerišu da glikemija našte $\geq 6,1$ mmol/L može biti nezavisan faktor rizika za razvoj kalcifikacija koronarnih arterija [86]. Velika Korejska kohortna studija pokazala je povećan rizik od CACS > 100 AU među pacijentima sa predijabetesom, pri čemu je prevalenca bila 12-31% veća, nego kod ispitanika sa normalnom glikemijom našte. Progresija kalcifikacija koronarnih arterija je takođe bila izraženija kod osoba sa predijabetesom. Što je glikemija bila viša to je i nivo kalcifikacija bio veći [63].

Neki autori su pronašli povezanost između IFG i veće prevalencije kalcifikacija koronarnih arterija samo kod muškaraca [84,94]. Studija koja je analizirala nivo kalcifikacija koronarnih arterija kod 3.054 učesnika Framingham Heart Study, koji nisu bolovali od T2 dijabetesa, pokazala je povezanost sa gojaznošću, ali ne i sa povišenom glikemijom našte. Obično gojazne osobe imaju i prisutnu insulinsku rezistenciju [95]. Won et al. zaključili su da predijabetes nije faktor rizika za progresiju kalcifikacija koronarnih arterija [96]. Ove razlike se delimično mogu objasniti činjenicom da su autori koristili različite donje granice za glikemiju našte u rasponu od 5,6 do 6,1 mmol/L. U našoj studiji, koristili smo donji prag za IFG po najnovijim ADA smernicama iz 2023 godine i tako uključili osobe čiji je metabolizam glukoze bio poremećen u manjem stepenu. Ovo je moglo dovesti do nižeg oksidativnog stresa, upale i endotelne disfunkcije, važne za razvoj kalcifikacija koronarnih arterija.

Vrednosti insulina i C-peptida bile su u referentnom opsegu našte i tokom OGTT. Na osnovu promene nivoa insulina tokom OGTT-a, ustanovljena je prisutnost insulinske rezistencije kod svih ispitanika. Nije postojala značajna razlika između grupa u njihovim vrednostima našte i u 120. minutu, kao ni u veličini njihove promena. De Leon i sar. prijavili su povećan rizik od koronarne arterijske bolesti i AIM kod osoba sa očuvanom glikoregulacijom sa inicijalnom insulinskom rezistencijom i povišenim C-peptidom, ali normalnom glikemijom našte [97]. Nedostatak statistički značajne razlike u našoj studiji može biti posledica relativno male veličine uzorka.

HOMA-IR i HOMA-B nisu uticali na pojavu kalcifikacija koronarnih arterija. Fakhzadeh i sar. su prijavili povećanje rizika od $CACS \geq 10$ više od 77,8% kod osoba sa normalnom glikoregulacijom za svaku jedinicu povećanja HOMA-IR [98].

S obzirom da je kod naših ispitanika predijabetes novodijagnostikovano stanje prosečne vrednosti glikoziliranog hemoglobina su bliže donjoj granici. Nismo utvrdili postojanje razlika između grupa u zavisnosti od vrednosti CACS. Scicali i sar. utvrdili su da nivoi HbA1c 5,7%-5,9% povećavaju rizik postojanja kalcifikacija koronarnih arterija 5,86 puta, a viši nivoi preko 5,9% nose čak 7,48 puta veći rizik [99].

Na osnovu povišenih vrednosti HOMA-IR indeksa i normalnih vrednosti HOMA-B indeksa, možemo zaključiti da kod ispitanika postoji insulinska rezistencija koja je i dovela do nastanka predijabetesa i u sklopu je istog, uz očuvanu funkciju β ćelija endokrinog pankreasa. HOMA -B indeks je očekivano uredan obzirom da je tek novodijagnostikovani predijabetes kod naših ispitanika. Nisu uočene razlike među grupama kada su ovi indeksi u pitanju.

