



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET

ŠEFKIJA BALIĆ

**UTICAJ HEMOGLOBINA HbA_{1c} FAKTORA RIZIKA
NA RAZVOJ OKLUZIVNE BOLESTI ARTERIJA
DONJIH EKSTREMITETA KOD PACIJENATA SA
DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2017.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE

ŠEFKIJA BALIĆ

**THE IMPACT OF HEMOGLOBIN HbA_{1c} AND RISK
FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF OCCLUSIVE
ARTERIAL DISEASE OF LOWER EXTREMITIES IN
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2017.

Mentor: Prof.dr Mirza Dilić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

Uticaj hemoglobina HbA1c i faktora rizika na razvoj okluzivne bolesti arterija donji ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

REZIME

Uvod: Predikcija razvoja stenotično-okluzivne bolesti, kod dijabetes melitusa tip 2 (DM2T), kao i daljeg ishoda bolesti, jeste aktuelan problem u kliničkoj praksi. Vrijednosti glikohemoglobina HbA1c, kao i skora riziko faktora (SCORE) mogu biti pouzdan prediktor razvoja stenotično-okluzivne bolesti i daljih ishemičnih komplikacija. CT angiografija i DSA arteriografija nam daju odličan slikovni prikaz, ali Color Doppler ehosonografija je ključna za hemodinamsku procjenu stenotično-okluzivne bolesti. **Cilj:** utvrditi nivo hemoglobina HbA1c kod pacijenata sa stenotično-okluzivnom bolesti, utvrditi korelaciju nivoa hemoglobina HbA1c i SCORE-a u nastanku i razvoju stenotično-okluzivne bolesti. Utvrditi značaj povišenih vrijednosti hemoglobina HbA1c sa kliničkim stepenom i vrstom stenotično-okluzivne bolesti, evaluirati prediktorsku vrijednost nivoa hemoglobina HbA1c i SCORE-a u razvoju ishemičnih komplikacija. **Pacijenti i metode:** uključeno je ukupno 217 ispitanika, od toga 113 (52,1%) pacijenata sa DM2T, i 104 (47,9%) pacijenta ne-dijabetičara. Sa stanovišta prisutnih riziko faktora obje grupe spadaju u visoko rizične za nastanak ateroskleroze: pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, gojaznost. Kada se zastupljenost ovih riziko faktora kumulativno obradi, ukupna grupa (n=217) je visoko rizična sa stanovišta riziko faktora, na nivou signifikantnosti, $p < 0,0001$. **Rezultati:** Ispitanici DM2T grupe sa dominantnim okluzivnim promjenama imali su signifikantno veće vrijednosti HbA1c =8,25%, u odnosu na vrijednosti HbA1c =7,3% kod grupe sa stenotičnim promjenama, $p=0,002$. Vrijednosti SCORE=7%, mogu biti prediktor za razvoj stenotično-okluzivne bolesti na arterijama donjih ekstremiteta kod pacijenata sa DM2T, visoko signifikantno, $p=0,0001$. Granična vrijednost (cut-off) skora riziko faktora za razvoj terminalne ishemije na donjim ekstremitetima, iznosi SCORE $\geq 7\%$. Vrijednosti najveće brzine protoka u sistoli (PSV-peak systolic velocity) na a.femoris superf. su niže kod ispitanika iz grupe ne-dijabetičara, $p=0,051$. Vrijednosti PSV arterijskog protoka kroz a.profundu femoris su niže kod DM2T grupe, $p=0,053$. Vrijednosti PSV arterijskog protoka kroz a.tibialis ant. su niže kod ispitanika iz DM2T grupe, visoko signifikantno, $p=0,008$. Okluzija arterija donjih ekstremiteta u DM2T grupi bila je visoko zastupljena kod 90 pacijenata (89,6%) i bila je signifikantno viša u odnosu na stenotičnu bolest, $p < 0,0001$. **Zaključak:** Prema našim rezultatima granična vrijednost (cut-off) HbA1c za razvoj terminalne ishemije na donjim ekstremitetima kod DM2T grupe iznosi $\geq 8,3\%$. Vrijednosti HbA1c u F II stadiju bolesti (klasifikacija po Fontaine-u) iznosile su 7,9%, vrijednosti HbA1c kod ispitanika u F III stadiju iznosile su 8,4%, vrijednosti HbA1c u F IV stadiju iznosile su 8,2%. Vrijednosti SCORE=7%, mogu biti prediktor za razvoj stenotično-okluzivne bolesti na arterijama donjih ekstremiteta kod pacijenata sa DM2T, visoko signifikantno, $p=0,0001$. Granična vrijednost (cut-off) skora riziko faktora za razvoj terminalne ishemije na donjim ekstremitetima, iznosi SCORE $\geq 7\%$. Vrijednosti SCORE=7%, mogu biti prediktor za razvoj ishemije na arterijama donjih ekstremiteta kod pacijenata sa DM2T, visoko signifikantno, $p=0,0001$. Granična vrijednost (cut-off) skora riziko faktora za razvoj terminalne ishemije na donjim ekstremitetima, iznosi SCORE $\geq 7\%$.

Ključne riječi: glikohemoglobin HbA1c, SCORE, dijabetes melitus tip 2, stenotično-okluzivna bolest, donji ekstremiteti, ishemične komplikacije

Naučna oblast: Interna

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrniku: B 480

Tip odbrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons): 3.(CC-BY-NC-ND)

Mentor: Prof.dr Mirza Dilić, Faculty of Medicine Universitet of Sarajevo

The impact of hemoglobin HbA1c and risk factors on the development of occlusive arterial disease of lower extremities in patients with diabetes melitus type 2

SUMMARY

Introduction: predictive role in development of lower extremities stenotic-occlusive disease in patients (pts) with diabetes mellitus type 2 (DM2T) and in further development of ischemic complication is an actual problem in clinical practise. The level of glycosylated HbA1c as well as score of risk factors (SCORE) might be of strong predictive value, especially in the case of further ischemic complications. Apart of CT-angiography and DSA-arteriography, Color Doppler ehosonography is, at the moment, a key tool in haemodynamic estimation of stenotic-occlusive disease of lower extremities. **Aim:** detremine the level of HbA1c in pts withstenotic-occlusive disease, determine its correlation with high level of SCORE percentage in development and progresssion of disease. Determine the importance of high level HbA1c and its correlation with type and clinical stage of stenotic-occlusive disease, as well as to evaluate a predicitive role in development of terminal ischemic complications. **Patients and methods:** we included total of 217 pts, out of them 113 pts with DM2T, and control group of non-diabetics, all with symptomatic stenotic-occlusive disease. From the point of risk factors in both groups, we had a highly risk group of pts: tobacco smoking, arterial hypertension, hyperlipidaemia and obesity. Aggregation of these risk factors, in both groups, without inclusion of DM2T, is of significantly high risk level, $p < 0,001$. **Results:** pts. of DM2T group with predominant occlusive disease had significantly higher levels of HbA1c =8,25%, comparing to levels of HbA1c =7,3% in predominat stenotic disease, $p = 0,002$. Levels of SCORE=7%, might have a strong prediction role for stenotic-occlusive disease of lower extremities in DM2T pts, significance of $p = 0,0001$. According to these results, cut-off value of risk factors score in development of ischemic complications is SCORE $\geq 7\%$. Levels of PSV (peak systolic velocity) on common femoral artery and superficial femoral artery were significantly lower in DM2T group, $p = 0,051$, as well levels of PSV on profunda femoral artery in DM2T group, $p = 0,053$. Levels of PSV on anterior tibial artery were lower in DM2T group, with high significance, $p = 0,008$. Oclusive disease of lower extremities in DM2T group were also highly present with 90 pts. vs. 27 pts. with stenotic diseese, $p < 0,0001$. **Conclusion:** according to our results cut-off value of HbA1c levels for terminal ischemic complications on lower extremities is HbA1c $\geq 8,3\%$. In our pts, levels of HbA1c in pts. with clinical Fontaine stage F II (F - Fontaine clasification) were $\geq 7,9\%$, levels of HbA1c in pts with F III were $\geq 8,4\%$, and levels of HbA1c in pts. with F IV were $\geq 8,2\%$. Levels of SCORE=7%, might be significant predictor for development of stenotic-occlusive disease of lower extremities in DM2T pts, with significance, $p = 0,0001$. Cut-off value of risk factors score for further ischemic complications in DM2T pts. is SCORE $\geq 7\%$, $p = 0,0001$. **Key words:** glycosylated HbA1c, SCORE, diabetes mellitus type 2, stenotic-occlusive disease, lower extremities, ischemic complications

Scientific area: Internal

Scientific field: Medicine

Classification code for the scientific field according to thr CERIF code book: B 480

Type of selected lisense of the Creative Commons: 3. (CC-BY-NC-ND)

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.Mirzi Diliću na nesebičnoj pomoći,na stručnim savjetima u izboru i izradi doktorske disertacije,te mu se zahvaljujem na ogromnoj podršci,optimizmu i snazi koje mi je pružio svih ovih godina.

Prof.dr Dušku Vuliću zahvaljujem se na otvorenosti, pruženoj pomoći i istrajnosti tokom izrade ove disertacije.

Prof.dr.Aleksandru Lazareviću se zahvaljujem na velikodušnoj podršci tokom izrade doktorske disertacije.

Rad posvećujem djeci Selmi i Bakiru Baliću

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Formulacijaproblema.....	1
1.1.1. Glikolizirani hemoglobin A1c (HbA1c)	1
1.1.1.1. Biosinteza glikoziliranog hemoglobina HbA1c	3
1.1.1.2. Metode određivanja glikoziliranog hemoglobina HbA1c	3
1.1.2. Ateroskleroza.....	5
1.1.2.1. Multipli riziko faktori	8
1.1.2.1.1. Dob	8
1.1.2.1.2. Pol	9
1.1.2.1.3. Arterijska hipertenzija	9
1.1.2.1.4. Dijabetes melitus	11
1.1.2.1.5. Hiperlipoproteinemija	14
1.1.2.1.6. Pušenje	18
1.1.2.1.7. Gojaznost.....	21
1.1.2.1.8. Fibrinogen	24
1.1.3. Procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika	25
1.1.3.1. Procjena pojedinačnog rizika.....	27
1.1.3.2. Određivanje nivoa rizika	28
1.1.3.2.1. Framingham procjena rizika	28
1.1.3.2.2. SCORE procjena rizika	29
1.1.3.2.3. Visok i vrlo visok kardiovaskularni rizik.....	31
1.1.3.2.4. PROCAM procjena rizika.....	32
1.1.4. Makrovaskularna dijabetična angiopatija	34
1.1.4.1. Epidemiologija makrovaskularne dijabetične angiopatije.....	35
1.1.4.2. Fontaine klasifikacija arterijske okluzivne bolesti	37
1.1.4.2. Klinički tipovi makrovaskularne dijabetične angiopatije.....	38
1.1.4.2.2. Dijagnostičke metode	40
1.1.4.2.3. Asimptomatska vs simptomatska aterosklerotska bolest	41
1.1.4.2.4. Hemodinamika arterijskog protoka.....	42
1.2. Definicija problema istraživanja	42
2. HIPOTEZE	44
2.1. Istraživačka (radna hipoteza).....	44
2.2. Nulta hipoteza.....	44
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	45
3.1. Primarni cilj	45
3.2. Sekundarni cilj.....	45
4. PACIJENTI I METODE ISTRAŽIVANJA	45
4.1. Pacijenti.....	45
4.1.1. Kriteriji za uključivanje	46
4.1.2. Kriteriji za isključivanje	46
4.2. Metode istraživanja	47
4.2.1. Anamneza i klinički status	47
4.2.2. Planirani postupci prema ciljevima istraživanjima.....	47
4.2.3. Statistički dizajn	48
5. REZULTATI.....	50
6. DISKUSIJA.....	73
7. ZAKLJUČCI	92
8. LITERATURA.....	93
9. SKRAĆENICE	109
10. BIOGRAFIJA.....	110

1. UVOD

1.1. Formulacija problema

1.1.1. Glikolizirani hemoglobin A1c (HbA1c)

Glikozilirani hemoglobin A1C (HbA1c) pokazuje prosječnu vrijednost glukoze u krvi tokom posljednja tri mjeseca, odnosno njegovu koncentraciju u eritrocitima, čiji je vijek trajanja oko 120 dana, odnosno u prosjeku 90 dana. Glikohemoglobin je komponenta hemoglobina A1 koja nastaje reakcijom glukoze sa hemoglobinom A u eritrocitima. Od nivoa glukoze u krvi direktno ovisi biosinteza glikohemoglobina; prema tome što je veći nivo glukoze u krvi, više glukoze difunduje u eritrocite te se sintetiše veća količina glikohemoglobina (1,2).

Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) u početku je identificiran kao "neobičan" hemoglobina u bolesnika s dijabetesom prije više od 40 godina. Nakon toga otkrića, brojne male studije su provedene u vezi korelacije mjerenja glukoze i ideje da bi se HbA1c mogao koristiti kao objektivna mjera kontrole glikemije(3). HbA1c je uveden u kliničku upotrebu 1980. godine i nakon toga je postao kamen temeljac u kliničkoj praksi (4). Test kontrole HbA1c se može provesti u bilo koje doba dana i ne zahtijeva bilo kakve posebne pripreme. Ta svojstva su napravila poželjnim test za procjenu kontrole glikemije u osoba s dijabetesom. U novije vrijeme pokazao uloga određivanja HbA1c se dalje unaprijedila i to kao dijagnostički test za dijabetes i kao test skrininga za osobe sa visokim rizikom od dijabetesa (5).

Vrijednosti HbA1c su odraz predhodne prosječne glikemije odnosno stepena regulacije glikemije u predhodnom periodu. Kod normalnih nivoa glukoze u krvi vrijednosti glikoziliranog hemoglobina se kreću od 4-6%, u dijabetičara od 6-13%, a kod neregulisanog dijabetesa vrijednosti HbA1c mogu doseći i vrijednosti od 20%. Vrijednosti HbA1c od 5,6% ili manje su pokazatelj dobre regulacije glikemija. Prema ADA (American Diabetes Association) smjernicama vrijednosti HbA1c od 5,7% do 6,4% govore o predijabetesu, dok vrijednosti iznad 6,5% postavljaju se kao kriterij za dijagnozu šećerne bolesti. Za pacijenta sa dijabetesom cilj je zadržati vrijednost na ili ispod 6,5-7% (5,6,7).

Ako je vrijednost HbA1c u granicama normale, pretpostavlja se da je srednja vrijednost glukoze u prethodnom periodu bila u granicama normale. Ako je HbA1c povećan za 3% može se pretpostaviti da je srednja vrijednost glukoze bila oko 12,0 mmol/L. Ako je

HbA1c povećan do 7%, srednja vrijednost glukoze bila je 8,0 mmol/L, ako je pove HbA1c povećan do 8%, vrijednosti glikemije su bile do 10 mmol/L, ako je HbA1c bio povećan do 10%, vrijednosti glikemije su bile 13 mmol/L (7) (Tabela 1).

Tabela 1. Vrijednosti HbA1c u usporedbi sa vrijednostima glukoze u krvi.

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	Ave. Blood Glucose (mmol/L)
13	119	18 mmol/L
12	108	17 mmol/L
11	97	15 mmol/L
10	86	13 mmol/L
9	75	12 mmol/L
8	64	10 mmol/L
7	53	8 mmol/L
6	42	7 mmol/L
5	31	5 mmol/L

Rezultati za HbA1c (izraženi u % ili u mmol/mol) mogu da budu lažno povišeni ili sniženi u izvjesnim stanjima kao što su: hemolitičke anemije u kojima je kraći životni vijek eritrocita, te dovode do lažno niskih vrijednosti glikoliziranog hemoglobina. Kao posljedica splenektomije produžava se vijek eritrocita, ali to je minimalno tako da uglavnom kod ovih pacijenata nema značajnog lažnog povećanja vrijednosti glikoziliranog hemoglobina. Visoki nivoi HbA1c pronađeni su kod anemija usljed nedostatka željeza, vjerovatno zbog velike proporcije starih eritrocita. Zbog prisustva abnormalnog hemoglobina, rezultati HbA1c mogu da variraju u zavisnosti od primjenjene metode za određivanje, kao i od tipa hemoglobinopatije. U ovim stanjima se preporučuje da se rezultati određivanja HbA1c koriste za praćenje trenda glikemijske kontrole pacijenta, a ne kao ciljne vrijednosti. U trudnoći su rezultati za HbA1c niži za 0,5%, uglavnom zbog hemodilucije. Uzimanje pojedinih lijekova, npr. salicilata, dovodi do lažno negativnih rezultata glikoziliranog hemoglobina. Bolesti jetre i bubrega, kao i alkoholizam dovode do lažno povišenih ili sniženih rezultata glikoziliranog hemoglobina.

1.1.1.1. Biosinteza glikoziliranog hemoglobina HbA1c

Humani hemoglobin (Hb) se normalno sastoji iz HbA (alfa 2,beta 2), HbA2 (alfa 2delta 2) i HbF (alfa 2,gama 2). Sinteza ovih hemoglobina je genetski kontrolisana; alfa, beta, gama i delta lanci su kodirani različitim genima. Dio HbA koji podleže glikolizaciji označen je kao HbA1. Hromatografskom analizom razdvojene su frakcije HbA1 i to: HbA1a, HbA1b i HbA1c. To su glikozilirani hemoglobini a najčešće se zovu glikohemoglobini. Nazivaju se i »brzim« hemoglobinima zato što migriraju brže u električnom polju nego HbA0. HbA1c čini 75-80% od ukupnog glikoziliranog hemoglobina. HbA1a se razdvaja u dvije subfrakcije: HbA1a1 i HbA1a2 (8). Procentualna zastupljenost ovih frakcija je sljedeća:

- HbA (95 -97%od ukupnog Hb):
 - HbA0 (90% od ukupnog Hb) - neglikozilirana frakcija
 - HbA1 (5-7% od ukupnog Hb) - ukupan glikozilirani Hb
- HbA2 (< 3% od ukupnog Hb)
- HbF (< 1% od ukupnog Hb).

U organizmu se glukoza i drugi ugljeni hidrati vezuju za proteine kao što su npr. hemoglobin, kolagen i albumin. Taj proces se naziva glikozilacija i neenzimske je prirode. Glukoza se veže za molekulu hemoglobina A. Pri glikozilaciji hemoglobina glukoza se vezuje za N-terminalni valin beta-lanca i nastali krajnji proizvod je HbA1c. Intermedijer tj. Schiff-ova baza se u literaturi naziva labilni HbA1c ili pre-HbA1c. Labilni HbA1c ili pre HbA1c amadori reakcijom ulazi u drugu fazu glikozilacije i stvaranje sljedećeg produkta, ketoamina HbA1c gdje reakcija postaje ireverzibilna i nastaje HbA1c gdje spoj ostaje nepromjenjen sve do trajanja eritrocita u cirkulaciji (9).

1.1.1.2. Metode određivanja glikoziliranog hemoglobina HbA1c

Najčešće metode za određivanje HbA1c su:

- visoko-performantna likvidna hromatografija-HPLC (High-performance liquid chromatography)
- jonoizmenjivačka hromatografija
- afinitetna hromatografija,
- imunohemijske metode,
- elektroforeza

Referentna metoda za određivanje HbA1c je HPLC metoda. U prvom koraku hemoglobin se razlaže na peptide enzimom endoproteinazom Glu-C. U drugom koraku se razdvajaju glikozilirani i neglikozilirani N-terminalni heksapeptidi β -lanaca. Njihova koncentracija se određuje HPLC/masenom spektrometrijom ili dvodimenzionalnim pristupom: HPLC i kapilarnom elektroforezom sa UV detekcijom. Oba principa daju identične rezultate. Nivo HbA1c se računa iz odnosa glikoziliranog i neglikoziliranog heksapeptida (9,10).

Jonoizmjenjivačka hromatografija se izvodi na mikrokolonama sa slabo kiselim katijonskim izmjenjivačem. Princip razdvajanja različitih frakcija Hb se zasniva na razlikama u naelektrisanju. Jonska jačina i pH pufera sa kojim se vrši elucija sa kolone se tako biraju da glikolizirani Hb bude manje pozitivno naelektrisan od ukupnog Hb, čime se sprječava njegovo vezivanje za negativno naelektrisanu smolu u koloni. Primjenom pufera druge pH vrijednosti i jonske jačine sa kolone se spiraju sve zaostale frakcije hemoglobina. Procentualni udio glikoliziranog hemoglobina se računa na osnovu odnosa apsorbancija oba eluata (10,11).

Princip kolorimetrijske metode je hidroliza glikoziliranog hemoglobina u prisustvu oksalne kiseline pri čemu se oslobađa 5-hidroksimetil furfural. Reakcija se odvija u toku 5 sati na 100°C, nakon čega se reakciona smjesa ohladi, a proteini istalože trihlorsirćetnom kiselinom. Na rezultat ne utiču nestabilne forme glikoziliranog hemoglobina (12).

U spektrofotometrijskoj metodidolazi do reakcije između inozitol-heksafosfata sa N-terminalnim amino-grupama β -lanaca ukupnog hemoglobina, što dovodi do promjene njegovog apsorpcionog spektra (smanjenje apsorbancije na 560 nm i porast na 633 nm). Kako inozitol-heksafosfat ne može da reaguje sa glikoziliranim hemoglobinom, njegov spektar se ne mijenja, pa je promjena apsorbancije poslje dodatka ovog reagensa obrnuto srazmjerna koncentraciji glikoziliranog hemoglobina (12).

Elektroforeza je metoda razdvajanja glikoziliranog hemoglobina na agaroznom gelu zahvaljujući različitom naelektrisanju u odnosu na ukupni hemoglobin. Kvantitativno određivanje frakcija se izvodi denzitometrijski. Prije izvođenja elektroforeze neophodno je ukloniti labilne frakcije hemoglobina (11,12).

U metodiafinitivne hromatografije koristi se kolona sa agarozom na kojoj je vezana m-aminofenil-borna kiselina. Za nju se vezuje glikozilirani hemoglobin, a neglikozilirane

forme samo prolaze kroz kolonu. Glikozilirani hemoglobin se zatim eluira rastvorom sorbitola, koji raskida kompleks glukoze sa bornom kiselinom. Apsorbancije ovih hemoglobinskih frakcija se mijere na 415 nm i iz njih se izračunava sadržaj glikohemoglobina (13).

Imunoturbidimetrija se zasniva na određivanju udjela glikoliziranog hemoglobina u ukupnom hemoglobinu, inhibicijom aglutinacije. HbA1c se vezuje za HbA1c antitijela (At) na lateks česticama. Pošto je prisutno samo jedno specifično vezujuće mesto na HbA1c molekulu, poslije vezivanja At za njega ne dolazi do aglutinacije. Naknadno se dodaje aglutinirajući reagens tj. sintetski polimer koji u sebi sadrži višestruke kopije imunoreaktivnog HbA1c koji se vezuje za slobodna mjesta na lateks česticama. U uzorku bez HbA1c aglutinirajući reagens se vezuje za sva slobodna mesta na lateks česticama, a nastala aglutinacija se mjeri na turbidimetru. Ako je u uzorku prisutan HbA1c on će sevezati za antitijela na lateks česticama (nema aglutinacije), što dovodi do smanjenja broja slobodnih mjesta na lateks česticama za vezivanje aglutinirajućeg reagensa. To će se manifestovati smanjenjem apsorbancije koja je proporcionalna koncentraciji HbA1c. Udio HbA1c predstavlja odnos glikoziliranog i ukupnog hemoglobina: $HbA1c(\%) = HbA1c (g/L) / \text{ukupni Hb} (g/L) \times 100$ (13). Na osnovu dobijenog rezultata za HbA1c može se preračunati prosečna koncentracija glukoze u poslednjih 6-8 nedelja (prosječna glikemija).

Prosječna koncentracija glukoze (mmol/L) = $1,76 \times HbA_{1c} (\%) - 3,67$

Međunarodna federacija za kliničku hemiju i laboratorijsku medicinu (IFCC) je napravila novi standard koji je specifičan za HbA1c i razvila referentnu metodu za njegovo određivanje koja je usvojena kao globalni standard za kalibraciju svih metoda. Pored toga, definisan je novi način za izražavanje rezultata za HbA1c u IFCC jedinicama (mmol/mol), pored postojećeg u % (13).

1.1.2. Ateroskleroza

Ateroskleroza je bolest velikih i srednjih arterija, a posljedica je progresivnog nakupljanja, glatko-mišićnih stanica i lipida u intimi arterije. Građa arterijskog zida je u tri sloja: media, intima i adventicija. Intima arterije se sastoji od endotela, subendotelnog sloja i elastične

membrane interne. Riječ ateroskleroza potiče od grčke riječi “*athera*“ što znači kaša i riječi „*scleros*“ što znači otvrdnuo (14).

Proces ateroskleroze odvija se u intimi krvnog suda u vidu incijalnih lezija (masne pruge). Masna degeneracija vezivnog tkiva javlja se neposredno ispod endotela sa nagomilavanjem holesterola i kapljica masti u ćelijama i između njih, što na kraju dovodi do stvaranja krupnih naslaga u obliku žučkastih pločica koje se uzdižu u lumen arterije. Incijalne lezije sastoje se od makrofagnih pjenastih stanica te predstavljaju prve promjene iz kojih nastaju lezije udružene s kliničkom bolesti. Na patološkom materijalu, pri obdukciji, vide se golim okom kao bijele i žučkaste naslage na endotelu aorte i koronarnih žila srca, a predstavljaju nakupine glatkih mišićnih stanica ispunjenih lipidima, makrofaga (pjenaste stanice) i vezivnog tkiva (15,16).

Napredovanjem lezija u proteoglikanski matriks se talože vanstanični lipidi i debris, tako da se lipidne jezgre formiraju između slojeva glatkomišićnih stanica ali još uvijek nema masnih jezgri, nema stanične smrti i holesterolskih kristala u ovoj fazi bolesti. Fibrozni plakovi predstavljaju čvrste tvorbe koje prominiraju u lumen krvnog suda, njihov središnji dio se sastoji od vanstaničnih lipida sa holesterolskim kristalima i debrisa nekrotičnih stanica, a sve prekriva sloj, kapa, sačinjena od glatkih mišićnih stanica, kolagena i makrofaga. Za razliku od masnih pruga gdje je glavna esterificirana masna kiselina oleinska, u plaku je linoleinska. To su zadebljanja intime i predstavljaju najkarakterističnije lezije uznapredovale ateroskleroze (16).

U razvoju ateroskleroze kao bolesti postoje regenerativni i degenerativni elementi. Insistira se na teoriji “povrede endotela“ raznim etiološkim faktorima hemijskim ili fizičkim koji prouzrokuju oštećenje endotelnog sloja koji u kasnije toku vodi prema protruziji atero promjena u lumen odnosno u redukciju lumena krvnog suda. Na mjestu gdje je oštećen endotelni sloj smanjena je produkcija nitričnog oksida i dolazi do adhezije trombocita potom njihove agregacije te oslobađanja niza supstancija, kao što je faktor rasta (PDGF) koji uzrokuje proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Nakon proliferacije glatkih mišićnih ćelija dolazi do povećane adhezivnosti monocita i leukocita koji proizvode brojne faktore (kao što su faktor rasta i citotoksične i citokinetičke tvari, leukotrieni, superoksidni anioni) koji dovode do ponovne agregacije i adhezije trombocita te akumulacije masti odnosno lipoproteina koja je naredni korak u procesu ateroskleroze. Oštećeni endotelni sloj odnosno endotelni prozori koji

svojim elektronegativnim nabojem pomaže taloženje lipoproteina. Nakon unutarćelijske akumulacije lipida dolazi do fibroziranja ateroplaka (15-17).

Hiperholesterolemija dokazano povećava adhezivnost monocita na endotel. Glavni aterogeni lipoprotein je LDL-holesterol (*low-density lipoprotein*) koji predstavlja oko 60-70% ukupnog holesterola u serumu. Nivo serumskog LDL-holesterola i VLDL-holesterola (*very low-density lipoprotein*) u razvoju ateroskleroze je potvrđen. Naredni korak u aterogenezi je proces oksidacije LDL-holesterola i nastaje oxy-LDL-holesterol koji makrofagi 3-10 puta brže preuzimaju i zatim i formiraju pjenaste čelije. U ovoj fazi dolazi do ireverzibilnog oštećenja endotela (18).