Klaster povišenih vrednosti HOMA-IR (>1.9), LDL-holesterola (>2.6 mmol/L) i triglicerida (>1.7 mmol/L) bio je u fokusu našeg ispitivanja. Pretpostavili smo da udruženost nekoliko aterogenih faktora doprinosi intenzivnijem procesu formiranja kalcifikacija na koronarnim arterijama. Odsustvo ovog klastera povezano je bilo većom učestalošću odsustva kalcifikacija na koronarnim arterijama. Inače se prisustvo klastera nije razlikovalo po grupama podeljenih po vrednosima kalcijum skor. Odsustvo statističke značajnosti se može objasniti relativno malim brojem ispitanika.

Postoji povezanost CACS sa tradicionalnim faktorima rizika za aterosklerozu (pol, starost, rasa, gojaznost, hipertenzija, T2D i porodična predispozicija koronarne bolesti srca), različitim biohemijskim markerima (poremećajima lipidnog statusa i metabolizma glukoze) i kod osoba sa očuvanom glikoregulacijom, kao i kod osoba sa predijabetesom i T2D. Ova povezanost ni u kom slučaju nije apsolutna. Mladi ljudi, ili oni sa jednim ili bez faktora rizika, mogu imati kalcifikacije koronarnih arterija, a kalcifikacije, takođe mogu biti odsutne kod starijih ili onih sa više faktora rizika.

Lei i sar. navode da samo grupisanje tri ili više faktora rizika predviđa veći CACS, ali ipak 20% osoba sa T2D i visokim opterećenjem faktorima rizika ima CACS nula [82]. Ovo se može objasniti činjenicom da se određeni oblici koronarne bolesti, kao što je aterosklerozna „mekih plakova“, ne otkrivaju putem MSCT-a. Istraživanje Cen-a i sar. pokazalo je da pacijenti sa IGT imaju više mekog plaka, ekscentričnog plaka i pozitivnog remodeliranja, ali manje kalcifikacija sa većim opterećenjem

i površinom plaka. Ovo stavlja pacijente u veći rizik od ranjivog plaka koji može lako da pukne, što dovodi do akutnog koronarnog sindroma [100]. Shemes i sar. došli su do sličnog zaključka, da je ekstenzivna kalcifikacija koronarnih arterija povezana sa hroničnim koronarnim događajima i da je odsustvo ili blaga do umerena kalcifikacija povezana sa akutnim događajima [101].

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata studije možemo da donesemo sledeće zaključke:

- Kalcifikacije koronarnih arterija su se sa značajnom učestalošću javljale kod ispitanika sa novootkrivenim predijabetesom, uprkos relativno kratkom postojanju poremećaja metabolizma glukoze.
- Kod ispitanika je predominantno postojala insulinska rezistencija, dok je funkcija β ćelija endokrinog pankreasa bila očuvana, što navodi na zaključak da insulinska rezistencija predstavlja izvorni poremećaj koji zajedno sa ostalim faktorima uslovljava pojavu kalcifikacija na koronarnim arterijama.
- Naša studija nije pokazala povezanost dislipidemije i hipertenzije sa rizikom pojave kalcifikacija koronarnih arterija. Studija ukazuje da je razvoj aterosklerotičnih plakova na koronarnim arterijama kod osoba sa predijabetesom složen proces u čijoj patogenezi učestvuju mnogobrojni faktori, koji su često međusobno i povezani. Stoga se na osnovu vrednosti izolovanih biohemijskih parametara, ne može doneti zaključak o riziku za postojanje kalcifikacija koronarnih arterija kod osoba sa predijabetesom.
- Osobe sa porodičnom predispozicijom, aktivne pušače, preuhranjene/gojazne trebamo posmatrati kao osobe sa visokim rizikom za prisustvo koronarnih arterijskih kalcifikacija i uputiti ih na vreme na određivanje CACS-a.

7. LITERATURA

1. Buysschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011;95: 289–97, vii. doi:10.1016/j.mcna.2010.11.002
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2 . Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Care in Diabetes — 2023. *Diabetes Care.* 2023;46: 19–40.
3. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia.* 2022;65: 275–285. doi:10.1007/s00125-021-05592-3
4. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. In: 10th ed [Internet]. 2019. Available: <https://www.diabetesatlas.org>
5. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44: S1–S2. doi:10.2337/dc21-Sint
6. Cohen RM, Haggerty S, Herman WH. HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: is it time for a mid-course correction? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* United States; 2010. pp. 5203–5206. doi:10.1210/jc.2010-2352
7. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England).* 2012;379: 2279–2290. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46: S41–S48. doi:10.2337/dc23-S003
9. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14: 173–194. doi:10.2337/diacare.14.3.173
10. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* 2007;30: 753–759. doi:10.2337/dc07-9920

11. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner K-L, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev.* 2013;34: 463–500. doi:10.1210/er.2012-1041
12. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354: 1601–1613. doi:10.1056/NEJMra054035
13. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960: 277–304. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_12
14. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104: 787–794. doi:10.1172/JCI7231
15. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, Siegel-Axel D, Fritsche A, Heni M, et al. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol Metab.* 2019;25: 1–10. doi:10.1016/j.molmet.2019.05.001
16. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47: 33–50. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.001
17. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011;108: 3B-24B. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.013
18. D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1: 126–132. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01449.x
19. Ahrén B, Larsson H. Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations. *Diabetologia.* 2001;44: 1998–2003. doi:10.1007/s001250100003
20. Koopman ADM, Rutters F, Rauh SP, Nijpels G, Holst JJ, Beulens JW, et al. Incretin responses to oral glucose and mixed meal tests and changes in fasting glucose levels during 7 years of follow-up: The Hoorn Meal Study. *PLoS One.* 2018;13: e0191114. doi:10.1371/journal.pone.0191114
21. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes.* 2015;6: 1207–1222. doi:10.4239/wjd.v6.i12.1207

22. von Toerne C, Huth C, de Las Heras Gala T, Kronenberg F, Herder C, Koenig W, et al. MASP1, THBS1, GPLD1 and ApoA-IV are novel biomarkers associated with prediabetes: the KORA F4 study. *Diabetologia*. 2016;59: 1882–1892. doi:10.1007/s00125-016-4024-2
23. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444: 1027–1031. doi:10.1038/nature05414
24. Ruuskanen MO, Erawijantari PP, Havulinna AS, Liu Y, Méric G, Tuomilehto J, et al. Gut Microbiome Composition Is Predictive of Incident Type 2 Diabetes in a Population Cohort of 5,572 Finnish Adults. *Diabetes Care*. 2022;45: 811–818. doi:10.2337/dc21-2358
25. Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA*. 2017;317: 355–356. doi:10.1001/jama.2016.20099
26. Golledge J, Quigley F, Velu R, Walker PJ, Moxon J V. Association of impaired fasting glucose, diabetes and their management with the presentation and outcome of peripheral artery disease: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13: 147. doi:10.1186/s12933-014-0147-2
27. Kamalesh M, Shen J. Diabetes and peripheral arterial disease in men: trends in prevalence, mortality, and effect of concomitant coronary disease. *Clin Cardiol*. 2009;32: 442–446. doi:10.1002/clc.20564
28. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care*. 1999;22: 1667–1671. doi:10.2337/diacare.22.10.1667
29. Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, Hammar N, Ruotolo G, Stehouwer CDA, et al. The impact of dyslipidaemia on cardiovascular mortality in individuals without a prior history of diabetes in the DECODE Study. *Atherosclerosis*. 2009;206: 298–302. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.043
30. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2000;23: 176–180. doi:10.2337/diacare.23.2.176
31. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Calhoun D, et al. Cardiac

- geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2011;34: 2300–2305. doi:10.2337/dc11-0191
32. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990;263: 2893–2898. doi:10.1001/jama.263.21.2893
33. Marjanović Petković, M Vuksanović M, Beljić Živković T. Predijabetes i kardiovaskularni rizik. *Zvezdara Clin Proc*. 2019;20: 17.
34. Stacey RB, Leaverton PE, Schocken DD, Peregoy JA, Bertoni AG. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J*. 2015;170: 923–928. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.003
35. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25: 1129–1134. doi:10.2337/diacare.25.7.1129
36. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22: 233–240. doi:10.2337/diacare.22.2.233
37. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162: 209–216. doi:10.1001/archinte.162.2.209
38. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355: i5953. doi:10.1136/bmj.i5953
39. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17: 122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4
40. Chait A, Goldberg I. Treatment of Dyslipidemia in Diabetes: Recent Advances and Remaining Questions. *Curr Diab Rep*. 2017;17: 112. doi:10.1007/s11892-017-0942-8

41. Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai M-S, Tripathi P, et al. Statins Are Associated With Increased Insulin Resistance and Secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41: 2786–2797. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316159
42. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355: 1551–1562. doi:10.1056/NEJMoa065061
43. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362: 1477–1490. doi:10.1056/NEJMoa1001121
44. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10: 293–302. doi:10.1038/nrendo.2014.29
45. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011;95: 327–39, vii–viii. doi:10.1016/j.mcna.2010.11.005
46. Kim C-S, Park H-S, Kawada T, Kim J-H, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond).* 2006;30: 1347–1355. doi:10.1038/sj.ijo.0803259
47. Wang T, Li M, Zeng T, Hu R, Xu Y, Xu M, et al. Association Between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk Varies According to Glucose Tolerance Status: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2022;45: 1863–1872. doi:10.2337/dc22-0202
48. Dagogo-Jack S, Egbunu N, Edeoga C. Principles and practice of nonpharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Heal Sci Cent.* 2010;19: 167–175. doi:10.1159/000285280
49. Huang J-Y, Tse Y-K, Li H-L, Chen C, Zhao C-T, Liu M-Y, et al. Prediabetes Is Associated With Increased Risk of Heart Failure Among Patients With Atrial Fibrillation. *Diabetes Care.* 2023;46: 190–196. doi:10.2337/dc22-1188
50. Sen K, Mukherjee AK, Dharchowdhury L, Chatterjee A. A study to find out the proportion of prediabetes in patients with acute coronary syndrome in a medical college of Kolkata. *J Indian Med Assoc.* 2008;106: 776–778.
51. Urabe T, Watada H, Okuma Y, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in

- Japanese patients. *Stroke*. 2009;40: 1289–1295. doi:10.1161/STROKEAHA.108.522557
52. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2013;332: 45–50. doi:10.1016/j.jns.2013.06.010
53. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JHY, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370: 848–849. doi:10.1136/bmj.m2297
54. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72: 434–447. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027
55. Perreault L. Prediabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. South Dartmouth (MA); 2000.
56. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, Henry RMA, Schaper NC, Dagnelie PC, et al. Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2018;41: 2535–2543. doi:10.2337/dc18-1132
57. Perreault L, Pan Q, Schroeder EB, Kalyani RR, Bray GA, Dagogo-Jack S, et al. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42: 1809–1815. doi:10.2337/dc19-0244
58. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10: 582–593. doi:10.1016/j.jcmg.2017.03.005
59. Yamazoe M, Hisamatsu T, Miura K, Kadowaki S, Zaid M, Kadota A, et al. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36: 1703–1708. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307612
60. Mossmann M, Wainstein M V, Gonçalves SC, Wainstein R V, Gravina GL, Sangalli M, et al. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7: 100. doi:10.1186/s13098-015-0085-5

61. Sow MA, Magne J, Salle L, Nobecourt E, Preux P-M, Aboyans V. Prevalence, determinants and prognostic value of high coronary artery calcium score in asymptomatic patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2022;36: 108237. doi:10.1016/j.jdiacomp.2022.108237
62. Wattanaseth T, Maiprasert M, Teng-Ummuay P, Sugkraroek P, Norchai P. Correlation between prediabetes, coronary artery calcification and cardiovascular risk factors: A 5-year retrospective case study. *ASEAN J Radiol*. 2022;23: 10–23.
63. Choi IY, Chang Y, Cho Y, Kang J, Jung H-S, Wild SH, et al. Prediabetes diagnosis is associated with the progression of coronary artery calcification : The Kangbuk Samsung Health Study. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 1–9. doi:10.1111/dom.14797
64. Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmento-Leite R, Schaan BD. Insulin resistance and triglyceride/HDLc index are associated with coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2: 11. doi:10.1186/1758-5996-2-11
65. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41: 255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
66. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311: 271–278. doi:10.1001/jama.2013.282535
67. Obisesan OH, Osei AD, Uddin SMI, Dzaye O, Blaha MJ. An Update on Coronary Artery Calcium Interpretation at Chest and Cardiac CT. *Radiol Cardiothorac imaging*. 2021;3: e200484. doi:10.1148/ryct.2021200484
68. Cho Y, Chang Y, Ryu S, Kim Y, Jung HS, Kang J, et al. Persistence or regression of prediabetes and coronary artery calcification among adults without diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2023;188. doi:10.1093/ejendo/lvac001
69. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2013;36: 972–977. doi:10.2337/dc12-1548
70. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the

diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2005;28: 888–894.
doi:10.2337/diacare.28.4.888

71. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
72. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6): 449–502.
73. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28: 412–419. doi:10.1007/BF00280883
74. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27: 1487–1495. doi:10.2337/diacare.27.6.1487
75. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16: 31–41. doi:10.1159/000180580
76. Shemesh J, Apter S, Rozenman J, Lusky A, Rath S, Itzchak Y, et al. Calcification of coronary arteries: Detection and quantification with double-helix CT. *Radiology*. 1995;197: 779–783. doi:10.1148/radiology.197.3.7480756
77. Lim S, Choi SH, Choi EK, Chang SA, Ku YH, Chun EJ, et al. Comprehensive evaluation of coronary arteries by multidetector-row cardiac computed tomography according to the glucose level of asymptomatic individuals. *Atherosclerosis*. 2009;205: 156–162. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.041
78. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21: 1–13. doi:10.3390/ijms21051835
79. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey A, et al. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326: 736–743. doi:10.1001/jama.2021.12531
80. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, Shanneik K, White RD, Kalender WA. Coronary artery calcium: A multi-institutional, multimanufacturer international standard for

quantification at cardiac CT. *Radiology*. 2007;243: 527–538. doi:10.1148/radiol.2432050808

81. Mori V, Mohanty A, Yadav A, Makhija A, Kandpal B, Sreekumar A, et al. Coronary Artery Calcium Score as a Risk Enhancer in Pre-Diabetics. *Indian Pract*. 2021;74: 19–22.
82. Lei M-H, Wu Y-L, Chung S-L, Chen C-C, Chen W-C, Hsu Y-C. Coronary Artery Calcium Score Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28: 1052–1062. doi:10.5551/jat.59386
83. Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, Schmermund A, Roggenbuck U, Seibel R, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: Results of the Heinz Nixdorf recall study. *Atherosclerosis*. 2014;232: 339–345. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.045
84. Lee YA, Kang SG, Song SW, Rho JS, Kim EK. Association between metabolic syndrome, smoking status and coronary artery calcification. *PLoS One*. 2015;10: 1–11. doi:10.1371/journal.pone.0122430
85. Marjanovic Petkovic M, Vuksanovic M, Sagic D, Radovic I, Soldatovic I, Beljic Zivkovic T. Risk Factors for Coronary Artery Calcifications in Overweight or Obese Persons with Prediabetes: Can They Predict T2 Diabetes and Coronary Vascular Events? *J Clin Med*. 2023;12. doi:10.3390/jcm12123915
86. Eun YM, Kang SG, Song SW. Fasting plasma glucose levels and coronary artery calcification in subjects with impaired fasting glucose. *Ann Saudi Med*. 2016;36: 334–340. doi:10.5144/0256-4947.2016.334
87. Heinsen LJ, Pararajasingam G, Andersen TR, Auscher S, Sheta HM, Precht H, et al. High-risk coronary artery plaque in asymptomatic patients with type 2 diabetes: clinical risk factors and coronary artery calcium score. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20. doi:10.1186/s12933-021-01350-2
88. Kao WHL, Hsueh W-C, Rainwater DL, O’leary DH, Imumorin IG, Stern MP, et al. Family History of Type 2 Diabetes Is Associated With Increased Carotid Artery Intimal-Medial Thickness in Mexican Americans. 2005. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/28/8/1882/567597/1882.pdf>
89. Chakarova N, Tankova T, Atanassova I, Dakovska L. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes - impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes*