U procesu ateroskleroze protektivnu ulogu ima HDL (*high-density lipoprotein*) koji se smatra zaštitnim lipoproteinom u razvoju ateroskleroze u novijoj literaturi. Kod manjka inzulina i relativnog hiperinzulinizma povećavaju se koncentracije LDL, VLDL i IDL (*inter-density lipoprotein*). HDL ima u svakom momentu dovoljno slobodnih veza za vezanje IDL. Svaka „nepokupljena čestica IDL“ prelazi u LDL i VLDL. Smanjeni nivo HDL dovešće do porasta LDL i VLDL te do povećanog taloženja u endotelne prozore. Značajno smanjenje HDL dovodi do povećanog rizika od aterosklerotskih komplikacija dok povećan nivo HDL dovodi do redukcije rizika (17,18).

Ateroplak je osnova ateroskleroze i nastaje na mjestima turbulencije, povećane brzine protoka i smanjenog tangencijalnog pritiska. Razvijaju se cijelom dužinom toka magistralnih arterijskih krvnih sudova, najranije je aterosklorozom zahvaćena aorta na mjestu odvajanja koronarnih arterija, luk aorte i veliki krvni sudovi vrata, zatim krvni sudovi koji odlaze od infrarenalnog dijela abdominalne aorte (15,17).

Ateroskleroza je izraženija na donjim nego na gornjim ekstremitetima. Ateroplakovi po lokaciji i ekstenzivnosti aterosklerotskog procesa mogu biti multifokalni i multisegmentalni. Ukoliko su u zidu arterije, bez protruzije u lumen, što ne dovodi do značajnog suženja krvnog suda, ona se radi o hemodinamski nesignifikantnim stenozama. Međutim, kada dođe do značajne intraluminalne protruzije plakova dolazi do značajne redukcije protoka u hemodinamskom pogledu (16).

Dešavanje na i unutar ateroplaka je od izuzetne važnosti s obzirom na teške kliničke posljedice kod razvoja nestabilnih ateroplakova, koje karakteriše tanki fibrozni pokrov, ulceracija ili incizura. Nestabilni ateroplakovi su predilekciona mjesta za formiranje embolusa ili mikroembolusa na plaku sa tendencijom otkidanja plaka ili dijelova plaka koji nošen krvnom strujom dovodi do ishemičnog udara u distalnim dijelovima magistralnog arterijskog stabla (16,17,18).

1.1.2.1. Multipli riziko faktori

Riziko faktore, u literaturi navedeni i kao multipli riziko faktori (MRF), za nastanak ateroskleroze u principu dijelimo na:

Nepromjenjive: dob, pol, nasljeđe,

Promjenjive: pušenje, hiperlipoproteinemija, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, gojaznost, fizička neaktivnost, nezdrav životni stil.

U major riziko faktore, odnosno riziko faktore sa najvećim uticajem na proces ateroskleroze spadaju:

- Arterijska hipertenzija,
- Hiperlipoproteinemija,
- Pušenje,
- Dijabetes melitus,
- Gojaznost,
- Fizička neaktivnost.

1.1.2.1.1. Dob

Kod odraslog muškarca incidencija kardiovaskularne bolesti raste postepeno sa godinama života, sve do 60 godina starosti, i sličan trend ima i kod žena, počevši od 50 godine života . Uticaj riziko faktora je posebno izražen u dobnim skupinama srednje i starije životne dobi, dok je kod mlađih muškaraca nešto manji. Isto tako, incidencija riziko faktora raste sa godinama starosti, npr. hipertenzija, dijabetes mellitus.

Poznato je da ateroskleroza, posebno koronarna bolest, praktično nastaje i počinje u mlađim godinama, i da se akcelerira u prisustvu riziko faktora. To je razlog neophodnosti korekcije riziko faktora, odnosno njihove detekcije i liječenja, u svim grupama rizika.

Riziko faktori djeluju na svaku dobnu skupinu, ali su komplikacije u formi koronarne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, ili periferne vaskularne bolesti, najčešće nakon 60 godina (15).

1.1.2.1.2. Pol

Kod muškaraca kardiovaskularni rizik raste progresivno sa godinama starosti. Kod žena koje su u premenopauzi koronarna bolest je rijetka, ukoliko nema dijabetes melitusa ili familijarne hiperholesterolemije. Poslije menopauze, rizik progresivno raste, u dobnoj grupi od 70-79 godina dostiže nivo rizika muškaraca (15).

1.1.2.1.3. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je major, promjenjivi riziko faktor. Arterijskom hipertenzijom se smatra vrijednost sistolnog krvnog pritiska ≥ 140 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska ≥ 90 mmHg, gdje je pacijent izložen povećanom riziku oštećenja ciljnih organa, odnosno vaskularnih područja, uključujući srce, velike krvne sudove, retinu, mozak, bubrege, kao i velike krvne sudove.

Drugim riječima, hipertenzija se definiše vrijednostima krvnog pritiska koji je veći od 140/90 mmHg mada se pravi prag hipertenzije može smatrati fleksibilnim i ovisi o svakom pojedincu i njegovom ukupnom kardiovaskularnom riziku.

Danas se zna da je arterijska hipertenzija jedan od najvažnijih zdravstvenih problema, ako ne i najvažniji, koji utječe na rano oboljevanje, invaliditet mortalitet u populaciji. Po svojoj učestalosti u populaciji odraslih, pored hiperholesterolemije, pušenja i dijabetesa, arterijska hipertenzija je vodeći faktor rizika za kardiovaskularna i cerebrovaskularna oboljenja. U svijetu se arterijska hipertenzija smatra četvrtim vodećim uzrokom invaliditeta (19). Danas 40% odraslih osoba starijih od 25 godina boluju od arterijske hipertenzije. Godine 2025. taj broj će se povećati takoda će 1,5 milijarda ljudi bolovati od hipertenzije. U 2010. godini u svijetu je umrlo oko 9,5 miliona ljudi od posljedica arterijske hipertenzije. Osim

toga, očekivano trajanje života kod osobe koja boluje od hipertenzije skraćeno je i to kod muškaraca za 5.1 godinu, a kod žena za 4.9 godina. Pored toga, zabrinjavajući su podaci da samo 50% osoba sa arterijskom hipertenzijom prima antihipertenzivnu terapiju, dok se samo kod 34% postižu ciljne vrijednosti pritiska (20).

Tabela 2. Podjela hipertenzije prema vrijednostima krvnog pritiska (mmHg).

Kategorija	Sistolni pritisak	Dijastolni pritisak
Optimalni pritisak	< 120	< 80
Normalni pritisak	120-129	80-84
Visoko normalni pritisak	130-139	85-89
1.stepen hipertenzije (blaga)	140-159	90-99
2.stepen hipertenzije (umjerena)	160-179	100-109
3.stepen hipertenzije (teška)	>180	> 110
Izolirana sistolna hipertenzija	>140	< 90

Stanje kada je krvni pritisak povišen samo u prisustvu ljekara naziva se fenomenom "hipertenzije bijelih mantila". Ovaj oblik vjerovatno obuhvata mali dio populacije hipertoničara.

Evropsko društvo za hipertenziju (ESH) i Evropsko kardiološko društvo (ESC) su objavili nove smjernice za liječenje hipertenzije na kongresu u Milanu 2013 godine(21).

Novosti u novim smjernicama za hipertenziju:

- Važnost kućnog (HBPM) i ambulatornog (ABPM) mjerenja pritiska,
- Redefiniranje ukupnog kardiovaskularnog (KV) rizika i početka farmakološkog liječenja,
- Korekcija ciljnih vrijednosti pritiska,
- Insistiranje na postizanju bolje saradnje i ustrajnosti pacijenta (uloga ljekara porodične medicine).
- Individualizacija terapije.

Hipertenzivnim pacijentima savjetuje se mjerenje arterijskog pritiska i kod kuće, a ne samo ambulantno. Preporuka je smanjiti unos soli za čak pola. Također poželjno je prekinuti pušenje, baviti se fizičkom aktivnošću i smanjiti unos alkohola.

Nova ciljna vrijednost arterijskog pritiska je 140/80 mmHg. Promjena je u tome što je u prethodnim smjernicama ciljna vrijednost pritiska za pacijente s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, kao što su pacijenti s dijabetesom, bila 130/80 mmHg (20).

Za visoko normalan pritisak (130-139/85-89 mmHg) nije potrebno uvođenje terapije a kod uvođenja antihipertenzivne terapije lijek prvog izbora nije strogo propisan već se ostavlja na procjenu ordinirajućeg ljekara. Time se želi postići optimalan izbor za svakog pacijenta individualnim donošenjem odluke o tome koja skupina lijeka će se koristiti kao terapija prvog izbora.

Kombinovana sistolno-dijastolna i izolovana sistolna hipertenzija predstavljaju veliki riziko faktor u razvoju arterijske okluzivne bolesti. Vrijednostima sistolnog pritiska pridaje se veći značaj kao faktoru rizika nego vrijednostima dijastolnog pritiska. Tačnije rečeno u osoba starijih od 50 godina sistolni arterijski pritisak iznad 140 mmHg predstavlja daleko važniji faktor rizika za razvoj stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta od dijastolnog pritiska što je potvrdila i Framingham Heart Study (19).

Liječenje hipertenzije upotrebom antihipertenzivnih lijekova smanjuje kardiovaskularni rizik i ukupni mortalitet. Upotreba lijekova u terapijske svrhe tipa ACE-inhibitora, beta-blokatora, blokatora kalcijevih kanala, antagonista angiotenzina II, koji ne samo što učestvuju adekvatnoj regulaciji povišenog krvnog pritiska već imaju i pleotropne efekte na endotel krvnog suda što ima pozitivan efekat u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja (22).

1.1.2.1.4. Dijabetes melitus

Dijabetes melitus je major, promjenjivi riziko faktor. Dijabetes melitus je metaboličko oboljenje koje karakteriše hiperglikemija nastala zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom dejstvu ili usljed postojanja oba ova poremećaja te je onemogućen ulazak glukoze u stanicu što za posljedicu ima povišene koncentracije glukoze u krvi.

Prema podacima IDF (International Diabetes Federation) broj oboljelih od dijabetesa u svijetu iznosi 387 miliona, i očekuje se povećanje za 205 miliona do 2035. godine. Smatra se da u svjetu svakih 7 sekundi jedna osoba umre zbog dijabetesa. 77% ljudi sa dijabetesom žive u zemljama sa niskim i srednjim prihodima te je u tim zemljama dijabetes predstavlja veliki

javno-zdravstveni problem (23). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) smatra se da će se broj oboljelih od dijabetesa udvostručiti u narednih dvadeset godina zbog nezdrave ishrane, povećanja broja gojaznih osoba, slabije fizičke aktivnosti, starenja populacije i povećane urbanizacije u zemljama u razvoju. Javnozdravstveni problem dijabetesa prvenstveno je definisan komplikacijama i stepenom invaliditeta koji se javlja kod oboljelih kao i materijalni troškovi u zdravstvenom zbrinjavanju ovih bolesnika (24).

Klasifikacija dijabetes melitusa:

- tip 1 (DM1T), (ranije IDDM)
- tip 2 (DM2T), (ranije NIDDM)
- ostali specifični tipovi
- gestacijski dijabetes

Dijabetes melitus tip 1 (DM1T) se dijeli u dvije podgrupe:

- tip 1a ili autoimuni
- tip 1b ili idiopatski

Autoimuni dijabetes tip 1 karakteriše apsolutni deficit inzulina zbog destrukcije β -čelija prouzrokovanim autoimunim procesom. U preko 95% oboljelih od tipa 1 bolest se razvija prije 25 godine, sa jednakom incidencom u oba spola. Početak bolesti je akutan, razvija se u nekoliko dana do 3 do 4 sedmice. Često postoji genetska predispozicija odnosno prisutnost dijabetesa tip 1 u porodici. Većina oboljelih ima imunološki izazvan oblik dijabetesa sa antitijelima na β -čelije i druge autoimune bolesti kao Hashimotov tireoiditis, Addisonovu bolest, pernicioznu anemiju. Idiopatski oblik tip 1b nema znakova autoimuniteta tj nema antitijela dok je klinička manifestacija bolesti slična (25).

Dijabetes melitus tip 2 (u daljem tekstu, DM2T) je progresivna bolest, karakterizirana s dva ključna defekta: inzulinska rezistencija i disfunkcija β -čelija. U kasnijem toku bolesti prisutna su oba poremećaja javlja se metabolički poremećaj sa porastom glukoze u krvi. Na DM2T u opštoj populaciji otpada oko 90% slučajeva. Kod ovih pacijenata izražena je čvrsta povezanost sa gojaznošću, manjkom fizičke aktivnosti i nasljednom formom dijabetesa. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija dovode do oštećenja tolerancije na glukozu i hiperglikemijama zajedno sa oštećenim β -čelijama. Etiologija tip 2 dijabetesa je

multifaktorijska, bazirana na nasljednom faktoru, životnim navikama i vanjskim uticajima (26).

Većina osoba s DM2T dugi niz godina imaju dijabetes, prije postavljanja dijagnoze bolesti. Najčešći simptomi koji se javljaju kod DM2T su pojačano žedanje (polidipsija) i učestalo mokrenje (poliurija). Zbog povišenog nivoa glukoze u krvi česta je dehidriranost, gubitak tjelesne težine, javlja se izražena glad te poremećaj u oštini vida, učestale infekcije, suha i hrapava koža, ispucale i zacrvenjene sluzokože, obložen jezik sa fibrinskim naslagama. U žena je često prvi simptom dijabetesa svrbež vanjskih polnih organa, što je uzrok prisutnosti gljivica u urinu, koji je bogat glukozom što čini dobru hranljivu podlogu (26).

Dijagnostički kriteriji za dijabetes:

- simptomi dijabetesa (polidipsija, poliurija, neobjašnjiv gubitak tjelesne težine),
- glikemija $> 11,1$ mmol/L (vrijednost glikemije bez obzira na prethodni obrok),
- glikemija na tašte $> 7,0$ mmol/L,
- glikemija 2 sata nakon testa opterećenja (OGTT) sa 75 g. glukoze $> 11,1$ mmol/L, ili 2-h postprandijalna glukoza $> 11,1$ mmol/l.

World Health Organisation (WHO) je preporučila da je vrijednost glikemije 2-h poslije testa opterećenja glukozom superiornija u postavljanju dijagnoze dijabetesa od vrijednosti glikemija na tašte. Glikemija natašte je kroz mnoge studije dokazana kao glavni pokazatelj rizika za razvoj dijabetesa (27).

Dijabetes melitus je snažan akcelerator i nezavisan veliki riziko faktor u nastanku stenotično-okluzivne bolesti što dovodi do redukcije protoka na magistralnim arterijskim segmentima potkoljenica i stopala. Ateroskleroza kod dijabetičara je 4 puta češća nego kod nedijabetičara.

Hronične komplikacije dijabetesa, kao što su makrovaskularna i mikrovaskularna dijabetična angiopatija, predstavljaju veliki socio-ekonomski i medicinski problem s obzirom na dugotrajnost njihovog liječenja i brojne interventne procedure i rekonstruktivne zahvate na arterijama donjih ekstremiteta.

Neke studije su pokazale da je glukoza 2 sata nakon OGTT značajan predkazuatelj makrovaskularnih komplikacija, značajno veći nego glukoza natašte. Studija Hoorn je potvrdila da je glukoza 2 sata nakon OGTT važan prediktor kardiovaskularnih dešavanja (28, 29). Studija DECODE je dokazala da je kao prediktor kardiovaskularnih dešavanja vrijednost glukoze 2 sata nakon OGTT značajnija od glukoze natašte. Veliki broj smrtnih ishoda nastao kao posljedica kardiovaskularnih bolesti je primijećen u osoba sa oštećenom tolerancijom na glukozu a normalnom glukozom u plazmi natašte (29).

Prevalencija stenotično-okluzivne bolesti u dijabetičara ovisi o dužini trajanja dijabetesa, godinama života i zastupljenosti promjena na krvnim sudovima kod tip 2 dijabetes melitusa. Vrlo je interesantan rezultat prevalencije arterijske stenotično-okluzivne bolesti kod dijabetičara u zavisnosti od trajanja dijabetesa.

Kod dijabetičara kod kojih 2 godine traje dijabetes, arterijsku stenotično-okluzivnu bolest (AOB) ima 14% pacijenata, nakon 10 godina trajanja bolesti, arterijsku stenotično-okluzivnu bolest ima 15% , a nakon 20 godina ima 45 % dijabetičara (30).

Uključivanjem neinvazivnih dijagnostičkih metoda kao što je Color Doppler utvrđeno je da nakon samo 2 godine trajanja bolesti 87% pacijenata ima neki stadij pogoršanja prethodnog vaskularnog statusa. Rizik ateroskleroze je direktno povezan sa trajanjem bolesti (31).

Hiperglikemija i ateroskleroza su nedvojbeno udružene; postoji povećanje prevalencije ateroskleroze velikih krvnih žila u dijabetičara kao i povećana učestalost hiperglikemija u aterosklerozi (32).

Analiza rezultata u vezi amputacije kod dijabetičara sa arterijskom stenotičnom-okluzivnom bolesti pokazuju da je 15 puta češća amputacija ekstremiteta kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (33).

1.1.2.1.5. Hiperlipoproteinemija

Hiperlipoproteinemija je major, promjenjivi riziko faktor. Hiperlipoproteinemija je poremećaj prijenosa lipida koji nastaju kao posljedica ubrzane sinteze ili usporene razgradnje lipoproteina koji sudjeluju u transportu holesterola i triglicerida u plazmi. Opšte je prihvaćeno

mišljenje da je hiperlipoproteinemija jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika za nastanak ateroskleroze i nastanka perifernih vaskularnih oboljenja. Hiperlipoproteinemije se dijele na: primarne (nasljedne) i sekundarne (udružene sa različitim bolestima ili su posljedica uzimanja lijekova).

Primarne hiperlipoproteinemije nastaju zbog genetskih poremećaja u metabolizmu pojedinih lipoproteinskih čestica, usljed poremećaja u funkciji odgovarajućih receptora, neadekvatnog sadržaja i funkcije apoproteina ili neadekvatnog djelovanja enzima koji učestvuju u metabolizmu lipida ili kombinovanjem više navedenih poremećaja.

Hiperlipoproteinemija tipa I (porodična hiperhilomikronemija) je rijetki nasljedni poremećaj koji postoji pri rođenju, a u kojem tijelo nije u stanju odstraniti kilomikrone iz krvi. Djeca i mlade osobe s hiperlipoproteinemijom tipa I imaju ponavljane napada boli u trbuhu. Imaju povećanu jetru i slezenu i razvijaju ružičasto-žute masne nakupine (eruptivni ksantomi) na koži. Pretrage krvi pokazuju izrazito visoke nivoe triglicerida.

Hiperlipoproteinemija tipa II (porodična hiperholesterolemija) je nasljedni poremećaj koji ima za posljedicu ubrzanu aterosklerozu i ranu smrt, obično zbog infarkta miokarda. Osobe s tipom II hiperlipoproteinemije imaju visok nivo LDL-holesterola. Masne naslage čine nakupine (ksantome) u tetivama i koži. Jedan od šest muškaraca s tim poremećajem ima srčane tegobe u vidu angine pektoris do 40. godine, a dva od tri do 60. godine. Žene s tipom II hiperlipoproteinemije imaju povećanu opasnost, posebno nakon 65 godine.

Hiperlipoproteinemija tipa III, je rijetki nasljedni poremećaj koji dovodi do visokih nivoa VLDL-holesterola i triglicerida. U ljudi s tipom III hiperlipoproteinemije na koži se od rane odrasle dobi pojavljuju masne izrasline; u žena se masne izrasline javljaju 10 do 15 godina kasnije. I kod muškaraca i kod žena do izraslina će doći ranije, ako su prekomjerne težine. Do srednje životne dobi ateroskleroza stenozira arterije i smanjuje krvni protok prema donjim ekstremitetima. Pretrage krvi pokazuju visoke nivoe ukupnog holesterola i triglicerida. Osobe s tipom III hiperlipoproteinemije često imaju blagu šećernu bolest i povišene nivoe mokraćne kiseline u krvi. Cilj liječenja je postizanje i održavanje idealne tjelesne težine i ishrana sa manje holesterola i zasićenih masnih kiselina. Obično su potrebni lijekovi za smanjivanje masti. Nivoi masnoća u krvi mogu se smanjiti na normalu usporavajući razvoj ateroskleroze.

Hiperlipoproteinemija tipa IV, je poremećaj koji često zahvaća nekoliko članova porodice, proizvodi visoke razine triglicerida. Taj poremećaj može povećati rizik razvitka ateroskleroze. Ljudi s hiperlipoproteinemijom tipa IV imaju često prekomjernu tjelesnu težinu i blagu šećernu bolest. Korisno djeluje smanjivanje težine, kontrola šećerne bolesti i izbjegavanje alkohola.

Hiperlipoproteinemija tipa V, je rijedak poremećaj pri kojem se u dovoljnoj mjeri ne razgrađuje i ne izlučuje višak triglicerida. Kada je naslijeđen, obično se javi u ranoj odrasloj dobi. Osobe s hiperlipoproteinemijom tipa V mogu imati veliki broj masnih izraslina (ksantoma) u koži, povećanu slezenu i jetru, te bol u trbuhu. Česta je blaga šećerna bolest i visoki nivoi mokraćne kiseline. Mnogi osobe imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Najveća komplikacija je pankreatitis koji često izaziva konzumiranje masti i može dovesti do ozbiljnih posljedica. Liječenje se sastoji od izbjegavanja masti u prehrani, smanjivanja tjelesne težine i kontrolisanom uzimanju alkohola.

Sekundarne hiperlipoproteinemije uzrokovane su različitim mehanizmima, na osnovu kojih se dijele na hiperlipoproteinemije uzrokovane egzogenim ili endogenim faktorima. Od primarnih hiperlipoproteinemija razlikuju se po tome što su većinom reverzibilne ukoliko je izvodljivo uspješno liječenje osnovne bolesti. U odnosu na bolesti krvnih sudova sekundarne hiperlipoproteinemije su isto tako važan faktor rizika. Endogeno uzrokovane hiperlipoproteinemije nastaju u toku različitih oboljenja i metaboličkih poremećaja, dok su egzogeni činioci najčešće neadekvatna ishrana bogata mastima životinjskog porijekla, koncentrovanim ugljenim hidratima, alkohol, kao i primjena nekih medikamenata.

Učestalost hiperlipoproteinemija je teško procjeniti, ali na osnovu brojnih istraživanja smatra se da ona postoji kod 25 do 33% odraslog stanovništva u ekonomski razvijenim zemljama. Prema podacima Nacionalnog Instituta za srce (NHI) u SAD-u oko 36% odraslih i oko 10% djece starosti između 9 i 12 godina imaju povišene vrijednosti holesterola. U razvijenim zemljama ateroskleroza i njene komplikacije dovode do 50% svih smrtnih ishoda i 1/3 smrti kod ljudi između 35 i 65 godine života (34).

U kliničkoj praksi se primarne i sekundarne hiperlipoproteinemije najčešće klasificiraju prema podjeli koju je dao Friedricksonu a koju je usvojio i ekspertni tim Svjetske Zdravstvene Organizacije (WHO) .

Podjela po Fredricksonu je korisna isključivo za osnovnu orijentaciju, jer pruža uvid samo u fenotipske podjele, jer različiti poremećaji mogu uzrokovati isti tip hiperlipoproteinemije. Povišen nivo ukupnog holesterola i LDL-holesterola može se modificirati promjenama načina života i lijekovima. Čvrsti i uvjerljivi dokazi pokazuju da je smanjenje ukupnog holesterola i LDL-holesterola može spriječiti nastanak, razvoj i progresiju kardiovaskularne bolesti. Redukcija LDL-holesterola stoga predstavlja primarni cilj terapije (35).

U skrining programu, holesterol se koristi za procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika putem riziko tablica. Za adekvatnu analizu rizika, treba imati na umu da procjena ukupnog rizika ne uključuje bolesnika s familijarnom hiperlipidemijom ili one s ukupnim holesterolom ≥ 8.0 mmol/L. Ovi pacijenti su uvijek u visokom riziku i treba da dobiju posebnu pažnju (35).

Tretman hiperlipidemije je prvenstveno na osnovu rezultata iz kliničkih ispitivanja. U gotovo svim kliničkim ispitivanjima sniženje nivoa LDL-holesterola značajno reducira morbiditet i mortalitet od kardiovaskularne bolesti. Stoga, LDL-holesterol ostaje primarni cilj terapije u primarnoj ali i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti. Najnovija Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC), meta-analiza 27 studija koje uključuju 170.000 pacijenata potvrdila je da smanjenje nivoa LDL-holesterola smanjuje ukupni kardiovaskularni rizik (36).

Svako smanjenje za 1,0 mmol/L LDL-holesterola je povezan sa odgovarajućim smanjenjem za 22% mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih bolesti. Iz dostupnih podataka, apsolutno smanjenje LDL-holesterola na nivo od 1,8 mmol/L, ili relativno smanjenje LDL za 50%, pruža najveći benefit u smislu redukcije kardiovaskularnih bolesti. U većine pacijenata, ovo je ostvarivo statinima u monoterapiji. Stoga, za pacijente s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom, ciljni tretman za LDL-holesterol je 1,8 mmol/L, ili smanjenje od LDL-holesterol $\geq 50\%$. Ciljne vrijednosti nivoa LDL-holesterola za pacijente sa visokim rizikom su 2,5 mmol/L što je potvrđeno u cijelom nizu kliničkih studija (35,36).

Specifični cilj za HDL-holesterol (high-density lipoprotein-cholesterol) bi trebao biti $> 1,2$ mmol/L. Povećanje nivoa HDL-holesterola ima protektivni efekat i može dovesti do regresije ateroskleroze, dok je nizak nivo HDL-holesterola povezan sa većim mortalitetom od kardiovaskularnih komplikacija, čak i kada je nivo LDL-holesterola niži od 1,8 mmol/L (35).

Prema rezultatima Framingham Heart Study, muškarci sa ukupnim holesterolom većim od 8 mmol/l a žene sa većim od 6 mmol/l imaju 3-5 puta veći rizik da obole od ishemijske bolesti srca tokom sljedećih 5 godina života (37).

Framingham Heart Study i Procain Study su pokazale da smanjenje HDL-holesterola povećava rizik od ishemijske bolesti srca čak i kada ukupni holesterol nije bitno povišen. Prediktivni značaj ima još više odnos ukupnog holesterola prema HDL-holesterolu, poželjno je da ovaj odnos bude oko 4,3 ili niži tj. da je najmanje 25% holesterola u plazmi u HDL frakciji (37,38).

Prema PROCAM Study kao najozbiljniji faktor rizika se izdvaja nivo LDL-holesterola preko 5 mmol/L (38). Na osnovu nalaza u PROCAM Study incidencija ishemijske bolesti srca raste ako je odnos ukupni holesterol/HDL-holesterol veći od 5, ili odnos LDL-holesterol/HDL holesterol veći od 4. Ova studija je pokazala i da povišen nivo triglicerida takođe povećava incidenciju infarkta miokarda, i kod normalnih nivoa HDL-holesterola (38).

Na osnovu ovakvih studija je donijet zaključak da je u procjeni ukupnog individualnog rizika važan nivo ukupnog holesterola ali je kao cilj terapije lipidskih abnormalnosti uzeta vrijednost LDL-holesterola (39).

1.1.2.1.6. Pušenje

Pušenje je major, promjenivi riziko faktor. Sredinom 20. vijeka započinju istraživanja radi utvrđivanja uticaja pušenja na zdravlje. Godine 1952. engleski ljekari R. Doll i AB. Hill dokazali su na grupi od 40.000 pacijenata uzročnu povezanost između pušenja i karcinoma bronha i pluća, te infarkta miokarda i hronične opstruktivne plućne bolesti. Godine 1964. objavljen je izvještaj američke zdravstvene službe (Surgeon General's Report on Smoking and Health) u kojem je pušenje definitivno proglašeno rizičnim faktorom i uzrokom niza bolesti koje znatno smanjuju kvalitetu života i dovode do prerane smrti (40).

Smatra se da duhanski dim ima oko 4.000 različitih hemijskih sastojaka a najpoznatiji od njih nikotin koji stvara ovisnost. S jednom popušenom cigaretom resorbira se 1,5-2,5 mg nikotina, koji se u organizmu relativno brzo razgrađuje, pa pušač tokom dana može konzumirati veće količine nikotina bez znakova trovanja. Nikotin neposredno u malim dozama podstiče, a u velikim inhibira nervne impulse. Odgovori na nikotin su primjećeni kod zdravih pušača a

uključuju povišene vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, ubranu srčanu frekvencu, povećanu potrošnju kisika u miokardu i perifernu vazokonstrikciju. Pored ovih svojstava dokazano je da nikotin povećava serumsku koncentraciju glukoze, kortizola, slobodnih masnih kiselina, vazopresina i endorfina (41).

Pušenje kao riziko faktor hemijski oštećuje endotel krvnog suda i time započinje proces ateroskleroze ali se sa sigurnošću ne zna koja komponenta duhanskog dima je zato odgovorna (40,41).

Aterogeno djelovanje pušenja je preko hipoksije i promjena na zidu arterija. Povećava se viskozitet krvi zbog povišenih vrijednosti fibrinogena što potiče agregaciju trombocita i stvaranje tromba što sve pridonosi aterogenezi. Smatra se da reducira protok preko vazospazma i aktivira faktore koagulacije (hiperkoagulabilnost) i smanjuje elastičnost eritrocita.

Jedan od štetnih sastojaka duhanskog dima jest i ugljikov monoksid (CO) koji se 200 puta brže veže uz hemoglobin nego kisik. Ugljikov monoksid ima ozbiljne učinke smanjuje te smanjuje količinu dostupnog oksihemoglobina i pomiče disocijacijsku krivulju kisik-hemoglobina u lijevo. Nivo karboksihemoglobina u pušača iznosi od 2% do 15% a nivo u nepušača iznosi oko 1%. Ugljikov monoksid povećava propusnost krvnih žila za kolesterol i pospješuje stvaranje ateroma (40,41).

Framingham Heart Study utvrdila je da je pušenje cigareta vrlo snažan riziko faktor za moždani udar. Zaključilo se da postoji definitivna veza između pušenja i ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, i to osobito u mlađoj životnoj dobi (42).

Broderick M et al. na meta analizi 32 studije pokazali su da je rizik za ishemijski moždani udar gotovo dvostruko veći u pušača (RR 1,9), a za subarahnoidnu hemoragiju gotovo trostruko veći (RR 2,9) u odnosu na nepušače. Ova studija je dokazala da su pušenje, dijabetes, i arterijska hipertenzija najznačajniji uzročnici kardiovaskularnih oboljenja bez obzira na pol (42).

Japanski autori, Sotoda Y et al, dokazali su da lezija kod periferne arterijske bolesti u donjim ekstremiteta ima tendenciju da bude više proksimalna u pušača nego u nepušača kao što je

više distalno kod pacijenata s dijabetesom nego u nedijabetičnih pacijenata. Na sistematskim pregledima, omjer periferne arterijske bolesti pušača u odnosu na nepušača je u rasponu od 1,7-7,4. Prethodne epidemiološke studije ukazuju na veću povezanost pušenja s perifernom arterijskom bolešću nego sa koronarnim bolestima. Azotni-oksidi (NO) je važna molekula suzbijanje progresije ateroskleroze, ali ova funkcija je ugrožena pušenjem. Pušenje smanjuje biološku aktivnost azotnog-oksida (NO) i nivoa azotno-oksidne sintaze. Osim toga, pušenja dovodi do negativnog uticaja i drugih faktora rizika za aterosklerozu, kao što je smanjenje nivoa HDL-holesterola i plazminogena tkiva, te povećanja nivoa triglicerida, LDL-holesterol, fibrinogena i von Willebrandovog faktora. Stoga, pušenje povećava krvnu koagulabilnost i pogoršava lipidni profil u krvi, čime nastaje trombogenetska sklonost i dislipidemija. Pušenje također povećava proizvodnju aterogenog oksidiranog LDL-a u krvi i smanjuje antiaterogenu proizvodnju prostaciklina u vaskularnom endotelu (43).

Chow K et al. izvršili su kohortnu studiju na 17,774 muškaraca 30 do 85 godina starosti. Oni koji su pušili cigare (n=1546) i oni koji nisu (n=16,228) su praćeni od 1971. do kraja 1995. godine za prvu hospitalizaciju ili smrt od glavnih kardiovaskularnih bolesti ili HOPB (hroničnu opstruktivnu plućnu bolest). U multivarijantnoj analizi, pušači su u usporedbi s nepušačima bili su pod većim rizikom za koronarne bolesti srca (1.27 relativni rizik; 95% interval pouzdanosti, 1.12 do 1.45), HOPB (relativni rizik, 1,45; interval pouzdanosti 95 posto, 1,10 do 1,91), te je ova studija dokazala da pušenje nezavisno od drugih faktora rizika, može povećati rizik od koronarne bolesti srca, HOPB (44).

Pušenje takozvanih «light» cigareta ne smanjuje rizik od arterijske okluzivne bolesti u odnosu na one koji puše standardne cigarete. Pušenje lakih cigareta nije alternativa prestanku pušenja (45).

Proces prestanka pušenja je težak i dug put, koji obično počinje savjetom ljekaraali i saznanjem pacijenta da se nalazi u situaciji da sam odabere dalji tok svoje bolesti i djelimične žrtve u životnom stilu ali u isto vrijeme poboljšanje svog zdravstvenog stanja ili ostajanja kod svojih navika ali sa izgledom dalje progresije svoje bolesti. Savjet ljekara mora ukazati pacijentu da prestanak pušenja mora biti kompletan, da ne vrijede pokušaji parcijalnog smanjenja cigareta ili njihove jačine (upotreba *light* cigareta) (45).

Pregled cijelog niza najvećih ispitivanja u SAD i Kanadi, daje podatak da jednu godinu nakon savjeta o prestanku pušenja postoji 3–13% uspješan odgovor kod pacijenata, a nakon intenzivnih i upornih zahtjeva za prestankom pušenja, pozitivan odgovor je 19-38 % (46).

1.1.2.1.7. Gojaznost

Gojaznost je major, promjenjivi riziko faktor. Gojaznost je hronična bolest koja se definira kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva zbog povećanja broja masnih stanica ili zbog povećanja njihovog volumena. Gojazna osoba ima više kilograma od svoje idealne tjelesne težine, a taj višak je uglavnom mast (85%), a malim dijelom voda i mišići. Umjereni gojaznost je idealna tjelesna težina povećana za 15%. Izrazita gojaznost je idealna težina povećana za 25%, dok je maligna (ekstremna) kada je idealna tjelesna težina povećana preko 60%. Žene su češće gojazne, a gojaznost kod žena najizraženija je poslije dvadesete godine kao i poslije menopauze. Muškarci su najčešće gojazni od 25 do 40 godine (47).

Gojaznost nastaje kada je kalorijski unos veći od energetske potrebe u dužem vremenskom periodu bez adekvatnog utroška energije. Tada se višak kalorija skladišti u organizmu u vidu energetske rezerve (glikogen, masti) i troši u slučaju povećanih potreba organizma ili ako organizam gladuje. Jasno je, dakle, da do gojaznosti neće doći ako postoji ravnoteža između unosa hrane i energetske potrošnje (47).

Uzroci gojaznosti su:

- a) prekomjerno unošenje hrane,
- b) loše prehrambene navike,
- c) neuravnotežena ishrana,
- d) smanjena fizička aktivnost,
- e) genetska predispozicija,
- f) poremećaji u metabolizmu.

Danas se smatra da gojaznost nastaje kao posljedica dejstva više raznih faktora: genetske predispozicije, psiholoških, kulturoloških, socijalnih, metaboličkih i fizioloških, odnosno daje gojaznost multikauzalno oboljenje koje nastaje kao posljedica interakcije genotipa (nasljednih genskih odlika individue) i faktora spoljne sredine (48).

U nastanku gojaznosti nasljeđe se navodi kao jedan od najvažnijih faktora. Po nekim autorima smatra se da ono čini 90 % uzroka gojaznosti, mada nedavne studije navode niže podatke, 30-40 %. U pojedinim porodicama gojaznost se češće javlja što ukazuje da genetski faktor ima uticaja. Međutim, članovi porodice dijele ne samo gene već i životni stil i navike u ishrani, a odvajanje ovih uticaja od genetskih je teško. Brojne studije blizanaca nam takođe potvrđuju činjenicu da nasljeđe ima velikog uticaja (49).

Bazalni metabolizam (osnovne energetske potrebe za održavanje života) smanjuje se poslije 25 godine, jer prestaje rast i smanjuje se dejstvo hormona koji utiču na izgradnju tijela, a povećavaju se katabolički procesi za koje nije potrebna dodatna energija. Tako da životno doba ima uticaja na pojavu gojaznosti. Fizička aktivnost je važan faktor koji utiče na potrošnju energije (47,48).Iako je ukupna količina masnog tkiva u tijelu značajan parametar za procjenu zdravstvenog rizika, raspored (distribucija) masnog tkiva je, isto tako, značajan nezavisan parametar.

Razlikujemo dva tipa rasporeda (distribucije) masti:

- “Apple shape”- jabuka-abdominalni tip gojaznosti (gornja distribucija). Adipozno tkivo je koncentrisano oko trbuha i u gornjim partijama tijela. Ovaj vid gojaznosti javlja se kod muškaraca i žena poslije menopauze jer se smanjuje estrogen, a povećava testosteron. To, međutim, nije uvek pravilo. Ovaj tip gojaznosti nosi povećan rizik za hipertenziju, dijabetes tip 2, srčana oboljenja i izvjesne forme karcinoma.
- “Pear shape”- kruška-ginoidni tip gojaznosti (donja distribucija) Adipozno tkivo se koncentriše oko bokova, kukova i butina. Češći je kod gojaznih žena.

Debljina centralnog tipa ili abdominalna pretilost, sa akumulacijom visceralnog masnog tkiva intraabdominalno, u odnosu na subkutano smješteno masno tkivo u tzv. ginoidnom obliku gojaznosti, obilježena je transformacijom adipocita (49). Naime, masno tkivo, osim što sudjeluje u metabolizmu i kaptiranju masnoća, hormonalno je aktivno te sintetizira brojne adipokine. Pritom veliki adipociti kakve nalazimo samo u zdrave osobe, luče antiaterogene adipokine (npr. adiponektin) i sudjeluju u homeostazi energije. Nasuprot tome, transformirani mali adipociti luče citokine i upalne markere (IL-1, IL-6, TNF- α , hsCRP) s proaterogenim djelovanjem (50). Pritom mijenjaju metabolizam NEFA (non-esterified fatty acids) i glukoze

stvarajući hiperlipolitičko stanje masnog tkiva, rezistentno na antilipolitički efekt inzulina (51).

Za visceralno masno tkivo karakteristična je inzulinska rezistencija koja uzrokuje povećanu lipolizu i priljev nastalih NEFA u jetru, zbog čega se remeti metabolizam jetre s posljedično povećanom glukoneogenezom. U jetri je inzulinska rezistencija u metabolizmu lipida udružena sa smanjenom degradacijom apolipoproteina B i povećanom sintezom triacilglicerolom bogatih lipoproteina izrazito aterogenih frakcija (51).

Visceralna pretilost je stanje predijabetesa obilježeno kompenzatorno povećanom inzulinskom sekrecijom u prvoj fazi bolesti kojom se nastoji prevladati smanjena inzulinska osjetljivost perifernih tkiva i poboljšati periferna utilizacija glukoze i slobodnih masnih kiselina. Takvo disfunkcionalno masno tkivo nema sposobnost adekvatnog pohranjivanja suviška energije (52, 53). Visceralni adipociti luče različite faktore i upalne citokine tzv. adipokine koji imaju važnu ulogu u patogenezi inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma (53).

Metabolički sindrom predstavlja kombinaciju visceralne pretilosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i poremećaja metabolizma glukoze. Upravo koncept inzulinske rezistencije predstavlja okvir za razumijevanje združenosti visceralne pretilosti s drugim glavnim faktorima kardiovaskularnoga rizika (54).

Nekoliko je metoda kojima se može odrediti postotak tjelesne masti, ali u kliničkoj praksi najčešće se koriste metode određivanja indeksa tjelesne mase, BMI (Body Mass Index), te mjerenje obima struka i debljine kožnog nabora (47).

BMI predstavlja omjer tjelesne mase (TM) u kilogramima i kvadrata tjelesne visine (TV) u metrima. $BMI = TM(kg) / TV(m^2)$.

Tumačenje se vrši kategorizacijom uhranjenosti, a prema BMI vrijednostima:

- pothranjenost: <18,5
- normalna uhranjenost: 18,5-24,9
- prekomerna uhranjenost: 25,0-29,9

- gojaznost I stepena:30,0-34,9
- gojaznost II stepena:35,0-39,9
- gojaznost III stepena:>= 40,0

Sa povećanjem BMI raste rizik za kardiovaskularne bolesti, povećava se kako BMI raste, postaje gotovo eksponencijalan od 27 kg/ m² prema gore (47,48).

Različita distribucija masnog tkiva u organizmu ne predstavlja samo estetsku karakteristiku, već je u visokoj korelaciji sa određenim bolestima i patološkim stanjima, tako da distribucija masnog tkiva predstavlja čak bolji pokazatelj zdravstvenog rizika u odnosu na BMI. Za takve procjene veoma je korisno izračunavati WHR indeks (Waist–Hip-Ratio) odnos struk/kukovi.

Posebno značajan faktor rizika predstavlja centralni (abdominalni) tip gojaznosti, koja se definiše kao obim struka veći od 80 cm u žena i 94 cm u muškaraca. Osobe muškog spola koje imaju obim struka preko 94 cm imaju povećan rizik, a preko 102 cm imaju jako povećan rizik za razvoj komorbiditeta, prije svega onih na kardiovaskularnom sistemu. Ženska populacija koja ima obim struka preko 80 cm ima povećan rizik, a preko 88 cm ima jako povećan rizik za razvoj komplikacija (48, 54).

Prema preporuci IDF (International Diabetes Federation) postojanje povećanog obima struka uz dva od četiri dodatna abnormalna kriterija, dovoljno je za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. Arterijska hipertenzija, dislipidemija, poremećaj intolerancije glukoze ili dijabetes melitus tip 2, inzulinska rezistencija i abdominalni tip gojaznosti karakteriše metabolički sindrom ili po najnovijoj literaturi - kardiometaboličku bolest (54, 55). Preveniranje nakupljanja centralnog masnog tkiva i otklanjanje gubitkom tjelesne težine je značajno u korist preveniranja kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa (56).

1.1.2.1.8. Fibrinogen

Fibrinogen je protein koji ima ključnu ulogu u procesu zaustavljanja krvarenja (hemostaza). U formiranju ugruška fibrinogen sudjeluje na način da se povezuje s trombocitima koje imaju ključnu ulogu u procesu zaustavljanja krvarenja. Osim toga, fibrinogen je kao i C-reaktivni protein indikator akutne upale u organizmu. Povišene vrijednosti fibrinogena povećavaju rizik interakcije fibrinogena i trombocita te na taj način formiranje krvnog ugruška koji može dovesti do okluzije krvnog suda (57). Studije su

pokazale da je koncentracija fibrinogena u plazmi povezana sa kardiovaskularnim bolestima. Tako da fibrinogen može biti uzročni faktor i prediktor rizika u zdravih osoba, ali i onih s kardiovaskularnim bolestima. Opservacijske studije pokazuju da je povećanje od 1 g/L plazma fibrinogena povezano s dva puta većim kardiovaskularnim rizikom (59).

Mjesto fibrinogena u razvoju ateroskleroze i arterijske tromboze je vjerovatno značajno, posebno u procesu nastanka i rasta ateroplaka, gdje moduliše hemoreološke osobine krvi, a čini i osnovu koaguluma tokom procesa tromboze. Koncentracija fibrinogena u krvi je dobar nezavisan prognostički parametar za razvoj akutnog kardiovaskularnog incidenta, kako kod zdravih odraslih osoba, tako i kod koronarnih bolesnika. Nivo fibrinogena u krvi je djelimično genetski determinisan, ali i brojni faktori spoljašnje sredine utiču na njegov nivo. Vrlo je bitan odnos između fibrinogena i nekih drugih važnih faktora rizika. Fibrinogen i holesterol imaju vjerovatno sinergistički učinak na razvoj aterotromboze pa prema tome i akutnog koronarnog sindroma. Moguće je da je fibrinogen jedna od najznačajnijih spona između pušenja i koronarne bolesti. Veoma je mali broj lijekova koji se mogu dugoročno primjenjivati i smanjiti nivo fibrinogena u krvi, tako da za sada ne postoje kliničke studije o vrijednostima ovakve terapije u liječenju i prevenciji akutnih kardiovaskularnih incidenata (59,60,61).

Fibrinogen posreduje u nastanku ateroskleroze povećavajući viskozitet plazme, agregaciju trombocita, uzrokuje proliferaciju glatkih mišića zida krvnog suda. Nivo fibrinogena je u vezi sa ostalim faktorima rizika (šećerna bolest, gojaznost, pušenje, hipertenzija) i povećava se kod inflamacijskih stanja (59).

Povećani fibrinogen u epidemiološkim studijama pokazala se kao nezavisan riziko-faktor i prediktor kardiovaskularnih oboljenja. Pušenje, fizička neaktivnost, povećani trigliceridi su u vezi sa povećanjem fibrinogena na što ima uticaj i genetski faktor (60). Povećana sklonost agregaciji trombocita također povećava rizik od kardiovaskularnih incidenata. Aspirin se pokazao kao korisno sredstvo u prevenciji kod ovakvih slučajeva. Shodno tome smanjenjem nivoa fibrinogena u krvi smanjuje se rizik koronarne bolesti (61).

1.1.3. Procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u svim razvijenim i nerazvijenim zemljama svijeta, veliki su javnozdravstveni problem i važno ekonomsko opterećenje za sve

zdravstvene sisteme. Zauzimaju prvo mjesto među uzročnicima mortaliteta, a posebno se ističe koronarna bolest. Prema istraživanjima koja su rađena tokom posljednje dekade, smatra se da će broj oboljelih od kardiovaskularnih bolesti i dalje rasti, uglavnom na račun porasta gojaznosti i broja oboljelih od dijabetes melitusa. Stopa kardiovaskularnog mortaliteta u razvijenim zemljama ima tendencu opadanja, međutim izrazito je povećana u zemljama u trnzciji i nerazvijenim zemljaama. Isto tako, kardiovaskularne bolesti su najveći uzročnik morbiditeta, kao i invaliditeta u svijetu, ali i razlog enormnog porasta troškova zdravstvene zaštite (62). Imajući ovo u vidu, mjerama primarne i sekundarne prevencije za sprečavanje kardiovaskularnih bolesti pridaje se naročiti značaj. U prevenciji kardiovaskularnih bolesti istovremeno se obraća pažnja na prisustvo svih faktora rizika, jer oni međusobno potenciraju djelovanje i znatno povećavaju rizik za pojavu fatalnog kardiovaskularnog događaja. Rezultati EUROASPIRE III i IV studije ukazuju da stanovništvo može radije izabrati da uzima tablete, nego da promijeni stil života (63).

Zato se insistira na određivanju ukupnog rizika za pojavu fatalnog kardiovaskularnog događaja i promjeni stila života, jer multipli faktori rizika obično doprinose pojavi ateroskleroze koja uzrokuje kardiovaskularne bolesti. Planski pristup prevenciji kardiovaskularnih bolesti olakšan je činjenicom da je naše znanje o efektima prevencije znatno poraslo u zadnjih 10–15 godina, kao i naše znanje o načinu primjene preventivnih mjera. Izuzetno je važno utvrditi nivo rizika od razvoja aterosklerotske bolesti, odnosno nivo rizika od daljih komplikacija klinički prisutne kardiovaskularne bolesti. Cijeli niz rasprava i stavova polemišu o određivanju procenta rizika za svakog pacijenta pojedinačno što je ustvari osnovni problem incidence kardiovaskularnih oboljenja (63).

Zato je procjena ukupnog ili globalnog rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja neophodna. Do sada je vršena procjena rizika za nastanak bilo kog kardiovaskularnog događaja (i morbiditeta i mortaliteta) za period od 10 godina. Takve procjene nisu uvijek bile dovoljno precizne. Za razliku od moribiditeta čije definicije mogu da variraju, definicija mortaliteta je jasna (64).

Važno je naglasiti da kombinacija više faktora rizika ne sumira se, već umnožava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti (65). Procjena visine kardiovaskularnog rizika izvodi se pomoću posebnih tablica koje su prilagođene svakodnevnoj upotrebi - kako za doktore porodične medicine, tako i za ljekare specijaliste (66).

U tablice određivanja rizika ulaze vrijednosti kao što su: dob, pol, rasa, pušenje, dijabetes, arterijski pritisak, ukupni kolesterol i HDL-kolesterol. Nekoliko je poznatih tablica koje se primjenjuju za analizu tih podataka i izračun kardiovaskularnog rizika (67).

Prema vremenu nastanka prva je Framinghamska tablica koja se temelji na procjeni 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularnih bolesti. Za ovo su korišteni matematski modeli, odnosno matematski algoritmi za predviđanje ili predikciju rizika. Tako na primjer Framinghamski model za predikciju prvog kardiovaskularnog događanja podrazumjeva slijedeće nezavisne kliničke varijable (faktore); godine, spol, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, pušenje, sistolni RR, hipertrofiju lijeve komore, dijabetes melitus.

Munster Heart Study (PROCAM) promovisala je svoj algoritam za predikciju prvog kardiovaskularnog događanja i uzela je u obzir devet nezavisnih riziko faktora; godine, pušenje, prisustvo angine pektoris, prisustvo infarkta miokarda u porodici, sistolni krvni pritisak, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceride, prisustvo dijabetesa.

Potom je nastala SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) tablica, značajna u procjeni 10-godišnjeg rizika od smrtnosti kardiovaskularnih bolesti. Ovaj sistem je izveden iz velike baze podataka na osnovu rezultata velikih evropskih prospektivnih studija (68).

1.1.3.1. Procjena pojedinačnog rizika

U procjeni pojedinačnog rizika važno je uzeti u obzir i ostale faktore koji interakcijom akceliraju svaki pojedinačni riziko faktor. Pošto je kardiovaskularna bolest u osnovi multifaktorijalna jasno je da grupe riziko faktora imaju multiplikativni efekat. Prije se u praksi često korištene smjernice za redukciju ili eliminaciju jednog riziko faktora a manje naglašavana ukupna kombinacija riziko faktora. Zbog toga bi cilj trebao biti da se smanji ukupni rizik i to djelujući na više faktora rizika, odnosno kod svakog pojedinačnog pacijenta, djelujući na sve njegove/njene riziko faktore (69).

S druge strane, pacijenti sa klinički manifestnom koronarnom ili vaskularnom bolesti, dijabetesom tip 2, ili dijabetesom tipa 1, imaju automatski visoki nivo rizika od rekurentnog kardiovaskularnog događaja, odnosno daljih komplikacija. Kod ovih pacijenata trebamo djelovati intenzivnim tretmanom i redukcijom riziko faktora.

Za sve ostale osobe, SCORE tablice rizika se mogu koristiti za procjenu ukupnog rizika. Ovo je naročito važno jer mnoge osobe imaju umjereno povišen nivo nekoliko faktora rizika, koji u kombinaciji mogu za rezultat imati visok nivo ukupnog kardiovaskularnog rizika (19,62).

Asimptomatičan muškarac u dobi od 50 godina sa višestrukim umjerenim povećanjem riziko faktora ima dva puta veći rizik od asimptomatičnog muškarca iste dobi koji ima umjereno prisutan samo jedan riziko faktor (69).

U idealnom slučaju se takve tablice prave na osnovu rezultata velikih (populacijskih kohortnih) studija, tako da rezultati odražavaju specifičnosti zemlje, njene populacije, standarda života, standarda rada, ukupnog životnog stila i životnih navika, itd.

Upravo iz ovih razloga preporučuje se u SCORE sistemu tablica rizika, modifikacija tabele 10-godišnjeg koronarnog rizika za svaku zemlju posebno. Tabele niskog rizika koriste se u Belgiji, Francuskoj, Grčkoj, Italiji, Luksemburgu, Španiji, Švajcarskoj i Portugalu. Tabele visokog rizika u ostalim evropskim zemljama, posebno u istočno evropskim zemljama, u Bosni i Hercegovini, Hrvatskoj, Srbiji, Crnoj Gori, Makedoniji, itd. (62)

1.1.3.2. Određivanje nivoa rizika

U cilju sprovođenja mjera efikasne prevencije potrebno je izvršiti stratifikaciju nivoa rizika, što je olakšano izradom i primjenom tabele skora rizika. Dva najbolje podacima dokazana (EBM – evidence based medicine) skora rizika su Framinghamski (Framingham Score Risk) i evropski skor risk (SCORE).

1.1.3.2.1. Framingham procjena rizika

Za procjenu desetogodišnjeg rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja Framinghamski bodovni sistem uključuje sljedeće parametre: starost, pol, pušački status, vrijednosti ukupnog holesterola i HDL-holesterola i visinu sistolnog krvnog pritiska. Prema preporukama Framingham Heart Study nizak nivo rizika odgovara skor manjem od 10%, umjeren, vrijednostima između 10 i 20%, a visok, vrijednostima skora preko 20%. (66,67,69)

Danas je prisutna težnja ka formiranju uniformnih bodovnih sistema na osnovu kojih je moguće predvidjeti i preduprijeti razvoj izvjesnih oboljenja. Framingamski bodovni sistem, omogućuje procjenu vjerovatnoće razvoja nekog od kardiovaskularnih oboljenja u toku narednih deset godina. Dobiveni rezultati se ne mogu posmatrati kao apsolutni pokazatelji rizika, ali mogu poslužiti za bazičnu orijentaciju i time naše djelovanje usmjeriti u odgovarajućem pravcu. Jednostavnost njegove primjene razlog je za primjenu u svakoj ordinaciji opšte prakse. Pokazano je da visina rizika procjenjena po Framingamskom bodovnom sistemu stoji u pozitivnoj korelaciji sa veličinom plaka koronarnih krvnih sudova. Sa druge strane, ovaj bodovni sistem ima i izvjesne nedostatke, kao što su nepotpuna uključenost svih faktora rizika i nemogućnost primjene u svim populacijama (66,69,70).

Dok Framinghamska pravila razumno predviđaju apsolutni rizik u visokorizičnoj populaciji, smatra se da mogu precijeniti apsolutni rizik u nisko i srednje rizičnim evropskim populacijama (69,70).

1.1.3.2.2. SCORE procjena rizika

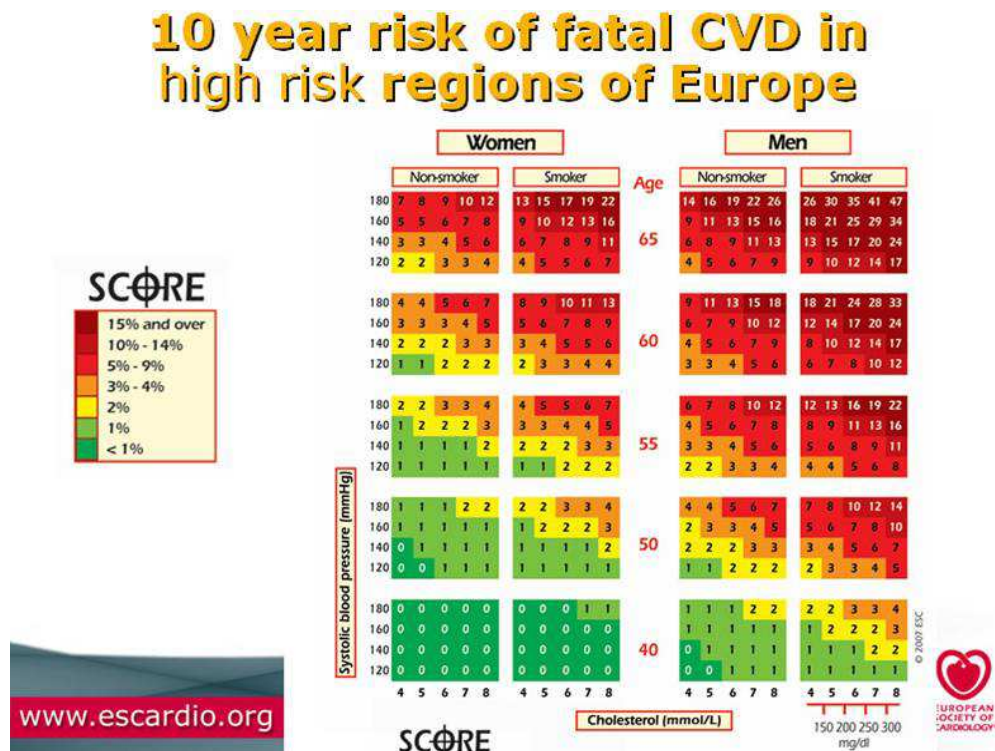
U Evropi se primjenjuje SCORE sistem (Systematic Coronary Risk Evaluation), za procjenu rizika, koji je započet 1994. godine, na 250.000 ispitanika. Danas se kardiovaskularni rizik u evropskim zemljama, ali i u određenom broju zemalja Afrike i Azije, najčešće procjenjuje pomoću SCORE tablice, koja je primjenjiva za populaciju od 40 do 65 godina. Važnost se procjene temelji na izračunavanju ukupnog fatalnog kardiovaskularnog rizika (procjena 10-godišnjeg rizika smrtnosti od fatalnog kardiovaskularnog događaja) kod osoba s više faktora rizika, koje pojedinačno gledano, nisu naizgled značajno povećani, ali kombinacija istih rezultira neočekivano visokim ukupnim rizikom. Iako se na bazi SCORE tablica procjenjuje ukupan rizik, važna je pojedinačna terapijska intervencija na svaki riziko faktor zasebno (71).