Res Clin Pract. 2009;86: 56–60. doi:10.1016/j.diabres.2009.04.005

90. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. The Cardio-Renal Burdens of Prediabetes in the US: Data from Serial Cross-sectional Surveys over 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6: 392–403. doi:10.1016/S2213-8587(18)30027-5.
91. Van Der Schaft N, Brahimaj A, Wen KX, Franco OH, Dehghan A. The association between serum uric acid and the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *PLoS One.* 2017;12: 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0179482
92. Katsiki N, Papanas N, Fonseca V, Maltezos E, Mikhailidis D. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des.* 2013;19: 4930–4937. doi:10.2174/1381612811319270
93. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;484: 150–163. doi:10.1016/j.cca.2018.05.046
94. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Slomiany U, et al. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort-results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia.* 2009;52: 81–89. doi:10.1007/s00125-008-1173-y
95. Rutter MK, O'Donnell CJ, Massaro JM, Fox CS, Hoffmann U. Fasting glucose, obesity, and coronary artery calcification in community-based people without diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35: 1944–1950. doi:10.2337/dc11-1950
96. Won K-B, Han D, Lee JH, Lee S-E, Sung JM, Choi S-Y, et al. Evaluation of the impact of glycemic status on the progression of coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17: 4. doi:10.1186/s12933-017-0653-0
97. Cabrera De León A, Oliva García JG, Marcelino Rodríguez I, Almeida González D, Alemán Sánchez JJ, Brito Díaz B, et al. C-peptide as a risk factor of coronary artery disease in the general population. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2015;12: 199–207. doi:10.1177/1479164114564900
98. Fakhrzadeh H, Sharifi F, Alizadeh M, Arzaghi SM, Tajallizade-Khoob Y, Tootee A, et al. Relationship between insulin resistance and subclinical atherosclerosis in individuals with and without type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15. doi:10.1186/s40200-016-0263-5
99. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, et al. HbA1c increase is

associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016;255: 102–108. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003

100. Cen J, Yang X, Xiong Q, Xu Z, Liang R. Study of the features of coronary artery atheromatous plaque using intravascular ultrasound in patients with impaired glucose tolerance. *Chronic Dis Transl Med*. 2016;2: 129–134. doi:10.1016/j.cdtm.2016.09.002

101. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Koren-Morag N, Grossman E. Coronary calcium in patients with and without diabetes: first manifestation of acute or chronic coronary events is characterized by different calcification patterns. 2013. doi:10.1186/1475-2840-12-161

Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Marjanovic Petkovic M, Vuksanovic M, Sagic D, Radovic I, Soldatovic I, Beljic Zivkovic T. Risk Factors for Coronary Artery Calcifications in Overweight or Obese Persons with Prediabetes: Can They Predict T2 Diabetes and Coronary Vascular Events? *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(12):3915: 1-16: DOI: 10.3390/jcm12123915 (M22 IF 4,96)

Marjanović Petković M, Beljić Živković T. Predijabetes-entitet savremenog doba sa brojnim faktorima rizika. *Medicinski podmladak*, 2024; 75(3): DOI 10.5937/mp75-45793.