Dosadašnje su smjernice za određivanje ukupnog KV rizika prema SCORE tablici uzimale u obzir sljedeće parametre: dob, pol, pušački status, sistolni pritisak i ukupni holesterol. Od 2011. godine, nove smjernice uključuju i tablice sa vrijednostima HDL-holesterola, kao dodatnog faktora u procjeni kardiovaskularnog rizika. Poznato je da kardiovaskularni rizik raste što je vrijednost HDL-holesterola manja. Urađene su posebne kolone za pušače i za nepušače, kao i posebno kolone za žene i za muškarace. Nisu dati uopšte bodovi za postojanje gojaznosti i dijabetesa (62,70).

Na osnovu rezultata rizik se dijeli na:

- nizak kardiovaskularni rizik - SCORE < 1%, upućuje da je rizik nastanka fatalnog kardiovaskularnog događaja manji od 1% u 10-godišnjem razdoblju,
- umjeren kardiovaskularni rizik - SCORE 1-5%, upućuje da je rizik nastanka fatalnog kardiovaskularnog događaja manji od 5% u 10-godišnjem razdoblju,
- visok kardiovaskularni rizik - SCORE 5-10%, upućuje da je rizik nastanka fatalnog kardiovaskularnog događaja iznosi 5-10 % u 10-godišnjem razdoblju,
- vrlo visok kardiovaskularni rizik - SCORE > 10%, upućuje da je rizik nastanka fatalnog kardiovaskularnog događaja veći od 10 % u 10-godišnjem razdoblju (Tabela 3.)

Tabela 3. Originalna tabela 10-godišnjeg rizika za evropske zemlje sa visokim kardiovaskularnim rizikom (Preuzeto iz: Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Int J Behav Med. 2012;19(4):403-88.)



Procjena, odnosno izračunavanje kardiovaskularnog rizika, korišćenjem SCORE tablica, vrlo jednostavno se izvodi: da bi se izvršila procjena ukupnog 10-godišnjeg rizika za nastanak fatalnog kardiovaskularnog obolenja, na tablici potražiti prema polu ispitivanog i podacima o

pušenju, odgovarajući dio tablice (žene na lijevoj, a muškarci na desnoj polovini tablice). Potom pronaći starosnu, i vrijednost sistolnog pritiska (horizontalni redovi). Ovaj red ukrstiti sa vertikalnom kolonom koja odgovara vrijednostima ukupnog holesterola (mmol/L). Za svaku dekadu starosti, a prema polu, pušenju, visini sistolnog pritiska i vrijednosti ukupnog holesterola, u malom kvadratiću brojem označen procijenjen ukupni 10-godišnji rizik za razvoj fatalnog kardiovaskularnog događaja (62,70).

1.1.3.2.3. Visok i vrlo visok kardiovaskularni rizik

Utvrđeni rizik pomoću SCORE tablice povećava se s porastom godina života, pušenjem, porastom sistolnog pritiska, porastom ukupnog holesterola, sve u tabelama muškarci/žene.

Osobe koje već imaju bilo koji oblik subkliničke kardiovaskularne bolesti, koronarne, karotidne, ili periferne arterijske bolesti, kao što su: stenotična bolest arterija ekstremiteta, karotida, ili aterosklerotski nesignifikantni plakovi, nalaze se u visokom kardiovaskularnom riziku. Njihov SCORE upućuje da je pojavnost fatalnog kardiovaskularnog događaja 5-10% u desetogodišnjem razdoblju.

Bolesnici koji imaju vrlo visok rizik predstavljaju bolesnike s već dokazanom kardiovaskularnom bolesti koja je dokazana invazivnim ili neinvazivnim dijagnostičkim pretragama. U toj su grupi i bolesnici s već preboljenim infarktom miokarda, bolesnici nakon PCI (perkutane koronarne intervencije) intervencije ili revaskularizacije, bolesnici sa stabilnom anginom pectoris, ili sa preležanim ishemičnim/hemoragijskim moždanim udarom. Toj grupi pripadaju i osobe s metaboličkim sindromom koji je definisan kao postojanje, centralne debljine, arterijske hipertenzije, niskog HDL-holesterola, povišenih triglicerida i glukoze u krvi. Nadalje, toj grupi pripadaju i bolesnici s dijabetesom tipa 1 ili 2, s hroničnom bubrežnom bolesti - umjerenim ili teškim zastojem bubrega te oštećenjima ciljnih organa (npr. mikroalbuminurija, retinopatija itd.). U ovih osoba mogućnost nastanka fatalnog kardiovaskularnog događaja u desetogodišnjem razdoblju veća je od 10 posto (62,71).

Zbog svega navedenog bolesnici s visokim i vrlo visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti zahtijevaju intenzivan dijetetski i medikamentozni tretman. Cilj takvog liječenja je potpuna regulacija krvnog pritiska, zatim LDL-holesterola, triglicerida, glikemkije, prestanak pušenja, regulacija tjelesne težine, promjena načina ishrane, fizička aktivnost, po

mogućnosti smanjenje stresa, odbacivanje alkohola, posebno izbacivanje iz prehrane nezdrave hrane bogate zasićenim masnim kiselinama i rafiniranim ugljikohidratima (68,70,71,72).

1.1.3.2.4. PROCAM procjena rizika

Radi kvalitetnog poređenja Framingham skora rizika, kao i evropskog SCORE sistema određivanja rizika, navodimo i jednu od najcitiranijih studija o kardiovaskularnom riziku, njemačku Munster studiju. PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) studija je jedan od najvećih epidemioloških prospektivnih studija o multiplim riziko faktorima i kardiovaskularnoj bolesti. Rađena je između 1978 i 1996 godine i uključila je 30.000 ispitanika. Tipična prospektivna studija kao što je PROCAM uspoređuje podataka prikupljene na početku studije od osoba koji su razvili poremećaj u toku perioda posmatranja sa podacima onih koji su ostali zdravi (38).

Ciljevi ove studije bili su utvrditi prevalenciju koronarne bolesti srca, faktora rizika u njemačkom stanovništvu, poboljšati predviđanje i rano otkrivanje koronarne bolesti, kao i izvesti preporuke za primarnu prevenciju vaskularnih bolesti od rezultata dobivenih tokom istraživanja. Studija je uključila 30 antropometrijskih i laboratorijskih parametara. Na osnovu podataka iz ove studije izrađen je PROCAM algoritam (38).

Upotrebom PROCAM algoritma (za dobnu skupinu od 40 do 65 godina) dobivamo rizik od nastanka kardiovaskularnog incidenta u procentima za idućih 8 godina. Tako je ukupan rizik za populaciju od 40 do 65 godina prikazan u pet kvintila :

- Prvi kvartil < 0,91 % u 8 godina (<0,11% za jednu godinu),
- Drugi kvartil ,0,92 % - 1,40% u 8 godina (0,12 % do 0,18 % za jednu godinu)
- Treći kvartil ,1,41 % do 3,65 % u 8 godina (0,18 % do 0,46 % za jednu godinu)
- Četvrti kvartil ,3,66 % do 7,60 % u 8 godina (0,46 % do 0,95 % za jednu godinu) ,
- Peti kvartil , > 7,6 % u 8 godina , (> 0,95 % za jednu godinu) .

Nivo rizika prema PROCAM algoritmu:

Niski rizik

- Prisustvo jednog riziko faktora srednje jačine, npr. holesterol između 5,2 i 7,8 mmol/L bez drugih poremećaja u lipidima, ili,
- Odnos holesterol/HDL-holesterol između 4 i 5, ili,
- Pušenje oko 10 cigareta na dan bez drugih riziko faktora.

Srednji rizik

- Prisustvo jednog riziko faktora teškog stepena , npr. pušenje 20 cigareta na dan, ili,
- Prisustvo dva riziko faktora srednjeg stepena jačine, npr. ukupni holesterol 5,2-7,8 mmol/L i gojaznost, ili,
- Dijabetes melitus, tip 1 ili tip 2, bez makrovaskularnih komplikacija.

Visoki rizik

- Prisustvo tri riziko faktora, npr. srednje teška hipertenzija i holesterol od 5,2-7,8 mmol/L i pušenje 10 cigareta na dan, ili,
- Prisustvo dva riziko faktora teškog stepena, npr. holesterol >7,8 mmol/L i pušenje 20 cigareta na dan, ili,
- Prisustvo dijabetes melitus, tip 1 ili tip 2, sa makrovaskularnim komplikacijama, ili,
- Prisustvo familijarne hiperholesterolemije, ili,
- Angina pectoris ili ishemične promjene na EKG-u opterećenju, ili
- Ateroskleroza perifernih arterija sa intermitentnom klaudikacijom, odsutni periferni arterijski pulsevi, ili ateroskleroza perifernih arterija potvrđena dopler sonografijom .

PROCAM Study je pokazala da kombinacija faktora rizika eksponencijalno povećava rizik od nastanka infarkta miokarda (38). U PROCAM Study, životna dob muškaraca je bila od 40 godina do 65 godina starosti, bili su bez infarkta miokarda ili moždanog udara u trenutku ulaska u studiju, i bili su praćeni u intervalu od 18 godina (sa srednjim intervalom od 4 godine). Longitudinalna analiza podataka pokazuje da hipertenzija, dijabetes melitus, i hiperlipidemija su nezavisni riziko faktori za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Istovremena pojava ovih faktora dovodi do kumulativnog povećanja rizika za kardiovaskularne bolesti. Hiperlipidemija je veći faktor rizika za kardiovaskularne bolesti od hipertenzije ili dijabetes melitus (38).

Iz podataka PROCAM Study 4.043 muškaraca i 1.333 žene, starosti od 50 do 65 godina pokazuju da više od 50% svih dijabetičara su hipertoničari. Holesterol je u blagom porastu u muškaraca koji imaju hipertenziju i dijabetičara oba pola. LDL-holesterol je blago povišen u muških pacijenata sa hipertenzijom i žena dijabetičara. Koncentracije triglicerida su veće kod hipertoničara i značajno više kod dijabetičare oba pola. HDL-holesterol je niži u pacijenata sa hipertenzijom, posebno u hipertenzivnih žena, a još više u dijabetičara oba spola (68,72).

PROCAM Study pokazala je da je u periodu od četiri godine praćenja, infarkt miokarda 3 puta češći kod dijabetičara nego kod osoba bez dijabetesa. Kada su dijabetes i hipertenzija prisutni zajedno, učestalost infarkta je osam puta veća nego kad ovih faktora rizika nema (72).

1.1.4. Makrovaskularna dijabetična angiopatija

Makrovaskularna dijabetična angiopatija je hronična komplikacija dijabetesa na magistralnim arterijskim krvnim sudovima koja rezultira oštećenjem krvnih sudova sa krajnjom posljedicom u smislu redukcije protoka na nivou magistralnih arterija.

Centralni patološki mehanizam u razvoju makrovaskularne dijabetične angiopatije je proces ateroskleroze, koja u ovom tipu dijabetične angiopatije ima jasnu i dokazanu podlogu u tzv. "akceleriranoj aterosklerozi" i na osnovu brojnih studija dokazano je da proces ima sistemski karakter (68). Dijabetes melitus *per se* značajno povećava rizik da će osoba razviti kardiovaskularnu bolest (73,74).

Mehanizam nastanka ateroskleroze u dijabetesu objašnjava se povišenom glikemijom, koja dovodi do smanjenja lučenja prostaglandin stimilirajućeg faktora, dok se u isto vrijeme smanjuju aktivnost nitričnog oksida, povećava se nivo bradikinina u oštećenom endotelu i dolazi do promjena u nivou metabolizma lipoproteina. Ove promjene ubrzavaju proces ateroskleroze, dovode do vazokonstrikcije, proliferacije glatkih mišićnim stanica u endotelu, te inhibiraju produkciju novih endotelnih stanica. Povećane vrijednosti glikemije dovode do ne-enzimatskih promjena u lipoproteinima i povećava se njihova osjetljivost prema oksidativnim procesima. Promjenjeni lipoproteini, posebno oksidirani LDL-holesterol, dovode do smanjenja fibrinolize i povećanja agregacije trombocita što doprinosi nastanku tromboze. Modificirani lipoproteini smanjuju otpuštanje nitričnog oksida iz endotelijuma što rezultira oštećenom vazodilatacijom. Glikolizirani lipoproteini u intimi arterijskog zida budu

pomjenjeni u oksidativnim procesima što rezultira stvaranjem glukooksidativnih lipoproteina koji stimulira imuni sistem u stvaranju antitijela. Imuni kompleksi su stimulirani makrofagima te potpomažu stvaranje pjenastih stanica i otpuštanje citokina. Citokini potpomažu otpuštanje C-reaktivnog proteina u jetri uz dalje oštećenje endotelija ubrzava proces ateroskleroze (14-17, 73,74).

1.1.4.1. Epidemiologija makrovaskularne dijabetične angiopatije

Iz studija je jasno da su kardiovaskularne bolesti uzrok smrti u ljudi bilo sa dijabetesom tip 1 ili sa dijabetesom tip 2. Epidemiološki značaj vaskularnih komplikacije proističe iz činjenice da one imaju najveći udio, preko 60%, u preranom mortalitetu, morbiditetu i invaliditetu koji su uzokovani dijabetesom (73). Vaskularne komplikacije su glavni razlog za prosječno smanjenje životnog vijeka dijabetičara od 5 do 10 godina u odnosu na nedijabetičare. Porast kardiovaskularnog rizika je za muškarce dijabetičare dvostruki, a za žene četverostruki u odnosu na ne-dijabetičare (74).

Opšta prevalencija arterijske stenotično-okluzivne bolesti je od 1-1,5%. U SAD i evropskim zemljama, stenotično-okluzivna bolest pogađa oko 5% populacije u dobi od 55 do 74 godine života. Ukupan mortalitet kod pacijenata koji imaju arterijsku stenotično-okluzivnu bolest je 20-30% nakon 5 godina trajanja bolesti, 60% nakon 10 godina, i 75% nakon 15 godina trajanja bolesti (73,74).

Stenotično-okluzivna bolest ima veću prevalenciju kod dijabetičara, a značajno je veći procenat kod muškaraca, koji iznosi 3,5%, u odnosu na žene kod kojih je zastupljenost manja i iznosi 2,6%, u životnoj dobi od 35 do 55 godina (74).

Praćenje rezultata mortaliteta kod dijabetičara kod kojih je verificirana stenotično-okluzivna bolest nakon 2 godine trajanja dijabetesa mortalitet je iznosio oko 22%, a kod dijabetičara bez stenotično-okluzivne bolesti mortalitet je iznosio oko 4%. Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, stepen i težina arterijske stenotično-okluzivne bolesti ima snažan efekat na ukupno preživljavanje tih pacijenata. Studija koja je evaluirala značaj prisutne klaudikacije i uticaj različitih riziko faktora na kardiovaskularni mortalitet, pokazala je da nakon 12 godina trajanja studije, smrtnost pacijenata sa klaudikacijom (Fontaine II) bila veća od 20%, a sa

ishemijom ili nekrozom tkiva (Fontaine IV) 44% veća u odnosu pacijenata sa klaudikacijom (75).

Smatra se da hronične komplikacije na krvnim sudovima ima svaki treći dijabetičar stariji od 50 godina. Brojna istraživanja kod dijabetičara pokazala su da je glukoregulacija značajno više povezana sa mikrovaskularnom dijabetičnom angiopatijom nego sa makrovaskularnom dijabetičnom angiopatijom. To se objašnjava sa činjenicom da patološke promjene u malim krvnim sudovima značajno više utiču na njihovu veću osjetljivost na hronično povišenje nivoa glukoze nego što je to slučaj sa aterosklerozom koja se javlja u velikim krvnim sudovima (76).

U vaskularnim komplikacijama kod dijabetesa, naročito kada se govori o vaskularnom sistemu donjih ekstremiteta, nezaobilazno je pitanje tzv. kombinovana vaskularna angiopatija. Naime, stanje gdje je oštećena i magistralna arterijska cirkulacija, a istovremeno postoje oštećenja i na nivou mikrocirkulacije jasno je da dodatno komplikuje stanje arterijskog protoka donjim ekstremitetima.

Akcelerirana ateroskleroza kod dijabetičara, odnosno razvoj makrovaskularne dijabetične angiopatije rezultat je udruženog djelovanja dijabetesa i drugih riziko faktora: arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije, pušenja, gojaznosti i naravno genetske osnove. Dokazana je korelacija između holesterola i triglicerida i ateroskleroze kod oba tipa dijabetesa te je utvrđeno da je nivo HDL-holesterola smanjen a LDL-holesterola i triglicerida značajno povišen. U dijabetičara je znatno povećan viskozitet plazme. Vrijednosti fibrinogena, C-reaktivnog proteina, haptoglobina i komplementa su povećane. Povećan nivo fibrinogena je poseban riziko faktor koji se u posljednje vrijeme upotrebljava kao nezavisan riziko faktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti a posebno je važan za razvoj kritičnih ishemijskih ekstremiteta kod dijabetičara (73,74,75,76).

Stenotično-okluzivna bolest arterija donjih ekstremiteta je jedna od najčešćih komplikacija ateroskleroze. Aterosklerotske promjene na arterijama dovode redukcije hemodinamskog protoka, stenoze ili okluzije te arterijska stenotično-okluzivna bolest prolazi kroz različite kliničke stepene a jedan od najtežih stepena kada dolazi do značajne redukcije hemodinamskog protoka sa ishemijskom nekrozom tkiva ili gangrenom (77).

Makrovaskularna dijabetična angiopatija dovodi do težih hemodinamske redukcije posebno na magistralnim arterijama potkoljenica i stopala. Karakteristično je da je tok bolesti kod dijabetičara drugačiji nego u nedijabetičara pa tako petogodišnja stopa amputacije kod nedijabetičara sa intermitentnom klaudikacijom iznosi 5% dok kod dijabetičara iznosi oko 20% (78).

1.1.4.2. Fontaine klasifikacija arterijske okluzivne bolesti

Prema kliničkoj slici makrovaskularna dijabetična angiopatija se isto klasificira po Fontaine stadijima bolesti:

Stadij I - asimptomatska ateroskleroza

Stadij IIA - klaudikacija intermitens (preko 100 metara slobodnog hoda)

Stadij IIB - klaudikacija intermitens (ispod 100 metara slobodnog hoda)

Stadij IIIA - bol u mirovanju, sistolni RR pedalnih arterija > 50 mmHg

Stadij IIIB - bol u mirovanju, sistolni RR pedalnih arterija < 50 mmHg

Stadij IV - gangrena, ili ishemična ulceracija

Stadij Fontaine I, asimptomatska ateroskleroza, označava difuzne aterosklerotske promjene koje se zadržavaju u zidu arterije sa minimalnom protruzijom u lumen i koje ne dovode do značajnije redukcije hemodinamskog protoka tj.nema jasne kliničke manifestacije.

Klinička manifestacija stenotično-okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta počinje u kliničkom stadij Fontaine II. Osnovni simptom klaudikacije intermitens je bol ili grč u distalnim partijama od mjesta eventualne opstrukcije koja počinje nakon određenog pješaćenja. U početku je to distanca slobodnog hoda od 1000 metara do 500 metara te se distanca slobodnog hoda u kasnijem periodu smanjuje na 150 metara do 50 metara. Stenotično-okluzivne promjene na ilijako-femoralnih arterija dovode do bola ili grča u natkoljenici sa trofičkim promjenama dok stenotično-okluzivne promjene na bifurkaciji aorte uzrokuju bol u preponama i gluteusima.

Klinički stadij Fontaine III, karakteriše bol u mirovanju ili osjećaj hladnoće ili utrnulost i ukočenost u prstima i stopalima. Ovi simptomi najčešće nastaju noću kad su donji ekstremiteti u tkz. "neutralnom" položaju a povlače se sa spuštanjem nogu. U kasnijem toku bolesti nastaje perzistentna bol koja je posljedica ishemijskog neuritisa. Važni fizikalni znaci u ovom

stadiju bolesti su oslabljene ili odsutne arterijske pulsacije distalno od mjesta opstrukcije, atrofija mišića, gubitak dlakavosti, trofične promjene kože i noktiju, reducirana temperatura te blijedilo ili cijanoza kože.

Klinički stadij Fontaine IV, karakterišu ishemijske promjene koje počinju obično na prstima ili dorzumu stopala kao potpuno lividne zone s centralnim nekrozama ili interdigitalne nekroze. Bolesnici koji imaju izraženu tešku ishemiju obično razvijaju periferne edeme zbog čestog držanja nogu u spušenom položaju. Ovaj stadij obično počinje sa edemom palca ili više prstiju i izraženim lividitetom. Terminalna komplikacija je gangrena koja može biti suha i vlažna (79).

Kod stenotično-okluzivne bolesti kompenzatorni mehanizam je razvoj kolateralne mreže i hidrostatski pritisak. Punjenje kolateralne mreže ovisi o arterijskom kompliensu i perifernoj rezistenciji. U dijabetičnoj angiopatiji je znatno smanjena mogućnost punjenja kolateralne mreže nego kod pacijenata nedijabetičara (79,80).

Stenotično-okluzivna bolest arterija donjih ekstremiteta nastaje procesom ateroskleroze ili procesom aterotromboze kombinovanim upalnim ili trombotičnim promjenama koja dovodi do redukcije lumena krvnog suda (od intime ka lumenu). Oba ova procesa u morfološkom smislu proizvode hemodinamske efekte tipa stenozе koja je graduirana kao: stenoza manja od 50%, stenoza 50-69%, stenoza 70% do subokluzije, subokluzija do potpune okluzije (80).

1.1.4.2.1. Klinički tipovi makrovaskularne dijabetične angiopatije

- a) aortno-ilijakalni tip
- b) kombinovana aorto-ilijakalna i femoro-poplitealna bolest
- c) femoro-poplitealna bolest sa stenotično-okluzivnim bolestima tibijalnih arterija

Aorto-ilijakalni tip: ovaj tip bolesti karakterizira patološki proces ograničen na distalni dio abdominalne aorte i na ilijačne arterije. Bolesnici sa aorto-ilijakalnim tipom su između 35-55 godine, sa niskom incidencom arterijske hipertenzije, ali sa jako dugim pušačkim stažom, hiperlipidemijom i povišenim vrijednostima fibrinogena i C-reaktivnog proteina. Karakterističan je izostanak femoralnih pulseva, uz prisustvo oslabljenih pedalnih pulsevima,

pelvičnu kaudikaciju i impotenciju (Lerische sindrom). Ovaj tip bolesti kod dijabetičara zahvata oko 15% pacijenata (81,82,83).

Kombinovana aorto-ilijakalna i femoro-poplitealna bolest: kombinovana aorto-ilijakalna i femoro-poplitealna bolest je takođe oko 40 % zastupljena kod dijabetičara. Patološki proces se širi od aorte do femoro-poplitealnog segmenta arterija. Pacijenti su u dobi od 55-80-te godine života sa visokom incidencom velikih riziko faktora. Stenotično-okluzivnu bolest ovog segmenta karakteriše nestabilna klaudikacija sa prijetećom ishemijom nogu, bolovima u miru i trofičkim ulceracijama. Fizikalnim pregledom izostaju femoralni, poplitealni i distalni pulsevi, sistolni šum nad abdominalnom aortom, ilijačnim i femoralnim arterijama.

Femoro-poplitealna bolest sa stenotično-okluzivnim promjenama tibijalnih arterija: femoro-poplitealnu bolest ima oko 40% pacijenata sa dijabetesom. Bolesnici sa ovim tipom bolesti su pacijenti u dobi između 50-70-te godine života sa visokom incidencom velikih riziko faktora. Karakteriše je tipična potkoljena klaudikacija sa manjom vjerovatnoćom prijeteće ishemije ili trofičkih ulceracija. Međutim u koliko je prisutna i okluzivna bolest tibijalnih arterija mogućnost ishemičnih komplikacija je višestruko povećana. Pregledom se nalaze odsutni femoralni, odsutni ili oslabljeni poplitealni i distalni pulsevi.

Kod ateroskleroze u dijabetičara promjene na arterijama su multisegmentalnog karaktera. Multisegmentalna bolest predstavlja istovremeno postojanje stenotično-okluzivne bolesti na više nivoa arterijskog magistralnog segmenta (81-84).

Incidencija multisegmentalne bolesti kod dijabetičara:

- | | |
|--------------------------------------------------|-----|
| a) potkoljeni tip promjena | 40% |
| b) natkoljeno-potkoljeni tip promjena | 20% |
| c) zdjeljučno-natkoljeni tip promjena | 15% |
| d) zdjeljučno-natkoljeno-potkoljeni tip promjena | 10% |

Makrovaskularna dijabetična angiopatija zahvata najčešće potkoljeni segment arterijskog krvotoka što je duplo veći procenat nego kod nedijabetičara. Redukcija sistolnog udarnog talasa a samim tim i redukcija arterijskog perfuzionog pritiska nastaje kao posljedica multisegmentalne bolesti. Prve tegobe počinju kada sistolni RR na pedalnim arterijama padne

na vrijednosti oko 80 mmHg. Kod nižih vrijednosti sistolnog pritiska gangrena je, često, (bez obzira da li je izazvana povredom, infekcijom, ili pritiskom) prvi znak reducirane cirkulacije, za razliku od kliničke simptomatologije kod ne-dijabetičara (80-83).

1.1.4.2.2. Dijagnostičke metode

Dijagnostičke metode koje koristimo za vizualizaciju protoka, odnosno utvrđivanje vrste i tipa aterosklerotskih promjena, kao i lokaciju stenotično-okluzivnih promjena: CT-angiografiju, digitalna subtraktivna angiografija (DSA po Seldingeru) i Color Doppler.

Slikovne metode, CT-angiografija, digitalna subtraktivna angiografija (DSA po Seldingeru) ne daju nam hemodinamske karakteristike protoka. Dupleks skeniranjem, Color Dopplerom, u mogućnosti smo detektovati ove promjene, njihovu lokaciju, strukturu ateroplakova (stabilni ili nestabilni ateroplak), kao i i odrediti sistolne i dijastolne brzine protoka, koje su ključni pokazatelji brzine i kvaliteta protoka, odnosno perfuzije distalnih tkiva.

Uvođenjem kolor kodiranja protoka (Color Doppler) po prvi put je omogućena vizualizacija smjera i laminarnosti protoka, obojen je pravac strujanja krvi - pravac prema sondi obojen je crveno, pravac od sonde obojen je plavo. Poboljšanja u dijagnostici uvođenjem Color Dopplera su višestruka; krvni sudovi se odmah detektuju, jasno razlikuju arterijski od venskog protoka, protok se simultano prikazuje na raznim dubinama i multiplim krvnim sudovima. Odsustvo protoka, promjene u brzini, pravac i promjene pravca protoka, turbulencija, no-flow fenomen, ili druge smetnje jasno se prikazu, kao i kolateralne grane, koljenasta i vretenasta savinuća, anatomske varijacije.

U principu prikaz protoka Color Dopplerom je pravilan, laminaran tok krvne struje, srednji slojevi pokazuju centralnu sistolnu boju (crveno), a na mjestima ateroplakova, odnosno stenotičnih promjena, nalazimo ubrzani protok sa turbulencijom, i eventualno povratnim protokom.

Pulsni Doppler daje podatke o hemodinamskim parametrima, o brzini i otporu, pulzatilnosti i rezistivnosti krvnih sudova. Doppler spektralni parametri protoka su: peak-systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV).

Na bazi hemodinamskih pregleda, Color Dopplerom, u mogućnosti smo da odredimo stepen i najveću sistolni brzinu protoka (PSV-peak systolic velocity), najveću brzinu protoka na kraju dijastole (EDV-end-diastolic velocity), kao i po potrebi, indekse rezistencije (RI-resistive index) i pulsni indeks (PI-pulsatility index).

1.1.4.2.3. Asimptomatska vs. simptomatska stenotično-okluzivna bolest

Difuzne aterosklerotske promjene, koje se zadržavaju u zidu arterije, sa minimalnom protruzijom u lumen (do 15-20% redukcije prethodnog lumena) i koje ne proizvode značajnije hemodinamske smetnje protoka, označavamo kao stadij potpune asimptomatske ateroskleroze.

Djelimična asimptomatska ateroskleroza nastaje kao posljedica protruzije atero promjena u lumen krvnog suda (do 40-50% redukcije prethodnog lumena) i simptomatologija ovisi od lokacije promjena, eventualnih multisegmentalnih promjena, kao i promjena na drugim vaskularnim bazenima.

Aterosklerotske promjene koje značajno prominiraju u lumen krvnog suda, i dovode do stenoze od 70% i više prethodnog lumena, proizvode hemodinamske parametre različitog stepena. Karakteristike ovih stenoza na Dupleks skeniranju su povećanje brzine, preko 150 cm/sec, povećanje end-dijastolne brzine preko 40 cm/sec, zatim, djelimično punjenje sistolnog prozora, kao i širenje spektra (spectral broadening). Kolor kodiranje protoka kod ovih stenoza, odnosno glavna sistolna struja, (systolic jet) pomiče se prema perifernim dijelovima krvnog suda a poststenotično se vidi turbulencija ili povratni protok (retro-flow).

Srednje teške stenotične promjene, stenoza lumena 70-80%, u hemodinamskom smislu daju porast sistolne brzine protoka (PSV) od preko 150-180-200 cm/sec, potpuno ispunjen sistolni prozor, pad pulsni indeksa, kao i povećanje end-dijastolne brzine protoka (40-60 cm/sec).

Teške stenotične promjene, stenoza preko 80-99% u hemodinamskom smislu daju izrazito povećanje sistolne brzine protoka (>250 cm/sec), širenje sistolnog talasa (spectral broadening), i promjene end-dijastolne brzine u zavisnosti od stepena stenoze (40-60-80 cm/sec). Ukoliko se radi o arterijama donjih ekstremiteta, nalazi se značajna redukcija

dijastolne brzine, sve do nalaza potpuno odsutne dijastolne brzine protoka, odnosno dijastola leži na nultoj (zero) liniji Doppler skale.

PSV i EDV, uvedeni su kao standardizovani kriteriji za postavljanje dijagnoze stenozе ili okluzije krvnog suda. U toku izvođenja pregleda obavezno se insonira abdominalna aorta a zatim se nastavlja pregledom ilijakalnih, femoralnih, poplitealnih, tibijalnih i pedalnih arterija (84,85).

Dakle, po sadašnjim kriterijumima, za tačnu dijagnostiku stenotično-okluzivnih promjena, posebno teških stenotičnih promjena, neophodno je uraditi kontrastnu vizualizaciju (CT angiografiju, ili DSA arteriografiju) i hemodinamsku procjenu protoka (Color Doppler ehosonografiju) (84,85,86).

1.1.4.2.4. Hemodinamska procjena protoka

Hemodinamska procjena protoka, posebno na multisegmentalnim lezijama, je od ključne važnosti za tačnu procjenu preostale funkcije krvnih sudova, odnosno snabdjevenosti tkiva krvnim protokom. U ovoj procjeni najvažniji kriterijum je najveća sistolna brzina protoka, ili peak systolic velocity (PSV) (75,78,79,80,83,85,86).

Ova hemodinamska varijabla izražena je kao brzina protoka u centimetrima u sekundi (cm/s). Najveća sistolna brzina protoka (PSV) na magistralnim arterijama donjih ekstremiteta je konsenzusom određena na slijedeće referentne vrijednosti:

- a.iliaca ext. - 110 cm/s (raspon 70-130)
- a.fem.comm. - 90 cm/s (raspon 70-110)
- a.fem.superfit - 90 cm/s (raspon 70-110)
- a.profunda fem. - 90 cm/s (raspon 60-105)
- a.poplitea - 60 cm/s (raspon 40-80)
- a.tib.post. - 50 cm/s (raspon 35-65)
- a.tib.ant. - 35 cm/s (raspon 30-40)

1.2. Definicija problema istraživanja

Procjena, odnosno predikcija razvoja stenotično-okluzivne bolesti, kao i daljeg ishoda bolesti, jeste aktuelan problem u kliničkojpraksi. Potpuno je jasno da će pacijenti sa većim

vrijednostima glikohemoglobina HbA1c, kao i većim skorom multiplih riziko faktora, biti izloženi većem morbiditetu i mortalitetu od stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta. Još je naglašeniji ovaj problem kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2.

Vrijednosti glikohemoglobina HbA1c, odnosno graduiranje ovih vrijednosti, može biti pouzdan prediktor, ili marker daljeg razvoja stenotično-okluzivne bolesti, i daljih komplikacija, posebno imajući u vidu razvoj ishemije, sa ili bez bolne faze, i konačno razvoj gangrene, odnosno potpunog propadanja tkiva.

Isto tako, skor multiplih riziko faktora, izražen preko SCORE tablica, može biti pouzdan prediktor daljeg razvoja stenotično-okluzivne bolesti, odnosno fatalnog ishoda.

Dakle, glikohemoglobin HbA1c može biti nezavisan prediktor stenotično-okluzivne bolesti. Multipli riziko faktori su već definisani kao nezavisni riziko faktori.

Kontrastne metode dijagnostike krvnih sudova, CT angiografija, ili DSA arteriografiju, i hemodinamska procjena protoka, Color Doppler ehosonografija, ključne su metode dijagnostike i dalje procjene pristupa i liječenja pacijenta.

Smatramo da bi kombinacijom ovih kliničkih varijabli; glikohemoglobina HbA1c, i pet kliničkih varijabli koje su uključene u SCORE tablice rizika, mogli imati jasnu predikciju razvoja i komplikacija stenotično-okluzivne bolesti kod osoba sa dijabetes melitusom tip 2.

Nadalje, povišene vrijednosti glikohemoglobina HbA1c, sa povišenim skorom riziko faktora, i hemodinamskom dijagnostikom (Color Doppler ehosonografija), mogu odrediti gradaciju stenotično-okluzivne bolesti i ukazati na opasnost razvoja ishemije i daljih komplikacija.

Dakle, sumiranjem vrijednosti HbA1c, određivanjem SCORE-a rizika, i hemodinamskom procjenom stenotično-okluzivne bolesti, možemo na vrijeme odrediti rizik i stanje arterijskog protoka, te na vrijeme preduzeti terapiju, preduzeti mjere redukcije glikohemoglobina HbA1c i multiplih riziko faktora.

2. HIPOTEZE

2.1. Istraživačka (radna hipoteza)

1. Povećan nivo vrijednosti HbA1c i povećan skor riziko faktora imaju direktan uticaj na razvoj okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

2. Uticaj povećanih vrijednosti HbA1c i povećanog skora riziko faktora može biti pouzdan prediktor u razvoju okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

3. Povećan nivo vrijednosti HbA1c i povećan skor riziko faktora mogu biti pouzdan prediktor u razvoju ishemične faze okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta.

2.2. Nulta hipoteza

1. Povećan nivo vrijednosti HbA1c i povećan skor riziko faktora nemaju direktan uticaj na razvoj okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

2. Uticaj povećanih vrijednosti HbA1c i povećanog skora riziko faktora ne može biti pouzdan prediktor u razvoju okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

3. Povećan nivo vrijednosti HbA1c i povećan skor riziko faktora ne mogu biti pouzdan prediktor u razvoju ishemične faze okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Primarni cilj

Primarni cilj ovog rada je kod ispitivane grupe bolesnika,

- utvrditi nivo hemoglobina HbA1c kod pacijenata sa stenotično-okluzivnom bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- utvrditi korelaciju nivoa hemoglobina HbA1c i skora riziko faktora sa kliničkim stepenom i vrstom stenotično-okluzivnih bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- evaluirati prediktorsku vrijednost nivoa hemoglobina HbA1c sa kliničkim stepenom i vrstom stenotično-okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- utvrditi nivo hemoglobina HbA1c kod pacijenata sa okluzivnom bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- evaluirati prediktorsku vrijednost nivoa hemoglobina HbA1c i skora riziko faktora u razvoju ishemične faze okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta.

3.2. Sekundarni cilj

- korelirati uticaj riziko faktora za nastanak multisegmentalne stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta
- uporediti da li postoji signifikantna razlika između vrijednosti kliničkih, laboratorijskih parametara u obje grupe ispitanika.

4. PACIJENTI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Pacijenti

Istraživanje je sprovedeno na 217 pacijenata sa aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta liječenih na Klinici za vaskularne bolesti i Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCU u Sarajevu.

Ispitivana grupa

Ispitivana grupa, 113 pacijenata sa arterijskom aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti i dijabetesom melitusom tip 2, odnosno sa makrovaskularnom dijabetičnom angiopatijom.

U ispitivanoj grupi formirali smo dvije podgrupe:

- a) prva podgrupa- pacijenti sa dominantno zdjelično-natkoljenim promjenama,
- b) druga podgrupa - pacijenti sa dominantno natkoljeno-potkoljenim promjenama.

Kontrolna grupa

Kontrolna grupa, 104 pacijenata, ne-dijabetičari, sa arterijskom aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti.

U ovoj grupi formirali smo dvije podgrupe,

- a) prva podgrupa - pacijenti sa dominantno zdjelično-natkoljenim promjenama,
- b) druga podgrupa- pacijenti sa dominantno natkoljeno-potkoljenim promjenama.

4.1.1. Kriteriji za uključivanje

- Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2,
- Pacijenti životne dobi od 40-65 godina, oba spola,
- Pacijenti sa simptomatskom aterosklerotskom stenotično-okluzivnom bolesti donjih ekstremiteta,
- Pacijenti sa Fontaine II-IV kliničkim stadijem bolesti.

4.1.2. Kriteriji za isključivanje

- Pacijenti sa Fontaine I kliničkim stadijem, asimptomatska bolest.
- Pacijenti kod kojih je dijagnosticirana srčana dekompenzacija,
- Pacijenti koji su imali intervenciju na krvnim sudovima (PTA) i/ili operativni zahvat,
- Pacijenti koji su na kortikosteroidnoj terapiji,
- Pacijenti sa onkološkim oboljenjem,
- Pacijenti koji se nisu pridržavali predviđenog procesa istraživanja.

4.2. Metode istraživanja

4.2.1. Utvrđivanje stanja ispitanika na početku istraživanja

Na prijemu za svakog pacijenta uzeti su anamnestički podaci, dob i pol, dužina trajanja dijabetes melitusa, kao i prethodni kvalitet regulacije glikemije.

Utvrđili smo prisustvo multiplih riziko faktore za kardiovaskularna oboljenja: pušenje, art. hipertenzija, dijabetes melitus, dislipidemija, gojaznost. Poseban osvrt na komorbiditete: koronarna bolest, srčano popuštanje, atrijska fibrilacija, hronična opstruktivna plućna bolest. Detaljno su provedeni slijedeći postupci: klinički status, klinički pregled, laboratorijski nalazi, dijagnostičke procedure.

Klinički pregled: Standardni klinički pregled, nakon anamneze fizikalni pregled. Također su evidentirani podaci o prethodnoj terapiji koju je pacijent koristio. Ispitanici su podvrgnuti višekratnim mjerenjima krvnog pritiska, EKG-a, određena je indeks tjelesne težine (BMI), uzeti su laboratorijski nalazi.

Određen je skor multiplih riziko faktora – SCORE tablica visokog rizika.

Laboratorijski nalazi: urađene su pretrage koje se određuju redovno tokom hospitalizacije pacijenata liječenih od dijabetes melitusa sa komplikacijama: SE, kompletna krvna slika, CRP, fibrinogen, urea, kreatinin, glukoza, HbA1c, minerali, transaminaze, lipidogram (holesterol, LDL, HDL), urea, kreatinin, urin.

Dijagnostičke procedure

- Color Doppler magistralnih arterija donjih ekstremiteta,
- CT angiografija, po indikacijama,
- Arteriografija donjih ekstremiteta, DSA po Seldingeru, po indikacijama.

4.2.2. Postupci koji su planirani prema ciljevima istraživanja

- Komparacija kliničkih nalaza kod dvije grupe,
- Klinički stadij i vrsta stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta,

- Komparacija Color Doppler hemodinamskih parametara: najveća sistolna brzina protoka (PSV) prema slijedećim referentnim vrijednostima:

a.iliaca ext.	- 110 cm/s
a.fem.comm.	- 90 cm/s
a.fem.superfit	- 90 cm/s
a.profunda fem.	- 90 cm/s
a.poplitea	- 60 cm/s
a.tib.post.	- 50 cm/s
a.tib.ant.	- 35 cm/s
- Komparacija arteriografskog nalaza kod dvije grupe ispitanika:
 - stenotične promjene,
 - okluzivne promjene.
- Određivanje kliničkog stadija bolesti po Fontaine klasifikaciji od II do IV.
- Određivanje skora riziko faktora po SCORE tablicama (tablice skora riziko faktora za zemlje sa visokim rizikom, Evropskog udruženja kardiologa)

4.3. Statistički dizajn

Po završetku ispitivanja izvršena je statistička obrada podataka. Za statističku analizu dobijenih podataka koristili smo programski paket SPSS for Windows (verzija 19.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excell (verzija 11. Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD).

Nominalne i ordinalne varijable u istraživanju analizirali smo χ^2 testom.

Za kontinuirane varijable u istraživanju, prvo smo analizirali simetričnost njihove raspodjele pomoću Kolmogorov-Smirnov testa.

Pošto je raspodjela kontinuiranih varijabli statistički značajno ($p < 0,05$) odstupala od simetrične (Gausove) raspodjele, za prikaz srednje vrijednosti i mjeru raspršenja koristili smo medijanu i interkvartilni raspon (rang), a za njihovo poređenje neparametrijske testove (Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test).

Binarnom logističkom regresijom ispitali smo uticaj pojedinih varijabli na predikciju binarnih: okluzija arterija (1-Da; 0-Ne) i terminalna ishemija (1-Da; 0-Ne), odnosno ispitali smo šansu za nastanak okluzije i terminalne ishemije. Pouzdanost modela testirana je Hosmer&Lemeshow testom, a upotrebljivost modela testirana je Cox&Snell R^2 , i Nagelkerke R^2 testovima.

Za granicu statističke značajnosti uzeli smo vrijednost $\alpha=0,05$. Odluke o prihvatanju ili odbacivanju hipoteza u odgovarajućim testovima donosili smo prema p vrijednosti statističkog testa ($p \geq \alpha$ hipoteza se prihvata, $p < \alpha$ hipoteza se odbacuje).

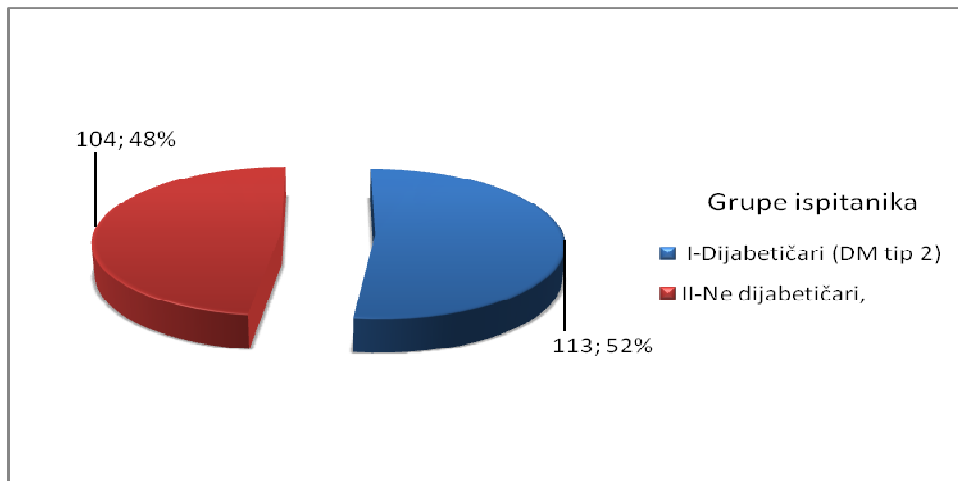
Rezultati su detaljno razrađeni i dokumentirani, prezentirani apsolutnim brojevima, relativnim brojevima, statističkim vrijednostima uz korištenje statističkih pokazatelja, a prikazani jednostavnim i razumljivim tabelama i grafikonima.

5. REZULTATI

5.1. Deskriptivna statistika

Demografski podaci ispitivane i kontrolne grupe

U ispitivanje je uključeno ukupno 217 ispitanika, od toga 113(52,1%) pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (u daljem tekstu DM2T) i 104 (47,9%) pacijenta ne-dijabetičara. Pretpostavljena poželjna ekvivalencija 50%:50% statistički je ujednačena, $\chi^2=0,375$ $p=0,541$ (Grafikon 1).



Grafikon 1. Pretpostavljena ekvivalencija 50%:50% statistički je ujednačena, $\chi^2=0,375$ $p=0,541$.

Formirana je ukupna grupa pacijenata (n-217), koja je podijeljena na ispitivanu grupu, DM2T (n-113), i kontrolnu grupu, ne-dijabetičari (n-104), svi sa simptomatskom aterosklerotičkom bolešću. Stvorena je osnovna pretpostavka za kvalitetno istraživanje, komparaciju i statističku analizu (Grafikon 1).

Tabela 4. Deskriptivna statistika uzorka istraživanja.

		Grupe ispitanika (N)		P(χ^2 test)
		Dijabetičari (DM2T)	Ne-dijabetičari	
		113(52,1%)	104(47,9%)	0,541.
Pol (M/Ž)	M	80(70,8%)	64(61,5%)	0,149
	Ž	33(29,2%)	40(38,5%)	
Dob (godine)	**ar.sred±SD	62,05±4,6	61,6±5,6	0,511*
Pušenje (da/ne)	Da	60(53,1%)	78(75,0%)	0,001
	Ne	53(46,9%)	26(25,0%)	
Hipertenzija (da/ne)	Da	92(81,4%)	81(77,9%)	0,518
	Ne	21(18,6%)	23(22,1%)	
Gojaznost (da/ne)	Da	48(42,5%)	34(32,7%)	0,137
	Ne	65(57,5%)	70(67,3%)	
Hiperlipidemija (da/ne)	Da	97(85,8%)	97(93,3%)	0,076
	Ne	16(14,2%)	7(6,7%)	

*nezavisni t-test; **Prosječne vrijednosti su predstavljene kao aritmetička sredina +/- standardna devijacija;

Prosječne vrijednosti su predstavljene kao aritmetička sredina +/- standardna devijacija; U obje grupe veći procentualni udio zauzimaju muškarci. Polna struktura među ispitanicima sa DM2T i ne-dijabetičara je ujednačena, $p=0,149$. Muški pol je u grupi ne-dijabetičara zastupljen sa 61,5%, naspram muškog pola kod DM2T koji je zastupljen sa 70,8%. Ženski pol je u grupi ne-dijabetičara zastupljen sa 38,5%, naspram ženskog pola kod DM2T koji je zastupljen sa 29,2%.

Ispitanici u grupi ne-dijabetičara su prosječne dobi 61,6±5,6 godina, a u grupi sa DM2T prosječna dob ispitanika je 62,05±4,6 godina. Sa aspekta starosne dobi grupe su izjednačene, odnosno razlike u dobi među ispitivanim grupama nisu statistički značajne, $p=0,511$.

U obje grupe ispitanika više od polovine su pušači. U grupi DM2T 60 (53,1%) ispitanih ima navike pušenja duhana, u grupi ne-dijabetičara pušača je 78(75,0%). Razlika u procentualnom udjelu pušača među grupama je statistički značajna, ne-dijabetičari vs. DM2T, $p=0,001$.

Dominantan udio ispitanika u obje grupe ima hipertenziju. U grupi DM2T 92 (81,4%) ispitanih imalo je hipertenziju, što je visoko signifikantno, $p<0,001$. U grupi ne-dijabetičara 81 (77,9%) imalo je hipertenziju, signifikantno na nivou, $p<0,01$.

U grupi DM2T 42,5% ispitanih bilo je gojazno, a u grupi ne-dijabetičara 32,7%, signifikantno više u grupi DM2T, $p < 0,05$. Veći udio ispitanika u obje grupe nije u kategoriji gojaznih.

Hiprelipidemija kao riziko faktor dominira u obje grupe ispitanika. U DM2T grupi 85,8% ispitanika ima hiperlipidemiju, visoko signifikantno, $p < 0,001$, kao i u grupi ne-dijabetičara 93,3%, $p < 0,001$. Nema statističke razlike između ispitivanih grupa, $p = 0,076$ (Tabela 4).

5.2. Distribucija stenotično-okluzivne bolesti ispitivanih grupa

Ukupna grupa pacijenata uključena u istraživanje (n-217) ima kliničku simptomatsku aterosklerotsku bolest magistralnih arterija donjih ekstremiteta. Pacijenti su na bazi Fontaine klasifikacije, stratificirani u stadije F II, F III i F IV. Stadij F I, koji je asimptomatski stadij aterosklerotske bolesti, nije uopšte uzet u obzir, obzirom da se istraživanje isključivo radi na simptomatskim pacijentima.

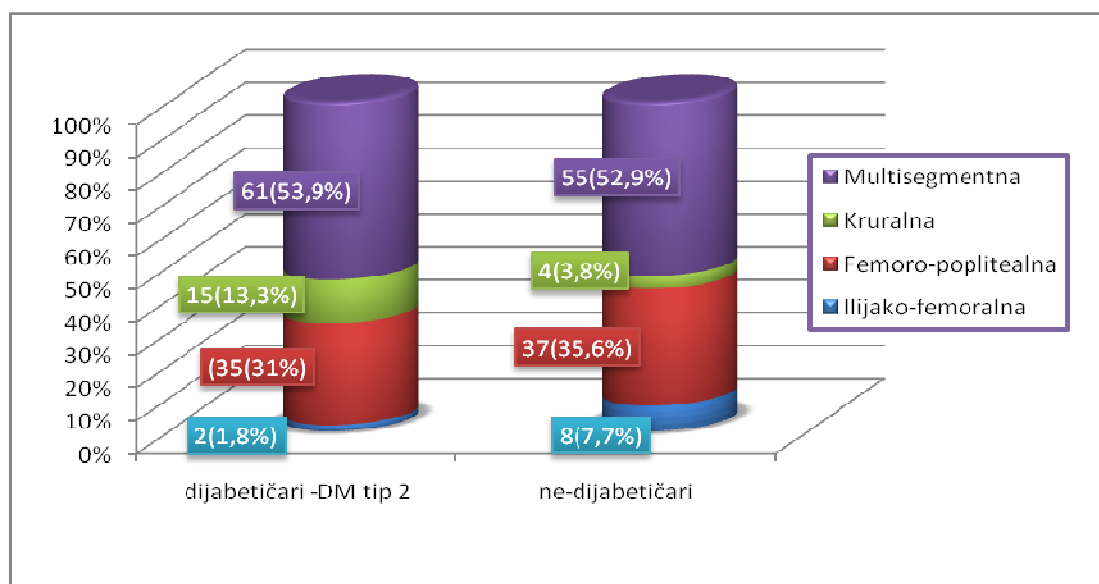
Tabela 5. Distribucija stenotično-okluzivne bolesti - klinički stadij bolesti.

Klinički stadij Fontaine (F) stadij	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T (N-113)	Ne- dijabetičari (N- 104)	
F II (intermitentna klaudikacija)	43	55	No.diff N-12 $P < 0,18$
F III (ishemija, bol u mirovanju)	19	29	$P < 0,01$
F IV (terminalna ishemija, gangrena)	51	20	$P < 0,001$

Ispitanici u F II kliničkom stadijumu su podjednako zastupljeni u obje grupe, ispitivanoj sa DM2T, i kontrolnoj, ne-dijabetičari, postoji numerička razlika -12, međutim statistički, razlika je nesignifikantna, $p < 0,18$.

Ispitanici u F III kliničkom stadijumu su značajnije zastupljeni u grupi ne-dijabetičara, statistički signifikantno, $p < 0,01$.

Ispitanici u F IV kliničkom stadijumu su značajnije zastupljeni u grupi DM2T, statistički visoko signifikantno, $p < 0,001$ (Tabela 5).



Grafikon 2. Distribucija i segmentalnost stenotično-okluzivnih promjena na donjim ekstremitetima kod pacijenata sa DM2T, u odnosu na grupu ne-dijabetičara.

Na Grafikonu 2, dat je prikaz segmentalnosti aterosklerotske bolesti obzirom da je monosegmentalna bolest, odnosno nalaz samo jedne aterosklerotske lezije, stenoze ili okluzije, izuzetno rijedak. Nalaz „culprit“ lezija, dakle, simptomatskih fokalnih ateroplakova, je relativno rijedak, i nalazi se kod svega 3-6% u populaciji između 40-65 godina. Multisegmentalna bolest u grupi dijabetičara, DM2T grupi, najzastupljenija je na ilijako-femoralnom+femoro-poplitealnom+kruralnom segmentu, i to sa 53,9%, potom slijedi femoro-poplitealna bolest sa 31%, zatim kruralna bolest sa 13,3%, i ilijako-femoralna bolest sa 1,8%. U ovoj grupi okluzivnu bolest imalo je 90 ispitanika (79,6%), a stenotičnu bolest kod 23 (21,4%) ispitanika.

U grupi ne-dijabetičara multisegmentalna bolest je također na prvom mjestu sa 52,9%, potom femoro-poplitealna bolest sa 35,6%, zatim ilijako-femorana bolest sa 7,7% slučajeva, i najmanji broj ispitanika je imao kruralnu bolest, 3,8% (Grafikon 2). U grupi ne-dijabetičara okluzivnu bolest imalo je 75 ispitanika (72,1%), a stenotičnu bolest 29 ispitanika (27,9%).

5.3. Analiza kliničkih varijabli, laboratorijskih nalaza.

Tabela 6. Prikazane su prosječne vrijednosti HbA1c, holesterola, LDL-a, HDL-a između ispitivanih grupa.

	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T *Mediana(25ti-75ti percentil)	Ne-dijabetičari *Mediana(25ti-75ti percentil)	
HbA1c %	7,95(7,2-9,2)	5,52(5,2-5,8)	0,01
Holesterol mmol/L	4,29 (3,6-4,95)	4,35(3,80-5,10)	0,593
HDL mmol/L	0,87 (0,73-1,04)	0,93(0,79-1,11)	0,025
LDL mmol/L	2,60(2,1-3,05)	2,90 (2,12-3,2)	0,167

* prosječne vrijednosti su predstavljene kao mediane i rangovi (25-ti i 75-ti percentil)

Prosječne vrijednosti HbA1c u grupi sa DM2T iznosile su 7,95%, u rasponu od 7,2-9,2%, što je visoko signifikantno u odnosu na prosječnu vrijednost HbA1c kod ne-dijabetičara 5,5% (raspon 5,2-5,8%), $p < 0,01$.

Ispitanici sa DM2T imaju nešto manje prosječne vrijednosti holesterola 4,29 (3,6-4,95) mmol/L u odnosu na vrijednosti holesterola grupe ne-dijabetičara 4,35(3,80-5,10) mmol/L. Prosječne vrijednosti holesterola se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p = 0,593$.