Skraćenice

PREDM – predijabetes

T2D - diabetes melitus tip 2

KV - kardiovaskularni

KVB - kardiovaskularna bolest

OGTT - oralni glukoza tolerans test

IFG - oštećena glikemija našte

IGT - oštećena tolerancija glukoze

IDF - Internacionalna Dijabetološka federacija

ITM - indeks telesne mase

OS - obim struka

IR - insulinska rezistencija

IL-1 - interleukin 1

IL-6 - interleukin 6

TNF- α - tumor nekroza faktor α

ICAM-1 - unutarćelijski adhezioni molekul 1

GLP 1 - glukagon slični peptid 1

DPP 4 - dipeptidil peptidaza 4

GLP 1RA - glukagon slični peptid 1 receptorski agonista

LDLC - lipoprotein niske gustine holesterola

HDL C - lipoprotein visoke gustine holesterola

TGL - trigliceridi

SZO - Svetska zdravstvena organizacija

ADA - Američka Asocijacija za dijabetes

EASD - Evropska asocijacija za proučavanje o dijabetesu

CAC - koronarna arterijska kalcifikacija

CACS - kalcijum skor

Biografija kandidata

Milica Marjanović Petković rođena je 24. marta 1981. godine u Beogradu. Završila je Šestu beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 2000. godine na kome je i diplomirala 2007. godine sa prosečnom ocenom 8,63. Zaposlena je na Kliničkom odeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinike za interne bolesti KBC Zvezdara, u Beogradu od 20.10.2008. godine na neodređeno vreme. Od 10.10.2016. godine je šef Odseka za dijabetes, Kliničkog odeljenja za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinike za interne bolesti KBC Zvezdara. Specijalistički ispit iz Interne medicine položila je sa odličnim uspehom 27.01.2016. godine pred komisijom Prof. dr D. Kalimanovska Oštrić, Prof. dr S. Damjanović, Prof. dr D. Tomić, Prof. dr B. Mihaljević, Prof. dr B. Milenković. Usmeni subspecijalistički ispit položila 13.02.2020. godine sa odličnim uspehom pred komisijom čiji je predsednik bio Prof. dr M. Žarković. Odbranila je subspecijalistički rad, čiji je predsednik komisije bila Prof. dr S. Jelić, a mentor Prof. dr Teodora Beljić Živković, pod nazivom „LDL holesterol u osoba sa Predijabetesom bez koronarnog sindroma sa različitim rizikom za kardiovaskularnu bolest“ i stekla zvanje subspecijaliste iz endokrinologije 01.10.2021. godine. Klinički Asistent na Medicinskom fakultetu je od februara 2018. godine. Član je komisija za odbranu diplomskih radova na Medicinskom fakultetu. Recezent i mentor je u nekoliko studentskih radova. Odobrena joj je tema, od strane Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu 03.12.2013. godine, pod nazivom „Uticaj metaboličkih poremećaja na pojavu kalcifikacija koronarnih krvnih sudova u osoba sa predijabetesom i bez koronarnog sindroma.“ Za mentora doktorske disertacije imenovana je Prof. dr Teodora Beljić Živković. Rezultate rada je objavila kao prvi autor u međunarodnom recenziranom časopisu „Journal of Clinical Medicine.“ Predavač je na brojnim kursevima kontinuirane medicinske edukacije, simpozijumima, kongresima u zemlji i inostranstvu, kao i edukator pacijenata i lekara na primarnom zdravstvenom nivou. U uređivačkom odboru je časopisa „Zvezdara Clinic Proceedings“ od 2018. godine. Autor i koautor je recenziranih radova in extenso i ostalih sa JCR liste, kao i velikog broja izvoda u zbornicima međunarodnih i domaćih skupova. Učestvovala je u mnogim kliničkim studijama kao studijski koordinator i istraživač.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Милица Марјановић Петковић

Број индекса EN-05/12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Утицај метаболичких поремећаја на појаву калцификација коронарних крвних судова у особа са преддијабетесом и без коронарног синдрома

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, новембра 2023. год.



образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Милица Марјановић Петковић

Број индекса EN-05/12

Студијски програм ДАС из ендокринологије

Утицај метаболичких поремећаја на појаву калцификација коронарних

Наслов рада крвних судова у особа са предијабетесом и без коронарног синдрома

Ментор Проф. др Теодора Бељић Живковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, новембра 2023. год.



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Утицај метаболичких поремећаја на појаву калцификација коронарних крвних судова у особа са преддијабетесом и без коронарног синдрома

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

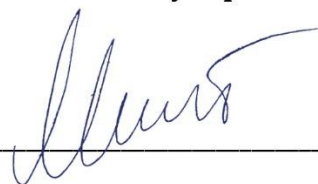
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, новембра 2023. год.



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.