Ispitanici sa DM2T imaju manje prosječne vrijednosti HDL-holesterola 0,87 (0,73-1,04) mmol/L, u odnosu na vrijednosti HDL-holesterola grupe ne-dijabetičara 0,94(0,79-1,11)mmol/L. Prosječne vrijednosti HDL-holesterola se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, $p = 0,025$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti LDL-holesterola 2,60(2,1-3,05) mmol/L, a vrijednosti LDL-holesterola grupe ne-dijabetičara su 2,9(2,12-3,2) mmol/L. Prosječne vrijednosti LDL-holesterola se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p = 0,167$ (Tabela 6).

Tabela 7. Prikazane su prosječne vrijednosti nespecifičnih parametara inflamacije između ispitivanih grupa.

	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T *Mediana (25ti-75ti percentil)	Ne-dijabetičari *Mediana (25ti-75ti percentil)	
SE mm/h	32(18-75)	23(9-46)	0,002
CRP mg/L	23,3(13,2-53,8)	12,3(5,9-15,7)	0,01
Fibrinogen g/L	5,15(4,18-5,93)	4,85(3,68-5,95)	0,156

* prosječne vrijednosti su predstavljene kao mediane i rangovi (25-ti i 75-ti percentil)

Ispitanici sa DM2T imaju veće prosječne vrijednosti SE 32(18-75) mm/h, u odnosu na vrijednosti SE grupe ne-dijabetičara 23(9-46) mm/h. Prosječne vrijednosti sedimentacije u prvom satu (SE) se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,002.

Prosječne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP-a) se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,01. Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti CRP-a 23,3 (13,2-53,8) mg/L, u odnosu na vrijednosti CRP-au grupi ne-dijabetičara 12,3 (5,9-15,7) mg/L.

Ispitanici sa DM2T imaju veće prosječne vrijednosti fibrinogena 5,15(4,18-5,93) g/L, u odnosu na grupu ne-dijabetičara 4,85(3,68-5,95) g/L, međutim nema signifikantne razlike, p=0,156 (Tabela 7).

Tabela 8. Prikazane su prosječne vrijednosti parametara krvne slike između grupe ispitanika sa DM2T i grupe ispitanika ne-dijabetičara.

	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T *Mediana (25ti-75ti percentil)	Ne-dijabetičari *Mediana (25ti-75ti percentil)	
Eritrociti $\times 10^{12}/l$	4,5(4,2-4,9)	4,7(4,4-5,0)	0,064
Leukociti $\times 10^9/l$	8,6(7,3-11,2)	7,8(6,6-10,2)	0,075
Trombociti $\times 10^9/l$	277(219-337)	256(209-309)	0,085

*prosječne vrijednosti su predstavljene kao mediane i rangovi (25-ti i 75-ti percentil)

Prosječne vrijednosti eritrocita se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa p=0,064. Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti eritrocita 4,5 (4,2-4,9) $\times 10^{12}/l$, a vrijednosti eritrocita grupe ne-dijabetičara su u prosjeku 4,7(4,4-5,0) $\times 10^{12}/l$.

Prosječne vrijednosti leukocita se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa $p=0,075$. Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti leukocita $8,6 (7,3-11,2) \times 10^9/l$, a vrijednosti leukocita grupe ne-dijabetičara su u prosjeku $7,8(6,6-10,2) \times 10^9/l$.

Prosječne vrijednosti trombocita se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa $p=0,085$. Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti trombocita $277(219-337) \times 10^9/l$, a vrijednosti trombocita grupe ne-dijabetičara su u prosjeku $256(209-309) \times 10^{12}/l$ (Tabela 8).

Tabela 9. Prikazane su prosječne vrijednosti uree i kreatinina između grupe ispitanika sa DM2T i ne-dijabetičara.

	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T *Mediana (25ti-75ti percentil)	Ne-dijabetičari *Mediana (25ti-75ti percentil)	
Urea mmol/L	7,1(5,5-8,8)	6,5(4,8-9,05)	0,199
Kreatinin $\mu\text{mol}/L$	88,0(74,0-108,0)	76,0(67,0-96,75)	0,01

**prosječne vrijednosti su predstavljene kao mediane i rangovi (25-ti i 75-ti percentil)*

Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti uree $7,1(5,5-8,8)$ mmol/L, vrijednosti uree grupe ne-dijabetičara su u prosjeku $6,5(4,8-9,05)$ mmol/L, statistički nesignifikantno, $p=0,199$. U obje grupe prosječne vrijednosti uree se kreću u referentnim granicama.

Ispitanici sa DM2T imaju veće prosječne vrijednosti kreatinina $88,0(74,0-108,0)$ $\mu\text{mol}/L$, u odnosu na vrijednosti kreatinina grupe ne-dijabetičara $76,0(67,0-96,75)$ $\mu\text{mol}/L$. Prosječne vrijednosti kreatinina se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,01$. (Tabela 9).

5.4. Analiza hemodinamskih varijabli i najvećih sistolnih brzina (PSV) magistralnih krvnih sudova

Tabela 10. Prikazane su prosječne vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska i srčane frekvencije.

	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T *Mediana (25ti-75ti percentil)	Ne-dijabetičari *Mediana (25ti-75ti percentil)	
Sistolni pritisak mmHg	142(134-160)	138(132-160)	0,543
Dijastolni pritisak mmHg	84(80-90)	90(80-96)	0,104
Srčana frekvencija br./min	79(70-87)	78(70-89)	0,964

**prosječne vrijednosti su predstavljene kao mediane i rangovi (25-ti i 75- ti percentil)*

Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti sistolnog pritiska 142 (134-160)) mmHg, a vrijednosti sistolnog pritiska grupe ne-dijabetičara su u prosjeku 138 (132-160)mmHg. Prosječne vrijednosti sistolnog pritiska se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,543$. Međutim, prosječne vrijednosti sistolnog pritiska kod grupe DM2T su u stadijumu visokog normalnog pritiska.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti dijastolnog pritiska 84(80-90) mmHg, vrijednosti dijastolnog pritiska grupe ne-dijabetičara su prosječno 90 (80-96)mmHg. Prosječne vrijednosti dijastolnog pritiska se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,104$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu frekvenciju 79(70-87)/min, a prosječne vrijednosti frekvencije grupe ne-dijabetičara su 78(70-89)/min. Prosječne vrijednosti srčane frekvencije se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,946$ (Tabela 10).

Tabela 11. Prikazane su prosječne vrijednosti najveće sistolne brzine protoka (PSV) magistralnih arterija donjih ekstremiteta.

	Grupe ispitanika		P (Mann-Whitney test)
	DM2T *Mediana (25ti-75ti percentil)	Ne-dijabetičari *Mediana (25ti-75ti percentil)	
a.iliaca externa	87,0(68,5-109,0)	97,0(87,0-105,5)	0,188
a.femoris communis	82,0(60,0-98,0)	85,5(8,0-95,5)	0,812
a.femoris superficialis	47,0(31,0-80,0)	35,0(31,0-48,0)	0,051
a.profunda femoris	28,0(23,0-43,0)	39,5(27,7-51,3)	0,053
a.poplitea	28,0(24,0-45,0)	33,0(25,0-37,3)	0,383
a.tibialis posterior	20,0(14,0-31,0)	23,0(15,0-29,0)	0,312
a.tibialis anterior	16,0(11,0-23,0)	24,0(12,0-32,0)	0,008

* prosječne vrijednosti su predstavljene kao mediane i rangovi (25-ti i 75- ti percentil)

Ispitanici sa DM2T imaju prosječne vrijednosti najveće sistolne brzina protoka (PSV) a.iliaca externe 87,0 (68,5-109,0) cm/s, dok je prosječna PSV protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 97,0 (87,0-105,5) cm/s. Prosječne brzine PSV protoka kroz a.iliaca externu se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,188.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinuPSV protoka a.femoris communis 82 cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 85,5 (8,0-95,5) cm/s. Prosječne brzine protoka kroz a.femoris communis se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,812.

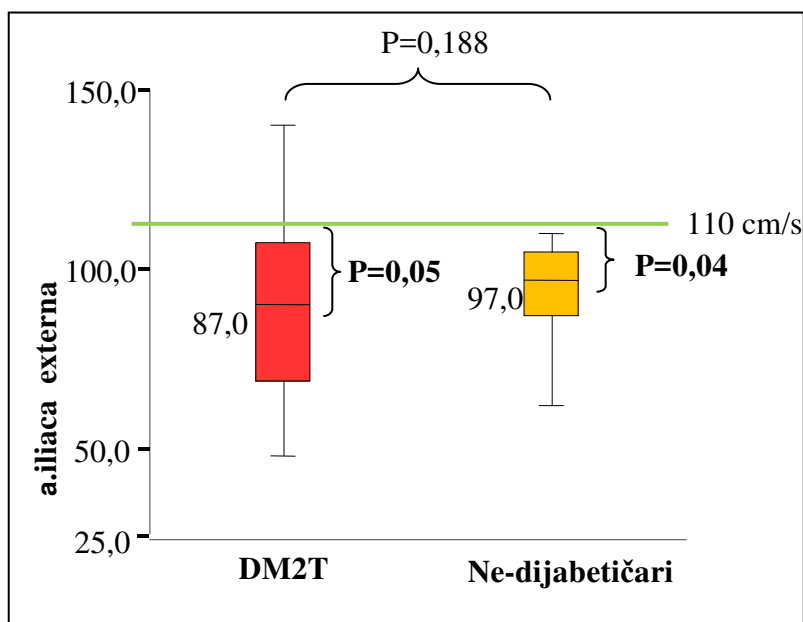
Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu PSV protoka a.femoris superficialis 47,0 (31,0-80,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 35,0 (31,0-48,0) cm/s. Prosječne brzine protoka kroz a.femoris superficialis su niže kod ispitanika iz grupe ne-dijabetičara, p=0,051.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu PSV protoka a.profunda femoris28,0(23,0-43,0) cm/s, dok je prosječna brzina PSV protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 39,5 (27,7-51,3) cm/s. Prosječne brzine PSV protoka kroz a. profunda femoris su signifikantno niže kod ispitanika DM2T, p=0,053.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu PSV protoka a.popliteae 28,0(24,0-45,0) cm/s, dok je prosječna brzina PSV protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 33,0(25,0-37,3)cm/s.Prosječne brzine PSV protoka kroz a.poplitea se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,383.

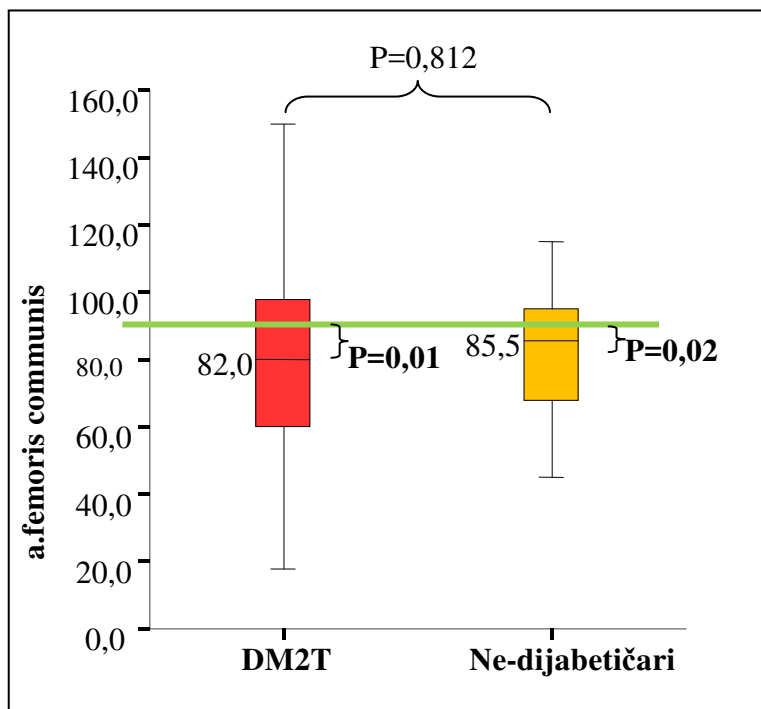
Prosječne brzine PSV protoka a.tibialis posterior se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,236. Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu PSV protoka kroz a.tibialis posterior 20,0(14,0-31,0)cm/s, dok je prosječna brzina PSV protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 23,0(15,0-29,0) cm/s.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnobrzinu PSV protoka a.tibialis anterior 16,0(11,0-23,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara manja 24,0(12,0-32,0) cm/s.Prosječne brzine PSV protoka kroz a.tibialis anterior se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,008 (Tabela 11).



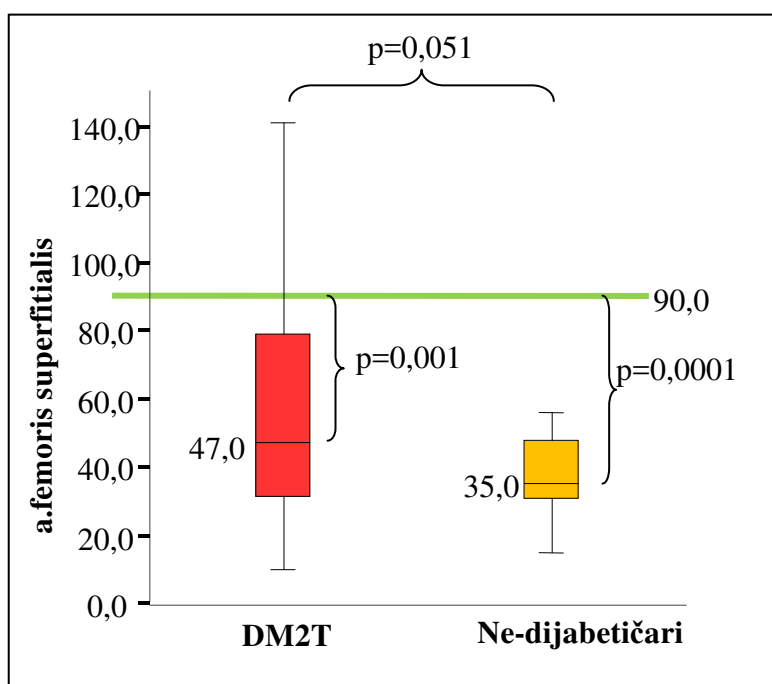
Grafikon 3. Zelena linije predstavlja referentnu vrijednosti (110 cm/s) za protoke a. iliacae externe.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine PSV protoka kroz a. iliaca externu su statistički značajno manje od referentnih (PSV<110 cm/s), signifikantno, p<0,05. Razlika između grupa nije statistički značajna (p=0,188), međutim, numerička razlika iznosi -10 cm/s (8,9%) redukcije PSV protoka kod ispitanika sa DM2T (Grafikon 3).



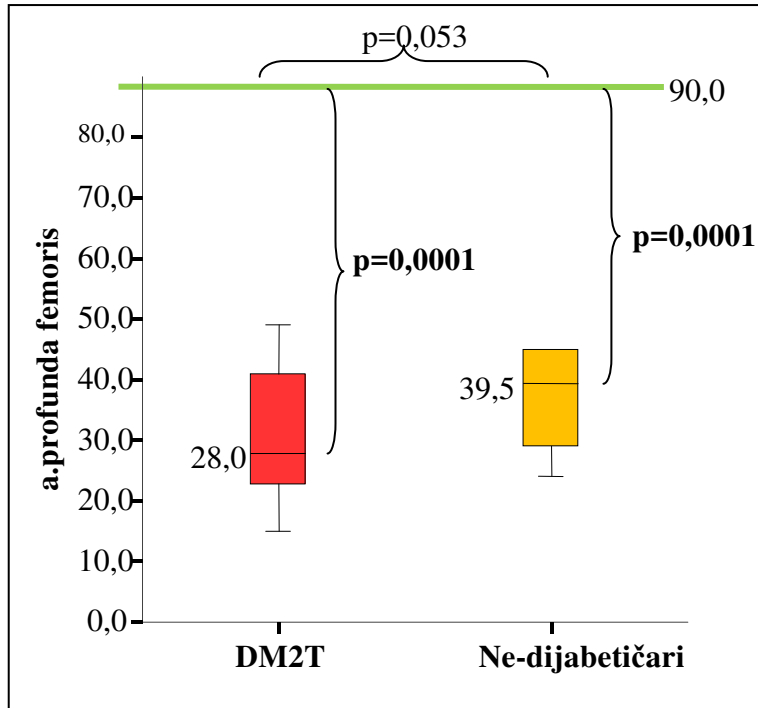
Grafikon 4. Zelena linije predstavlja referentnu vrijednost (90 cm/s) za protoke a.femoris communis.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine PSV protoka kroz a.femoris communis su statistički značajno manje od referentnih, kod DM2T signifikantno, $p < 0,01$, kod ne-dijabetičara signifikantno, $p < 0,02$. Razlika između grupa nije statistički značajna, $p = 0,812$ (Grafikon 4).



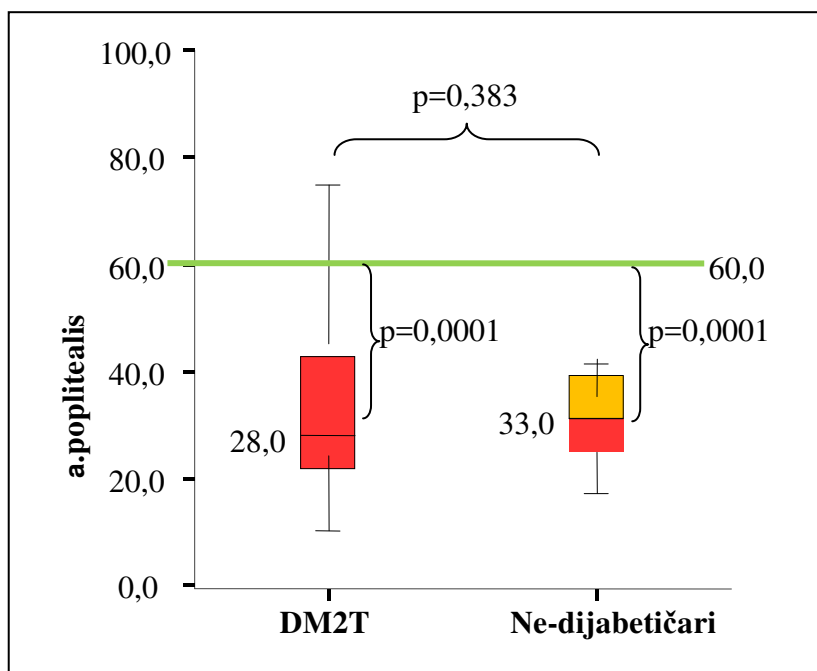
Grafikon 5. Zelena linije predstavlja referentnu vrijednost (90 cm/s) za protoke a.femoris superficialis.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine PSV protoka kroz a.femoris superficialis su statistički značajno manje od referentnih, kod DM2Tsignifikantno, $p < 0,001$, kod ne-dijabetičara signifikantno, $p < 0,0001$. Razlika između ispitivanih grupa je statistički značajna, ne-dijabetičari vs. DM2T, $p = 0,051$ (Grafikon 5).



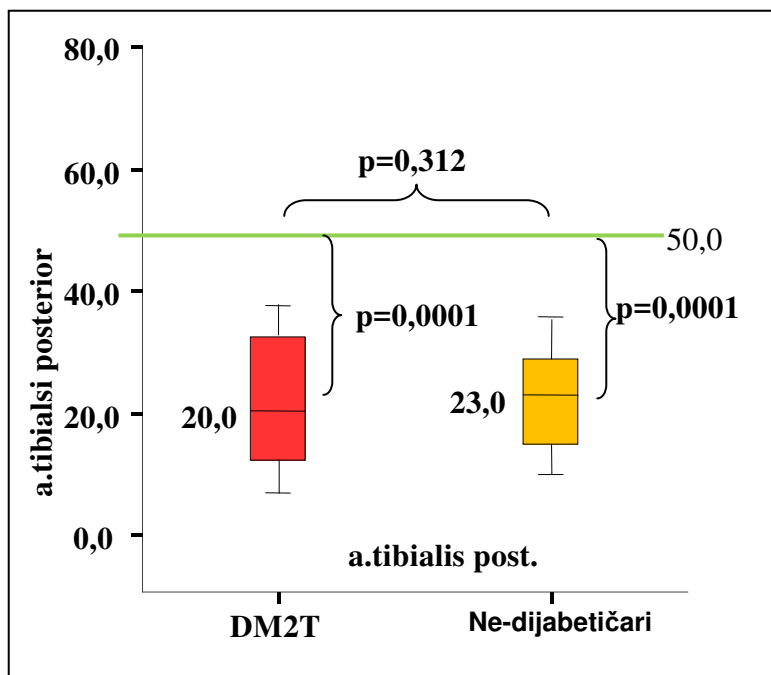
Grafikon 6. Zelena linije predstavlja referentnu vrijednost (90 cm/s) za protoke a.profunda femoris.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz a.profunda femoris su statistički značajno manje od referentnih, DM2Tsignifikantno, $p < 0,0001$, ne-dijabetičari signifikantno, $p < 0,0001$. Razlika između ispitivanih grupa, DM2T vs. ne-dijabetičari, statistički je značajna, $p = 0,053$ (Grafikon 6).



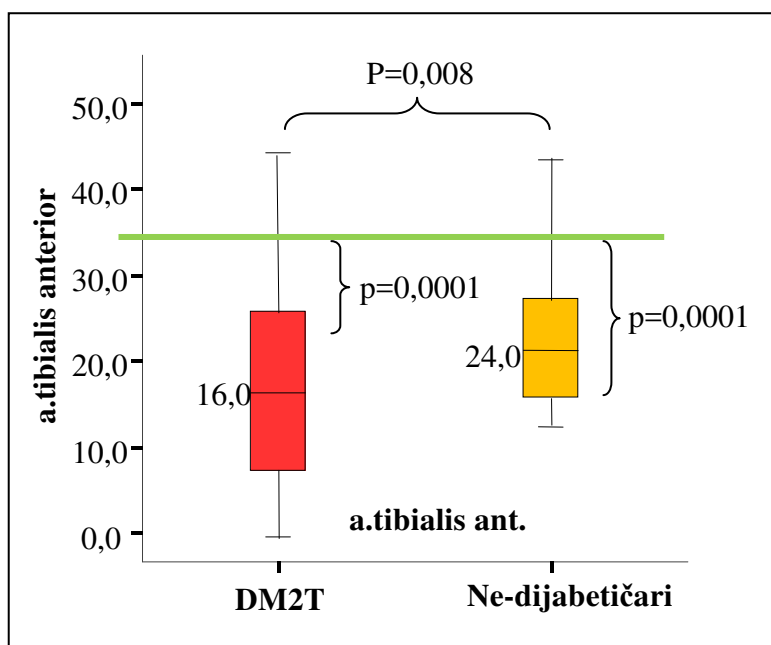
Grafikon 7. Zelena linije predstavlja referentnu vrijednosti (60 cm/s) za protoke a.poplitealis.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine PSV protoka kroz a.poplitealis su statistički visoko signifikantni, odnosno manji od referentnih na nivou, $p < 0,0001$, dok razlika između ispitivanih grupa nije statistički značajna, $p = 0,383$ (Grafikon 7).



Grafikon 8. Zelena linije predstavlja referentnu vrijednost (50 cm/s) za protoke a.tibialis posterior.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine PSV protoka kroz a.tibialis posterior su signifikantni manji od referentnih na nivou, $p < 0,0001$, dok razlika između grupa nije statistički značajna, $p = 0,312$ (Grafikon 8).



Grafikon 9. Zelena linija predstavlja referentnu vrijednost (35 cm/s) za protoke a.tibialis anterior.

U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine PSV protoka kroz a.tibialis anterior su statistički značajno manje od referentnih $p < 0,0001$. U grupi DM2T brzine PSV protoka su statistički značajno manje u odnosu na grupu ne-dijabetičara, $p = 0,008$ (Grafikon 9).

5.5. Analiza kliničkih varijabli i skora riziko faktora kod okluzivnih vs. stenotičnih aterosklerotskih promjena

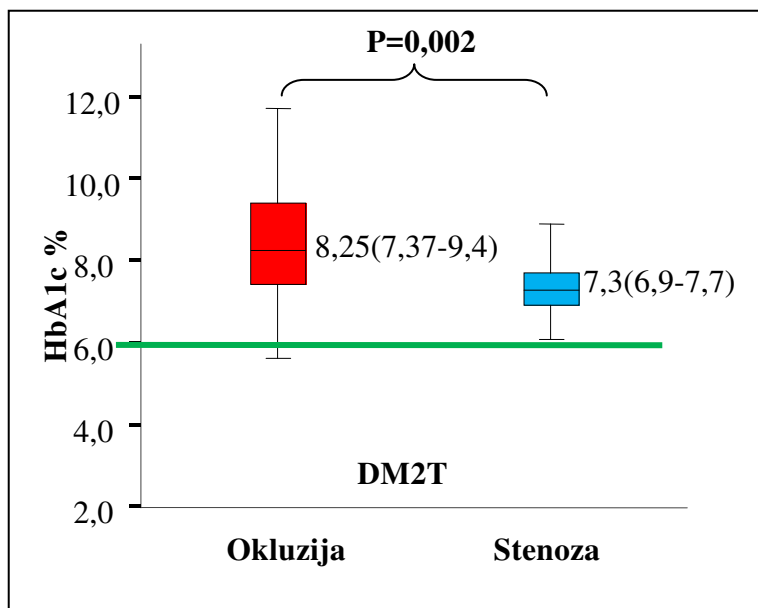
Tabela 12. Vrijednosti HbA1c, Holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, skora riziko faktora, kod ispitanika DM2T, koji imaju okluzivne ili stenotične promjene na arterijama donjih ekstremiteta.

	DM2T N (113)		
	Ispitanici kod kojih dominiraju okluzivne promjene	Ispitanici kod kojih dominiraju stenotične promjene	P (MannWhitney test)
	90,0 (79,6%)	23(20,4%)	
*HbA1c %	8,25(7,37-9,4)	7,3(6,9-7,7)	0,002
*Holesterol mmol/L	4,4(3,55-4,92)	4,2(3,6-4,9)	0,972
*HDL mmol/L	0,91(0,71-1,01)	0,96(0,96-1,1)	0,126
*LDL mmol/L	2,7(2,2-3,17)	2,4(1,7-2,7)	0,985
Skor rizikofaktora %	7,0(3,75-10,25)	8,0(3,0-12,0)	0,791

* prosječne vrijednosti su predstavljene kako mediane i rangovi (25-ti i 75-ti percentil)

U grupi ispitanika sa DM2T, $n = 113$, zastupljeniji su ispitanici kod kojih dominiraju okluzivne promjene na arterijama 90(79,6%) u odnosu na ispitanike kod kojih je stenoza dominantnija 23 (20,4%), razlika je visoko signifikantna, $p < 0,001$. Može se reći da četiri od pet ispitanika sa DM2T ima manifestne okluzije dok su kod svakog petog prisutne stenoze na krvnim sudovima (Tabela 12).

Prosječne vrijednosti HbA1c se statistički značajno razlikuju između grupe sa okluzivnim promjenama vs. stenotičnim promjenama. Ispitanici sa dominantnim okluzivnim promjenama imaju veće prosječne vrijednosti HbA1c 8,25% (7,37-9,4), u odnosu na vrijednosti HbA1c grupe sa dominantnim stenotičnim promjenama, 7,3% (6,9-7,7), statistički signifikantno, $p < 0,002$ (Tabela 12, Grafikon 10).



Grafikon 10. Prikazane su prosječne vrijednosti HbA1c kod ispitanika sa DM2T, koji imaju okluzivne vs. stenotične promjene na arterijama.

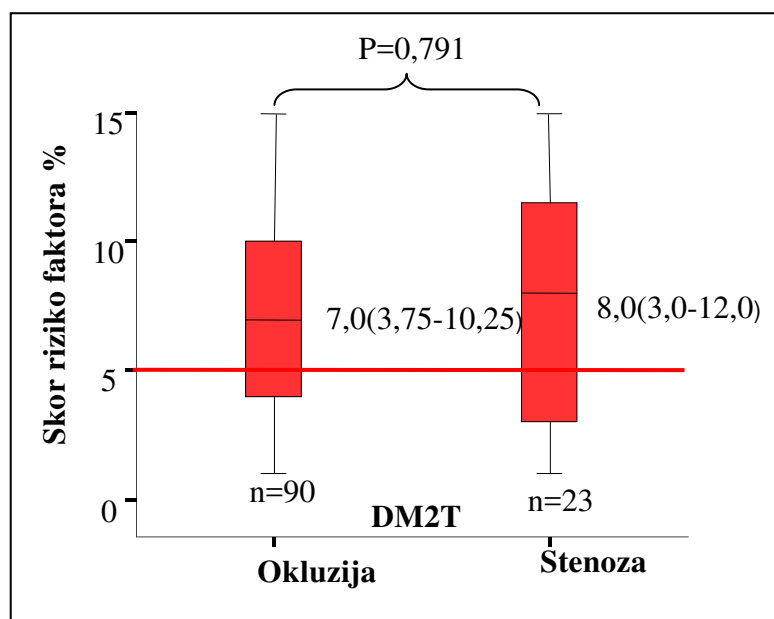
Prosječne vrijednosti holesterola se statistički značajno ne razlikuju između grupe sa okluzivnim promjenama vs. stenotičnim promjenama, $p=0,972$. Ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju prosječne vrijednosti holesterola $4,4(3,55-4,92)$ mmol/L, a vrijednosti holesterola grupe sa stenotičnim promjenama iznose $4,2(3,6-4,9)$ mmol/L (Tabela 12).

Prosječne vrijednosti HDL-holesterola se statistički značajno ne razlikuju između grupe sa okluzivnim promjenama vs. stenotičnim promjenama, $p=0,126$. Ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju prosječne vrijednosti HDL-holesterola $0,91(0,71-1,01)$ mmol/L, dok su vrijednosti HDL-holesterola grupe sa stenotičnim promjenama $0,96(0,96-1,1)$ mmol/L (Tabela 12).

Prosječne vrijednosti LDL-holesterola se statistički značajno ne razlikuju između grupe sa okluzivnim promjenama vs. stenotičnim promjenama, $p=0,985$, vrijednosti su ujednačene. Ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju prosječne vrijednosti LDL-holesterola $2,7(2,2-3,17)$ mmol/L, sa vrijednostima LDL-holesterola grupe sa stenotičnim promjenama $2,4(1,7-2,7)$ mmol/L (Tabela 12).

Prosječne vrijednosti skorariziko faktora se statistički značajno ne razlikuju između grupa sa okluzivnim promjenama vs. stenotičnim promjenama, $p=0,791$. Ispitanici sa okluzivnim

promjenama imaju prosječne vrijednosti skora 7,0% (3,95-10,25), dok je skor riziko faktora grupe sa stenotičnim promjenama 8,0% (3,0-12,0) (Tabela 12).



Grafikon 11. Prikazane su prosječne vrijednosti skora riziko faktora kod ispitanika sa DM2T, koji imaju okluzivne odnosno stenotične promjene na arterijama.

Prosječne vrijednosti skora riziko faktora se statistički značajno ne razlikuju između grupe sa okluzivnim promjenama vs. stenotičnim promjenama, $p=0,791$ (Tabela 12, Grafikon 11).

Tabela 13. Prediktivni značaj HbA1c i skora riziko faktora na razvoj okluzije kod DM2T.

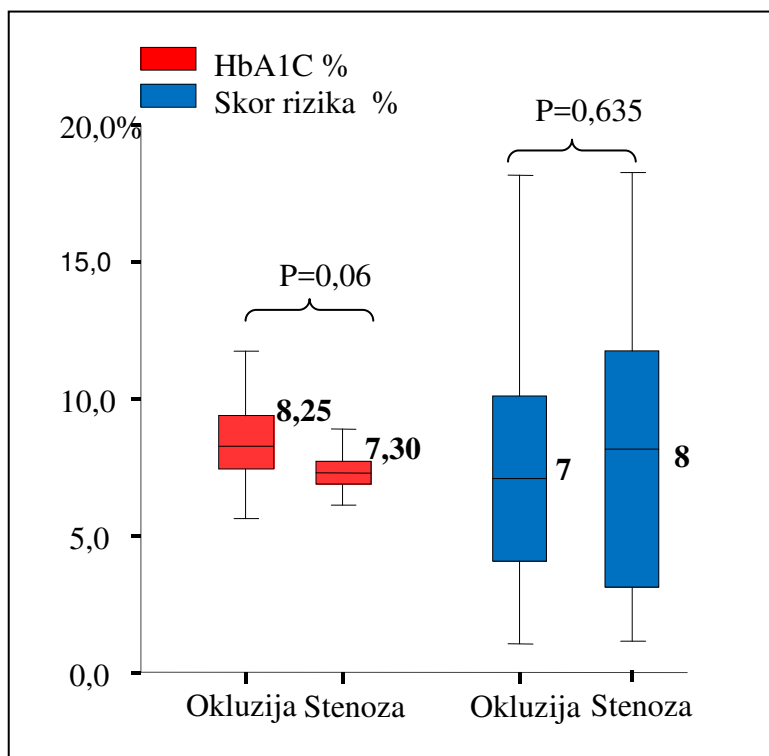
Model		B	S.E.	Wald	df	P	Exp(B)	95,0% int.povjerenja za EXP(B)	
								Donja granica	Donja granica
DM2T N=113	HbA1c %	-,606	,220	7,582	1	,006	0,546	,36	,84
	Skor riziko faktora %	-,025	,053	,225	1	,635	,975	,880	1,081
	Constant	3,630	1,793	4,098	1	,043	37,715		

B: nestandardizovani koeficijent; SE: standardna greska; Wald: standardizovani koeficijent; df: broj stepena slobode; EXP(B): količnik šanse; p: značajnost

Binarnom logističkom regresijom ispitivan je prediktorni značaj HbA1c i skora riziko faktora na mogućnost razvoj okluzije u odnosu na stenoza arterija donjih ekstremiteta kod ispitanika sa DM2T (n=113). Rezultat Hosmer&Lemeshow testa $\chi^2=11,55$, $p=0,152$, pokazuje tvrdnju

da je model za predviđanje okluzije dobar. Upotrebljivost modela prema Cox&Snell je $R^2=0,386$ i Nagelkerke $R^2=0,535$, odnosno model objašnjava između 38,6% i 53,5% varijanse (Tabela 13).

HbA1c može biti prediktor za razvoj okluzija na arterijama donjih ekstremiteta kod ispitanika sa DM2T, $p=0,006$, $EXP(B)=0,546$. Ukoliko se vrijednosti HbA1c povećaju za 1%, šansa za razvoj okluzije na donjoj ekstremitetima povećava se za 45% u našem uzorku, $n=113$, dok u populaciji ovakvih ispitanika šansa za okluzijom se kreće između 64 i 16% (Tabela 13).



Grafikon 12. Prediktivni značaj HbA1c i skora rizika na razvoj okluzije kod DM2T ($n=113$).

Vrijednosti skora riziko faktora u našem uzorku su u području visokog kardiovaskularnog rizika, kod okluzija skor rizika iznosio je 7,0%, kod stenoza 8%. Međutim razlika između vrijednosti skora, u prediktivnom smislu, nije pokazala statistički značajnu predikciju za razvoj okluzije, u odnosu na razvoj stenoze, kod DM2T, $p=0,635$, što je prikazano na Tabeli 13 i Grafikonu 12.

5.6. Analiza prediktivnog značaja HbA1c i skora riziko faktora na razvoj ishemičnih terminalnih promjena kod DM2T grupe

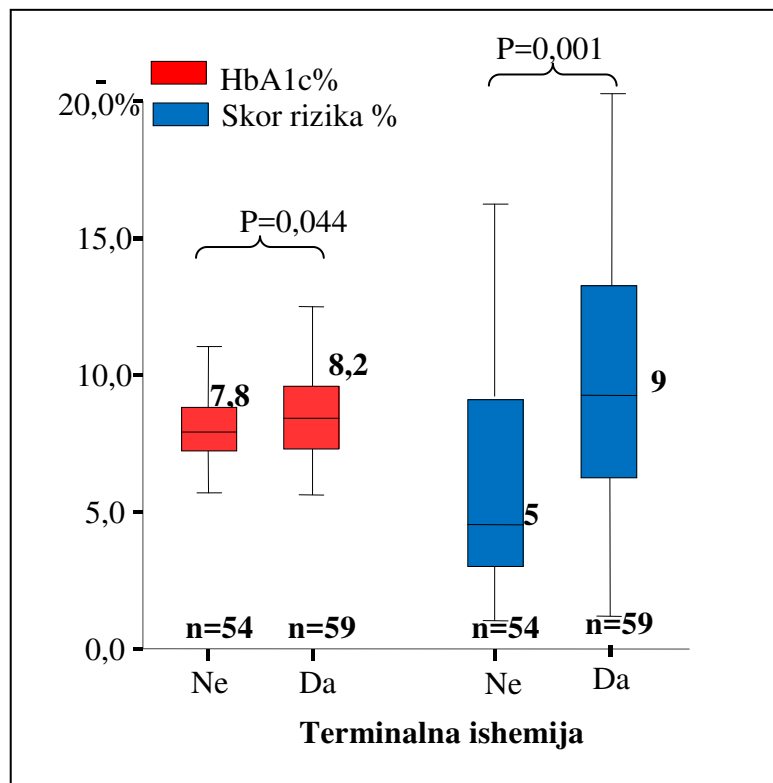
Tabela 14. Prediktivni značaj HbA1c i skora riziko faktora na razvoj terminalne ishemije kod dijabetičara sa DM2T.

Model		B	S.E.	Wald	df	P	Exp(B)	95,0% int.povjerenja za EXP(B)	
								Donja granica	Donja granica
DM2T N=113	HbA1c %	-,283	,141	4,039	1	,044	,75	,57	,98
	Skor riziko faktora %	-,197	,053	13,678	1	,0001	,82	,74	,91
Constant		3,713	1,340	7,682	1	,006	40,968		

B: nestandardizovani koeficijent; SE: standardna greška; Wald: standardizovani koeficijent; df: broj stepeni slobode; EXP(B): količnik šanse; p: značajnost

Binarnom logističkom regresijom ispitivan je prediktorni utjecaj HbA1c i skora riziko faktora na razvoj terminalne ishemije donjih ekstremiteta kod dijabetičara sa DM2T, n=113. Rezultat Hosmer and Lemeshow testa $\chi^2=17,6$, $p=0,240$ pokazuje tvrdnju da je model za predviđanje terminalne ishemije dobar. Upotrebljivost modela prema Cox&Snell je $R^2=0,163$ i Nagelkerke $R^2 =0,217$, odnosno model objašnjava između 16,3 % i 21,7% varijanse (Tabela 14).

HbA1c može biti pouzdan prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta kod dijabetičara sa DM2T, $p=0,044$, $EXP(B)=0,75$. Ukoliko se vrijednosti HbA1c smanje za 1%, šansa za ishemiju na donjim ekstremitetima smanjuje se za 25% u našem uzorku (n=113). S druge strane, u populaciji ovakvih ispitanika, šansa za okluzijom magistralnih arterija se kreće između 43 i 2% (Tabela 14).



Grafikon 13. Prediktivni značaj HbA1c i skora rizika na razvoj terminalne ishemije kod DM2T ($n = 113$).

Skor riziko faktor može biti pouzdan prediktor za razvoj ishemije na arterijama donjih ekstremiteta kod dijabetičara sa DM2T, na nivou, $p=0,0001$, $EXP(B)=0,82$. Ukoliko se vrijednosti skora smanje za 1%, šansa za razvoj ishemije na donjim ekstremitetima se smanjuje za 18% u našem uzorku ($n=113$), dok u populaciji ovakvih ispitanika šansa za okluzijom se kreće između 26 i 9%, što je prikazano na Tabeli 14 i Grafikonu 13.

5.7. Analiza kliničkih varijabli kod ukupne grupe pacijenata (n-217)

Tabela 15. Prediktivni značaj bolesti - DM2T, dobi, pola i skora riziko faktora na razvoj terminalne ishemijske kod ukupne grupe ispitanika (n-217).

Model		B	S.E.	Wald	df	P	Exp(B)	95,0% int.povjerenja za EXP(B)	
								Donja granica	Gornja granica
Svi ispitanici n=217	Bolest – DM (Da/Ne)	0,986	,356	7,663	1	,006	2,680	1,334	5,386
	Dob (godine)	0,317	,060	27,415	1	,0001	,729	,647	,820
	Pol M/Ž	0,920	,427	4,656	1	,031	2,510	1,088	5,791
	Skor riziko faktora %	0,369	,064	33,023	1	,0001	1,446	1,275	1,640
	Constant	14,899	3,469	18,449	1	,0001	2,602		

B: nestandardizovani koeficijent; SE: standardna greška; Wald: standardizovani koeficijent; df: broj stepeni slobode; EXP(B): količnik šanse; p: značajnost

Binarnom logističkom regresijom ispitivan je prediktorni utjecaj bolesti, dobi, pola ispitanika i vrijednosti riziko skora na šansu za razvoj terminalne ishemijske donjih ekstremiteta kod svih ispitanika (n=217). Rezultat Hosmer&Lemeshow Testaje $\chi^2=12,13$, $p=0,146$, i pokazuje tvrdnju da je model za predviđanje terminalne ishemijske dobar. Upotrebljivost modela prema Cox&Snell je $R^2=0,319$ i Nagelkerke $R^2 =0,435$, odnosno model objašnjava između 31,9% i 43,5% varijanse (Tabela 15).

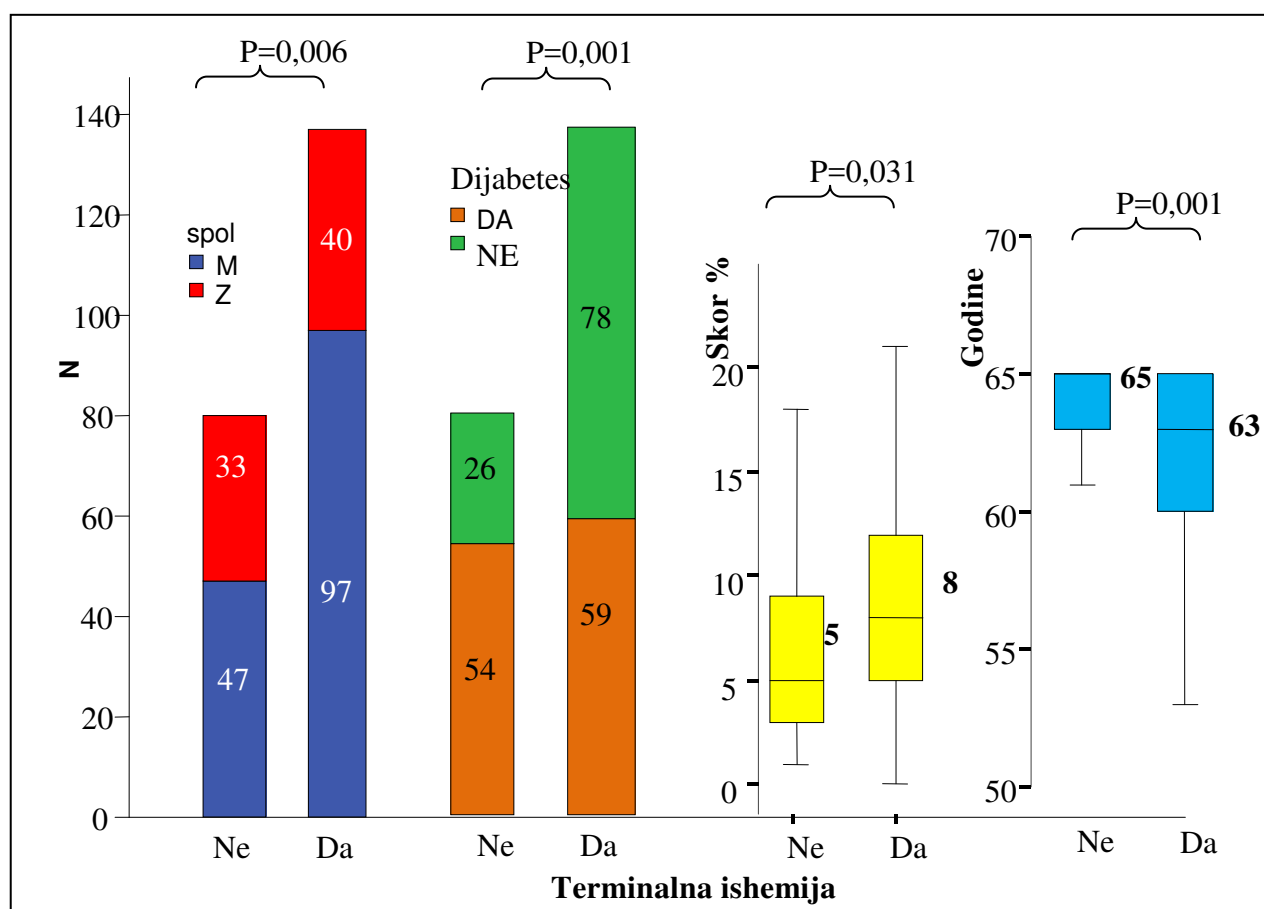
Svi navedeni faktori, za ukupnu grupu n-217, imaju prediktivni uticaj na razvoj terminalne ishemijske, stim da najveći pojedinačni uticaj ima skor riziko faktora, izražen u procentima (wald=33,03), potom slijedi dob ispitanika, izražena u godinama (wald=27,4), na trećem mjestu je prisustvo bolesti DM2T, (wald=7,66), i na kraju pol ispitanika (wald=4,6) (Tabela 15).

Riziko skor može biti prediktor za razvoj terminalne ishemijske na arterijama donjih ekstremiteta $p=0,0001$, $EXP(B)=1,446$. Ukolikose riziko skor poveća za 1%, šansa za ishemijsku na donjim ekstremitetima se povećava za 44% u našem uzorku, n=217.

Dob ispitanika može biti prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta $p=0,0001$, $EXP(B)=0,729$. Za svaku godinu više, šansa za terminalnu ishemiju na donjom ekstremitetima se povećava za 27% u našem uzorku, $n=217$.

Pol ispitanika može biti prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta, $p=0,031$, $EXP(B)=2,5$. Ženski pol ima dva puta veću šansu za terminalnu ishemiju na donjim ekstremitetima na našem uzorku, $n=217$.

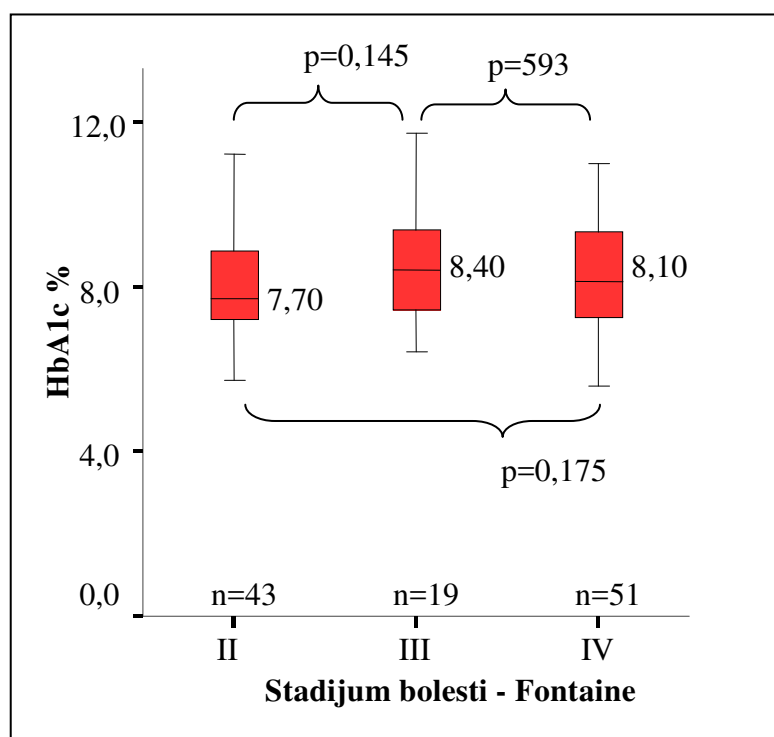
Prisustvo bolesti, DM2T, može biti prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta, $p=0,006$, $EXP(B)=2,680$. Ukoliko ispitanici imaju DM2T, imaju dva puta veću šansu za terminalnu ishemiju na donjim ekstremitetima u našem ukupnom uzorku, $n=217$, što je prikazano na Tabeli 15 i Grafikonu 14.



Grafikon 14. Prediktivni značaj bolesti DM2T, dobi, pola i riziko skora na razvoj terminalne ishemije, kod ukupne grupe ispitanika, $n=217$.

Svi navedeni faktori imaju prediktivni uticaj na razvoj terminalne ishemije, stim da najveći pojedinačni uticaj ima rizikoskor, izražen u procentima (wald=33,03), potom slijedi dob ispitanika, izražena u godinama (wald=27,4), na trećem mjestu je prisutvo bolesti - DM2T (wald=7,66), i na kraju pol ispitanika (wald=4,6) (Tabela 15, Grafikon 13).

5.8. Vrijednosti HbA1c u odnosu na stadijume bolestikod DM2T grupe



Grafikon 15. Prikazane su prosječne vrijednosti (mediana i interkvartilni rang 25ti-75ti percentil) HbA1c u odnosu na stadijume bolesti na donjim ekstremitetima.

Prosječne vrijednosti HbA1c se statistički značajno ne razlikuju u odnosu na stadij bolesti kod ispitanika sa DM2T (n=113), ali sva tri stadijuma imaju signifikantnu aterosklerotsku bolest

Prosječne vrijednosti HbA1c kod ispitanika sa Fontaine II stadijumom bolesti (n=43), iznose 7,7% (raspona 7,2-8,9).

Prosječne vrijednosti HbA1c kod ispitanika sa Fontaine III stadijumom bolesti (n=19), iznose 8,4% (raspona 7,3 - 9,4).

Prosječne vrijednosti HbA1c kod ispitanika sa Fontaine IV stadijumom bolesti (n=51), iznose 8,1% (raspona 7,2-9,4)% (Grafikon 15).

6. DISKUSIJA

Ateroskleroza je jedan od vodećih uzroka smrtnosti. Od deset najčešćih uzroka smrti, na bolesti srca i krvnih žila kao posljedice ateroskleroze, otpada njih šest. Razvojem civilizacije i visokim životnim standardom odnosno promjenom u načinu života i prehrane dolazi do ubrzanog procesa razvoja ateroskleroze. Ateroskleroza je multifaktorijalna bolest i degenerativno oboljenje arterija koje se poslije 40-50 godine života. Stenotično-okluzivna bolest arterija donjih ekstremiteta je jedna od najčešćih komplikacija ateroskleroze. Aterosklerotske promjene na arterijama, stenotično-okluzivna bolest, dovode do redukcije protoka, sa razvijanjem ishemije i u terminalnoj fazi nekroze ili gangrene. Arterijska stenotično-okluzivna bolest prolazi kroz različite kliničke stadije a najteži stadije kritična redukcija hemodinamskog protoka sa ishemijom tkiva ili gangrenom (14-19).

Sve trenutne smjernice o prevenciji kardiovaskularne bolesti u kliničkoj praksi preporučuju procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika, obzirom da je kardiovaskularna bolest posljedica niza riziko faktora. Mnogi sistemi za procjenu rizika su dostupni i pomno su revidirani, uključujući Framingham Score 2008, evropski SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), zatim PROCAM skor (Prospective Cardiovascular Munster Study). Većina smjernica koristi sisteme procjene rizika na temelju Framingham 2008, ili evropskog SCORE-a procjene kardiovaskularnog rizika (19-21).

SCORE sistem procjenjuje 10-godišnji rizik od fatalnog aterosklerotskog događaja, što uključuje infarkt miokarda, moždani udar, okluzivnu bolestmagistralnih arterija. Procjene rizika su proizvedene kao tablice za visoke i niskorizične regije Evrope. Nova nomenklatura Evropskog udruženja kardiologa (ESC) u 2010. godini naglašava da svaka osoba sa desetogodišnjim rizikom većim $\geq 5\%$ ima izražen i povećan rizik od fatalnog ishoda (57-65).

Framingham Heart Study u kojoj je praćeno 20-to godišnje preživljavanje, pokazala je da je rizik od bolesti ateroskleroze kod dijabetičara 2-3 puta veći, pri čemu ima značajne razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti između žena i muškaraca oboljelih od dijabetesa. U dijabetičara je arterijska hipertenzija približno 2 puta češća nego u nedijabetičara (17,19, 20,21,82,83).

PROCAM Study pokazala je da je u periodu od četiri godine praćenja, infarkt miokarda 3 puta češći kod dijabetičara nego kod osoba bez dijabetesa. Kada su dijabetes i hipertenzija prisutni zajedno, učestalost infarkta je osam puta veća nego kad ovih faktora rizika nema (38).

UKPDS Study je pratila ulogu hiperglikemije u nastanku periferne vaskularne bolesti (PVD) kod dijabetesa tipa 2 (DM2T), uzimajući u obzir i druge potencijalne faktore rizika. U rezultatima studije, loša regulacija glikemije, koja je procjenjena kroz HbA1c, bila je povezana s povećanim rizikom za nastanak periferne vaskularne bolesti, nezavisno od drugih faktora rizika, uključujući dob, povišen krvni pritisak, smanjen HDL-holesterola, pušenje, predhodno prisutna kardiovaskularna bolest, periferne neuropatije i retinopatije. Svako povećanje od 1% HbA1c je povezano sa povećanjem rizika za razvoj periferne vaskularne bolesti za 28%. Poređenja radi, u istoj studiji, porast od 10 mmHg sistolnog krvnog pritiska povećava rizik za razvoj periferne vaskularne bolesti za 25% (86).

Kallio PM. et al, i Scicali R. et al, zaključuju da je periferna arterijska bolest česta kardiovaskularna komplikacija kod DM2T. Rizik od razvoja periferne arterijske bolesti je mnogo veći kod pacijenata sa dijabetesom, a bolest je teža i napreduje brže nego u nedijabetičara. Osim toga, prisustvo periferne arterijske bolesti je snažan marker povećanog kardiovaskularnog rizika (87,88).

Kallio PM et al., u svojoj studiji, utvrdili su da je 16% pacijenata sa DM *de novo*, već imalo razvijenu okluzivnu bolest perifernih arterija, a idućih 24% pacijenata razvili su okluzivnu bolest perifernih arterija tokom daljeg praćenja. Riziko faktori povezani s nastankom okluzivne bolesti perifernih arterija su pušenje, mikroalbuminurija, dob i trajanje dijabetesa. Pušenje, hiperlipoproteinemija, dob i trajanje dijabetesa bli su povezani sa daljim kliničkim komplikacijama okluzivne bolesti perifernih arterija. Mortalitet tokom prosječnog praćenja od 11 godina bio je znatno veći kod pacijenata sa okluzivnom bolesti perifernih arterija nego bez okluzivne bolesti perifernih arterija (87,88). U studiji, Scicali R. et al., ispitivali su i period predijabetesa i vezu sa povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Cilj je bio da se ispita kardiovaskularni (CV) profil rizika bolesnika bez dijabetesa, zatim sa i bez predijabetesa, prema vrijednostima HbA1c. Koristili su metodu Color Dopplera, odnosno mjerenja debljina intime medije (IMT) na karotidnoj arteriji i prisutnost ateroplaka. IMT je bio povezan sa povišenim vrijednostim HbA1c. Istraživanje je uključilo 272 pacijenata nedijabetičara u dobi između 40-70 godina, sa normalnim vrijednostima glukoze u krvi natašte

(FPG <5,6 mmol/L) i najmanje jednim faktorom rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti. Predijabetes je definisan kao vrijednosti HbA1c od 5,7-6,4%. Dokazali su da kod pacijenta sa normalnim vrijednostima glukoze natašte i povećanjem vrijednosti HbA1c, postoji veći rizik nastanka koronarne i periferne aterosklerotske bolesti (88).

Di Pino A. et al. ispitivali su kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa predijabetesom i novootkrivenim DM2T, identifikovan prema vrijednostima HbA1c, u skladu sa kriterijima Američkog udruženja dijabetologa (ADA). Istraživanje je sprovedeno na 274 pacijenta bez ranije dijagnosticiranog dijabetes melitusa. Ispitanici su bili stratificirani u tri grupe prema vrijednostima HbA1c. Prva grupa je imala vrijednost HbA1c < 5,7%, druga grupa od 5,7 do 6,5% a treća grupa >6,5%. Pacijenti sa predijabetesom, kod kojih je HbA1c iznosio od 5,7 do 6,4% imali su izraženije aterosklerotske promjene na krvnim sudovima (indeks pulsa i intima-media thickness (IMT) u usporedbi s onima s nižim HbA1c (<5,7%). Kada su dalje analizirali pacijente sa predijabetesom koji imaju normalnu toleranciju glukoze, IMT je i dalje bio signifikantno viši u odnosu na vrijednosti u kontrolnoj grupi HbA1c (<5,7%). Ovi podaci ukazuju na to da su vrijednosti HbA1c jednostavniji, ponovljiviji i jeftiniji marker u identifikaciji pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom u odnosu na vrijednosti glukoze natašte ili OGTT-testa kod pacijenata sa predijabetesom (89).

Podaci o povezanosti vrijednosti HbA1c i stenotično-okluzivne bolesti, kao i nivo predikcije ishoda stenotično-okluzivne bolesti dati su na uzorcima studija navedenih autora, i radi se o populacijama visokorazvijenih zemalja. Mi smo u našem radu ispitali reprezentativnu populaciju naših pacijenata sa stenotično-okluzivnom bolesti, sa ciljem da kompariramo navedene rezultate, sa rezultatima na našoj populaciji pacijenata.

U našem radu smo postavili hipoteze da povećan nivo vrijednosti HbA1c i povećan skor multiplih riziko faktora može biti pouzdan prediktor u procjeni ishoda stenotično-okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta, pouzdan prediktor u razvoju multisegmentalne stenotično-okluzivne bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta i pouzdan prediktor u razvoju ishemijske bolesti magistralnih arterija donjih ekstremiteta.

U našem radu smo ispitali ukupno 217 pacijenata životne dobi od 40-65 godina podjeljenih u dvije grupe: ispitivana grupa, dijabetes melitus tip 2 (DM2T) je brojala 113 pacijenata,

muškaraca 80 (70,8%), zastupljenost žena 33 (29,2%). svi pacijenti sa DM2T i simptomatologijom stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta.

Kontrolna grupa, ne-dijabetičari, je brojala je 104 pacijenta, muškaraca 64 (61,5%) a zastupljenost žena 40 (38,5%), svi pacijenti simptomatologijom stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta.

Postoji statistička razlika u distribuciji u polnoj strukturi ispitanika između ispitivanih grupa. Od ukupnog broja ispitanika (n=217) zastupljenost muškaraca je iznosila 144 (66,4%) a žena 73 (33,6), znatno je veća zastupljenost muškaraca u odnosu na žensku populaciju, $p < 0,01$.

U obje grupe dominiraju muškarci, a podatci iz literature potvrđuju da je odnos muškarci-žene 2:1 (kod dijabetičara), odnosno 3:1 (kod ne-dijabetičara) (90,91,92).

Ovi rezultati distribucije bolesti se slažu sa rezultatima drugih autora. Prevalencija stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta je češća kod muškaraca u odnosu na žene (93,94).

Tako u studiji autora Hiramoto S. et al. na 205.746 muškaraca i žena, koji su bili podvrgnuti skriningu zastenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta, razlika rizika između muškaraca i žena za početnu prezentaciju stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta je bila najizraženija kod muškaraca od 50 do 59 godine uz dvostruko povećanje u odnosu na žene (95,96). Autori su izveli zaključak da muškarci >55 godina imaju povećan kardiovaskularni rizik u odnosu na žene (95,96).

Obzirom da prevalencija stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta. progresivno raste s godinama, podatci iz studija američkih autora naglašavaju sve veći klinički problem u Sjedinjenim Američkim Državama i drugim razvijenim zemljama zbog starenja stanovništva. Osobe iznad 70 godina imaju 6 puta povećan rizik za stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta, u odnosu na osobe starosti od 50-59 godina. Rizik za osobe mlađe od 59 godina je najčešće pušenje (97,98,99).

Odnos između prevalencije za stenotično-okluzivnu bolest donjih ekstremiteta i starosti je prikazan u The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (97,98). Prevalencija za stenotično-okluzivnu bolesti donjih ekstremiteta iznosila je:

- 0,9 posto u dobi između 40 i 49 godina
- 2,5 posto u dobi između 50 i 59
- 4,7 posto u dobi između 60 i 69
- 14,5 posto starosti 70 i više godina
- 23,2 posto za one preko 80

Kod naše ispitivane grupe sa DM2T (n=113) arterijsku hipertenziju je imalo 92 pacijenta (81,4% hipertoničar vs. 18,6% ispitanika bez hipertenzije). Broj pušača u ovoj grupi iznosio je 60 pacijenata (53,1% pušača vs. 46,9% nepušača). Hiperlipoproteinemiju kao riziko faktor je imalo 97 pacijenta (85,8% vs. 14,2% bez hiperlipoproteinemije). Gojaznost (BMI < 30 kg/m²) je bila zastupljena kod 48 pacijenta (42,5% gojaznih vs. 57,5% negojaznih).

U obje naše grupe, ispitivanoj i kontrolnoj grupi značajno su zastupljeni pacijenti sa arterijskom hipertenzijom, pušenjem, hiperlipoproteinemijom, kao dokazanim riziko faktorima za nastanak stenotično-okluzivne bolesti. Jedino je kod gojaznosti kao riziko faktora i u ispitivanoj i kontrolnoj grupi bio značajnije zastupljen procenat negojaznih.

Srednja vrijednosti holesterola u ispitivanoj grupi sa DM2T iznosila je 4,29 mmol/L što je na granici referentnih vrijednosti holesterola koja iznosi 5,0 mmol/L. Obzirom da se radi o grupi pacijenata sa DM2T, vrijednosti holesterola, prema ESC kriterijima, trebale bi postići srednju ciljnu vrijednost od 4,5 mmol/L, da bi se smanjio rizik od makrovaskularnog incidenta. Konstatujemo da je u ovoj grupi postignuta zadovoljavajuća vrijednost holesterola, prevashodno zahvaljujući terapiji hipolipemicima, koju je imala većina pacijenata ili 83,5% pacijenata je bilo na terapiji statinima (35). Srednja vrijednost holesterola u grupi nedijabetičara iznosila je 4,35 mmol/L, nije bilo razlike između dvije ispitivane grupe, što znači da su bile u referentnim vrijednostima, takođe zahvaljujući terapiji statinima.

U ispitivanoj grupi sa DM2T, srednja vrijednost HDL-holesterola je 0,87 mmol/L sa rasponom od 0,73 mmol/L do 1,04 mmol/L. U našoj DM2T grupi značajno je niža vrijednost HDL-holesterola, što dokazano dovodi do povećanog rizika za razvoja stenotično-okluzivne bolesti (100).

U kontrolnoj grupi srednja vrijednost HDL-holesterola je 0,94 mmol/L, sa rasponom od 0,79 mmol/L do 1,1 mmol/L. Prosječne vrijednosti HDL-holesterola se značajno razlikuju između ispitivanih grupa, DM2T vs. ne-dijabetičari (p=0,025). Prema ESC vodiču, za muškarce vrijednost HDL-a je >1,20 mmol/L, a za žene >1,40 mmol/L (35,64).

Ovaj podatak je izuzetno važan ako se uzmu u obzir podatci Ridkera PM. et al., kao i niza drugih autora, koji ukazuju da je HDL-holesterol nezavisni prediktor razvoja stenotično-okluzivne bolesti perifernih arterija (96-101).

Iz Framingamske studije (The Framingham Heart Study), na osnovu podataka je dokazano da rizik za razvoj infarkta miokarda raste za oko 25%, kada se smanji vrijednost HDL-holesterola u serumu za svakih 0,13 mmol/L i za muškarce i žene (67,68,82,102-112).

Na primjer, analiza 2.193 pacijenta sa srčanom bolešću iz COURAGE Study (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) koji su imali optimalnu terapiju je pokazala da je stepen smrtnosti manji za 33% u grupi koja je imala HDL-holesterola u gornjem kvartilu u odnosu na grupu sa HDL-holesterola u najnižem kvartilu (104). Većina ovih istraživanja su pokazala da nizak nivo HDL-holesterola je nezavisni prediktor rizika (101-103, 106-113, 114).

U našem istraživanju, u grupi DM2T, srednja vrijednost LDL-holesterola je 2,6 mmol/L. Prema ESC kriterijumima vrijednosti LDL-holesterola kod pacijenata poželjno bi bilo da iznosi <2,5 mmol/L i treba da bude primarni cilj u sprečavanju kardiovaskularnog incidenta. Prema ESC vodičima u pacijenata sa dijabetesom tip 2 i kardiovaskularnim bolestima, kao i bez kardiovaskularne bolesti koji imaju preko 40 godina, sa jednim ili više kardiovaskularnih riziko faktora i sa promjenama na ciljnim organima, preporučuje se vrijednost LDL-holesterola <1,8 mmol/L (35, 62, 111-116).

Prema PROCAM Study, kao najozbiljniji faktor rizika za aterosklerozu, izdvaja se nivo LDL-holesterola preko 5 mmol/L (38). Poželjan odnos LDL/ HDL-holesterola je manji od 1,5, jer se smatra da tada nema progresije volumena aterosklerotskog plaka (105,106). Boekhold SM et al, i Stone AJ. et al. objavili su podatke da i povišen nivo triglicerida, nezavisno od LDL-a, i HDL-a, takođe povećava incidenciju infarkta miokarda (111,112).

Na osnovu ovih studija može se zaključiti da je u procjeni ukupnog individualnog rizika važan nivo ukupnog holesterola, ali je kao cilj terapije lipidskih abnormalnosti uzeta vrijednost LDL-holesterola (38,105-107,109).

The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) ispitalaje hipotezu daje smanjenje LDL-holesterola i povišenje HDL-holesterola može spriječiti progresiju ili uzrokovati regresiju aterosklerotskog plaka tokom dvije i četiri godine praćenja (108). U CLAS studiji uključeno je 188 muškaraca s prethodnom srčanom bolešću i ugrađenim bypassom (CABG), nezavisno od koncentracije holesterola u plazmi. Bolesnici su randomizirani na dijetu plus placebo ili ne-statinska terapija i dijeta u kombinaciji sa kolestipol (30 g/dan) i nikotinska kiselina (3 do 12 g/dan). Tretirana grupa (kolestipol i nikotinska kiselina) imala smanjenje od 43% LDL-holesterola i povišenje HDL-holesterola od 37% (108,109).

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) je provedeno na 4.444 ispitanika sa anginom pektoris ili prethodnim infaktom miokarda i nivom ukupnog holesterola u plazmi između 5,5 i 8,0 mmol/L. Pacijenti su tretirani sa dijetalnom ishranom i placebo ili simvastatinom u dozi (20 do 40 mg/dan), sa ciljem da smanji nivo ukupnog holesterola ispod 5,2 mmol/L. Na kraju studija je praćena 5,4 godine, postojalo je jasno smanjenje ukupnog mortaliteta, statistički značajno smanjenje velikih koronarnih događaja kod bolesnika liječenih simvastatinom u odnosu na placebo što je u visokoj korelaciji sa ukupnim koncentracijama holesterola i LDL-holesterola. Procijenjeno je da svako dodatna smanjenja za 1% vrijednosti LDL-holesterola smanjio rizik za 1,7% (110, 111).

National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III navodi da su povišene vrijednosti LDL-holesterola glavni uzrok aterogeneze. Kod pacijenata sa homozigotnom ili heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom prije vremena ateroskleroza se javlja i u odsustvu svih drugih faktora rizika. Za smanjenje rizika za nastanak ateroskleroze najbitnije je smanjenje koncentracije LDL-holesterola (107,112-118).

Studije poput Framingham Heart Study i PROCAM Study potvrdile su da visoke vrijednosti LDL-holesterola povećavaju rizik za kardiovaskularni incident posebno kod pacijenata sa dijabetesom a višestruko povećava rizik ako je udružen sa arterijskom hipertenzijom i povišenim vrijednostima fibrinogena (67,68,119-123).

Vrijednosti HbA1c hemoglobina u kliničkoj praksi se koriste da bi se utvrdila kvaliteta prethodne tromjesečne regulacije šećerne bolesti. U našoj ispitivanoj grupi DM2T (n=113) srednja vrijednost HbA1c iznosila je 7,95%, sa rasponom od 7,2% do 9,2%. Ovakve vrijednosti HbA1c jasno ukazuju na lošu regulaciju glikemije, kao i uticaj loše regulacije na aterosklerotske komplikacije kod naših pacijenata.

Najčešće citirane studije iz ove oblasti, uticaja HbA1c na kardiovaskularne komplikacije, su, DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), u kojoj je to pokazano za tip 1 dijabetesa, te UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) za tip 2 dijabetesa. U DCCT, kao i u UKPDS Study uočeno je da je rizik razvoja komplikacija relativno nizak uz HbA1c niži od 7,5%, odnosno niži od 6,5% (114,115). Za makrovaskularne komplikacije, povezanost intenzivne metaboličke kontrole i ispoljavanja kliničkih znakova makrovaskularnih komplikacija je potvrđena u cijelom nizu studija, uz dilemu da li se radi o nezavisnom riziko faktoru, ili sadejstvu multiplih riziko faktora. Ovo se dijelom, pogotovo u DM2T, može pripisati postprandijalnoj hiperglikemiji povezanoj sa insulinskom rezistencijom, koja pogoduje razvoju makrovaskularnih komplikacija, a postoji i prije manifestne šećerne bolesti, ali i konkomitantnoj arterijskoj hipertenziji, pušenju, hiperlipoproteinemiji, polu i dobi pacijenta (114-119,123,124,125).

Meta-analiza studija pokazale su da je povećanje HbA1c udruženo sa povećanjem ukupnog kardiovaskularnog rizika. Porast HbA1c za 1% udružen je sa povišenim rizikom nastanka kardiovaskularnih bolesti za 18% (117).

Korelacija intenzivne glikemijske kontrole i makrovaskularnih ishoda u oboljelih sa DM2T, razmatrana je u 4 velike studije (ACCORD, ADVANCE, UKPDS i VADT). ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) studija u kojoj je primjenjen intenzivni režim regulacije glikemije, sa ciljnim HbA1c manjim od 6,0%, pokazala je da su pacijenti sa smrtnim ishodom imali HbA1c veći od 8,5% kao i izraženu dijabetičnu neuropatiju. Jedan od zaključaka je da moramo pacijente posmatrati u cjelosti njihovog kardiovaskularnog rizika, individualizirati terapiju, jer postoji rizični pacijent, a ne rizična glikemija (118). Naime, dokazi dobijeni iz ACCORD, ADVANCE i VADT ne sugerišu potrebu za velikim promjenama u ciljnim vrijednostima glikemijske kontrole, ali naglašavaju potrebu individualnog pristupa. Rizik mikrovaskularnih i neuropatskih komplikacija i u tipu 1 i tipu 2 dijabetesa smanjen je uz ciljni nivo HbA1c $\leq 7\%$. U odnosu na makrovaskularne

komplikacije, randomizovane kontrolisane studije intenzivne vs. Standardne glikemijske kontrole nisu pokazale signifikantno smanjenje kardiovaskularnih ishoda za vrijeme randomizacionog perioda studija. Međutim dugotrajno praćenje DCCT i UKPDS kohorti sugerišu da je tretman sa ciljnim HbA1c $\leq 7\%$ u godinama odmah nakon dijagnoze dijabetesa, udružen sa dugoročnom smanjenjem rizika od makrovaskularnih komplikacija. Zbog toga je generalni cilj HbA1c $< 7\%$, i za tip 1 i za tip 2 dijabetesa (117, 118).

Prema vodičima IDF (International Diabetes Federation) vrijednosti HbA1c $< 7\%$ reduciraju smanjuje mikrovaskularne komplikacije a za makrovaskularne komplikacije dobra glikoregulacija pokazala je u dugotrajnom praćenju skupine bolesnika, koji su učestvovali u DCCT i UKPDS studiji, da je postizanje HbA1c od 7% ubrzo poslije dijagnoze povezano sa dugoročnim smanjenjem makrovaskularnog incidenta (23,24, 26,117,118).

Upalni parametri koje smo pratili kod naših pacijenata dali su rezultate iz kojih nismo mogli dobiti signifikantne podatke. Ispitanici u ispitivanoj grupi DM2T imaju veće prosječne vrijednosti sedimentacije (SE) 32 (18-75) mm/h u odnosu na vrijednosti SE grupe ne-dijabetičara 23(9-46) mm/h. Ova razlika jeste signifikantna, $p=0,002$, međutim, vrijednosti sedimentacije ne možemo uzeti kao parametar koji utiče na makrovaskularne komplikacije kod dijabetesa.

U našem istraživanju, u grupi ispitivanih pacijenata sa DM2T srednje prosječne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) iznosile su 30 mg/L vs. vrijednosti CRP-a grupe ne-dijabetičara 15,3 mg/L (9-46). Prosječne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP-a) se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa $p=0,047$.

CRP je dokazano povezan sa kardiovaskularnim mortalitetom. C-reaktivni protein je faktor upale, a procjena koncentracije u plazmi CRP, predviđa dugoročni rizik od prvog infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udar, ili periferne bolesti arterija (119-121).

The Physicians' Health Study je prospektivna kontrolna studija na 144 zdrava muškarca koji su kasnije razvili simptomatsku perifernu arterijsku bolest. Medijana nivoa CRP-a na početku je bila znatno veća među onima koji su naknadno razvili perifernu arterijsku bolest. Podatci ove studije pokazuju da su među zdravim muškarcima, osnovni nivoi CRP predviđaju budući

rizik od razvoja simptomatske periferne arterijske bolesti i preko ovoga parametra možemo pretpostaviti da hronična upala ima ulogu u patogenezi aterotromboze(101,120,121).

Framingham Offspring Study ocenjuje nivo CRP u 3006 bolesnika bez kardiovaskularnih bolesti (KVB), a praćeni su u prosjeku 12 godina. U odnosu na pacijente sa CRP <1 mg/L, a nakon usklađivanja tradicionalnih faktora rizika, pacijenti sa CRP>3 mg/L imali su značajno veći rizik od fatalnog kardiovaskularnog događaja, uključujući infarkt miokarda (MI) ili smrt od kardiovaskularne bolesti (HR 1.88, 95% CI 1,18-3,00), kao i veći rizik od ukupnih kardiovaskularnihoboljenja (fatalni IM, angina pectoris, moždani udar, klaudikacija); HR 1,58, 95% CI 1,16-2,15) (120).

The Honolulu Heart Program ocijenio je odnos između CRP i budućeg infarkta miokarda u 8006 muškaraca bez kardiovaskularne bolesti u trenutku upisa. Nakon prilagođavanja za ostale kardiovaskularne faktore rizika, rizik za infarkt miokarda povećan je sa porastom razine CRP (121).

Edinburgh Artery Study povezuje povišene vrijednosti fibrinogena s nastankom periferne arterijske bolesti, te ukazuje da vrijednosti fibrinogena povišene za 0,7 g/L kroz pet godina povećavaju rizik nastanka periferne arterijske bolesti za 35% (122). Viši nivo fibrinogena je predstavljao i veći rizik za razvoj akutnog infarkta miokarda kod bolesnika sa anginom pectoris i veću mogućnost da dođe do reinfarkta kod bolesnika sa preležanim infarktom miokarda (122,123).

Najpoznatije studije koje su prospektivno pratile zdrave ispitanike duže od 5 godina, a koje su potvrdile ulogu fibrinogena kao primarnog i nezavisnog faktora rizika za nastanak simptomatske ishemijske bolesti srca ili mozga su Northwick Park Heart Study, Framingham i PROCAM Study. U ovim istraživanjima se pokazalo da fibrinogen zajedno sa LDL-holesterolom i hipertenzijom ima sinergističan učinak, tj. da prisustvo 2 ili sva tri pomenuta faktora rizika, višestruko povećava rizik za nastanak ishemijske bolesti (123-127).

U našoj ispitivanoj grupi, DM2T, srednja vrijednost fibrinogena bila je 5,15 g/L. U kontrolnoj grupi, ne-dijabetičara, srednje vrijednost fibrinogena je 4,85 g/L. Prosječne vrijednosti fibrinogena se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa p=0,156, ujednačene su.

Brojne prospektivne studije su dokazale da viši nivo fibrinogena u krvi predstavlja značajan rizik za nastanak kardiovaskularnog incidenta i iznenadne srčane smrti kod prethodno zdravih srednjovječnih osoba oba spola (119).

U našem istraživanju, prikazane prosječne vrijednosti parametara krvne slike (Erc, Lkc i Trc) između grupe ispitanika sa DM2T i ne-dijabetičara se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa. U grupi ispitivanih pacijenata, DM2T, srednja prosječna vrijednost uree iznosila je 7,1 mmol/L a vrijednosti uree kontrolne grupe, ne-dijabetičara, 6,5 mmol/L. Prosječne vrijednosti uree se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,199$.

U grupi ispitivanih pacijenata, DM2T, srednja prosječna vrijednost kreatinina iznosila je 88 umol/L, a vrijednosti kreatinina kontrolne grupe ne-dijabetičara iznosile su 74,0 umol/L. Prosječne vrijednosti kreatinina se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,0001$, signifikantno je veća u grupi DM2T.

Poznato je da kod pacijenata sa dijabetesom jedna od komplikacija šećerne bolesti su bolesti bubrega, odnosno dijabetična nefropatija. Povećan rizik kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti je poznat, ali sada postoji jasan dokaz da blage do umjerene bubrežne disfunkcije su takođe povezane sa značajnim povećanjem kardiovaskularnih bolesti. Iz smjernica National Kidney Foundation iz 2002. godine i American College of Cardiology/American Heart Association iz 2004. godine, preporuka je da se hronična bubrežna bolest može smatrati ekvivalentnim kardiovaskularnim rizikom (127,128).

Lee My et al. su proveli studiju na 8259 pacijenata sa DM2T upisanih u The Kaohsiung Medical University Research Database. Ova studija ima za cilj da se utvrdi da li HbA1c varijabilnost je povezan sa kardiovaskularnim događajima kod tip 2 dijabetesa sa očuvanom bubrežnom funkcijom u odnosu sa hroničnu bubrežnu insuficijenciju. Tokom perioda praćenja od 6,3 godine, kardiovaskularni događaj se desio u 8,9% bolesnika. U ovoj studiji, veća varijabilnost HbA1c je povezana s povećanim kardiovaskularnim rizikom među pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega, ali ne i kod pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega (129).

UKPDS Study naglašava vrijednost sistolnog krvnog pritiska kao riziko faktora za kardiovaskularna oboljenja.. U UKPDS studiji smatraju da rigorozna kontrola krvnog pritiska znatno smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti uz redukciju rizika u rasponu od 24% do 56% (130).

U ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Study uključeno je 4733 pacijenata s DM2T koji su bili podijeljeni u dvije grupe u odnosu na sistolni krvni pritisak: grupa intenzivne terapije gdje je sistolni pritisak manji od 120 mmHg i grupa standardne terapije gdje je sistolni pritisak manji od 140 mmHg, a navedeni pacijenti su imali kardiovaskularnu bolesti ili najmanje dva faktora rizika za kardiovaskularnu bolesti. Pacijenti su u prosjeku praćeni 4,7 godina. U ovoj studiji kod pacijenata s DM2T sa visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja, smanjenje sistolnog krvnog pritiska manje od 120 mm Hg (intenzivni tretman), nije smanjilo stopu ukupnog fatalnog ishoda ili velikog kardiovaskularnog događaja u odnosu na grupu čiji je sistolni krvni pritisak bio manji od 140 mm Hg (standardni tretman). Ovakav ishod bio je i očekivan obzirom da je vrijednost sistolnog protiska <140 mmHg, u svim smjernicama označena kao normalna, ili visoko normalna vrijednost, sa zaključkom da je bespotrebno insistirati na sistolnom pritisku manjem od 120 mmHg (131).

S druge strane, u SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Study randomizirano je 9361 pacijenta u dobi od ≥ 50 godina sa sistolinim pritiskom od 130 do 180 mmHg, sa povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih ishoda (ali bez dijabetesa). Podjeljeni su u dvije grupe: prva gdje je cilj bio da sistolini RR bude <120 mmHg (intenzivni tretman) i druga gdje je cilj bio da sistolni RR bude <140 mmHg (standardni tretman) (132).U ovoj studiji došlo se do zaključka da je među pacijentima sa visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja, ali bez dijabetesa, čiji je cilj bio sistolni pritisak manji od 120 mm Hg (intenzivni tretman), u odnosu na grupu čiji je sistolni pritisak bio manji od 140 mm Hg (standardni tretman), bila niža stopa od fatalnog ili velikog kardiovaskularnih događaja. Zaključak je da raspon ispitanika sa sistolinim pritiskom od 130 do 180 mmHg, koji su uključeni u studiju i postigli ciljne vrijednosti <140 mmHg, implicira sam po sebi (*per se*) redukciju kardiovaskularnog ishoda (132,133).

Prosječne brzine protoka kroz art.iliaca externu se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa $p=0,188$. Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu protoka kroz art.iliaca

externu 90,0(68,5-109,0)) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 97,0(87,0-105,5) cm/s. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz a. iliacu externu su statistički značajno manje od referentnih, $p < 0,05$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu protoka kroz art.femoris communis 80,0(68,5-109,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 85,5(8,0-95,5) cm/s. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz art.femoris communis su statistički značajno manje od referentnih $p < 0,05$, dok razlika između grupa nije statistički značajna, $p = 0,812$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu protoka kroz a.femoris superficialis 47,0 (31,0-80,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 35,0 (31,0-48,0) cm/s. Prosječne brzine protoka kroz a.femoris superficialis su niže kod ispitanika iz grupe ne-dijabetičara, $p = 0,051$. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz arteriju femoris superficialis su statistički značajno manje od referentnih $p < 0,05$, dok razlika između grupa je statistički značajna $p = 0,051$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu protoka kroz a.profundu femoris 28,0 (23,0-43,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 39,5 (27,7-51,3) cm/s. Prosječne brzine protoka kroz a.profundu femoris su niže kod ispitanika DM2T, $p = 0,053$. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz a.profundu femoris su statistički značajno manje od referentnih, $p < 0,05$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu protoka kroz a. popliteu 30,0(15,0-35,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupine-dijabetičara 29,0(15,0-29,0) cm/s. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz a.popliteu su statistički značajno manje od referentnih, $p < 0,05$, dok razlika između grupa nije statistički značajna, $p = 0,393$.

Prosječne brzine protoka kroz a.tibialis posterior se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p = 0,312$. Ispitanici sa DM2T imaju prosječnu brzinu protoka kroz a.tibialis posterior 20,0(15,0-35,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara 23,0 (25,0-29,0) cm/s. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz a.tibialis posterior su značajno manje od referentnih, $p < 0,05$.

Ispitanici sa DM2T imaju prosječnobrzinu protoka kroz a.tibialis anterior 16,0(12,0-32,0) cm/s, dok je prosječna brzina protoka kroz istu arteriju u grupi ne-dijabetičara iznosi 24,0(11,0-23,0) cm/s. Prosječne brzine protoka kroz a.tibialis anterior se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,008$. U obje grupe ispitanika prosječne vrijednosti brzine protoka kroz a.tibialis anterior su statistički značajno manje od referentnih $p<0,05$. U grupi DM2T protoci su statistički značajno manji u odnosu na grupu ne-dijabetičara, $p=0,008$. U navedenim podacima vidi da su protoci u obje grupe pacijenata na svim arterijama donjih ekstremiteta signifikantno niži u odnosu na referentne vrijednosti. To pokazuje da riziko faktori kao što su dijabetes, arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, pušenje signifikantno utiču na razvoj stenotično-okluzivne bolesti.

U Framingham Heart Study dokazano je da je pušenje, arterijska hipertenzija i dijabetes najznačajniji uzročnici kardiovaskularne bolesti bez obzira na pol pacijenta (82,83).

Velika MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial) studija je pokazala da je absolutni rizik od smrtnosti usljed kardiovaskularnih oboljenja tri puta češći u muškaraca sa dijabetesom, nego u onih bez dijabetesa (133). Rizik se dodatno povećava u prisustvu većeg broja faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja (134).

Collwel et al. zaključuju da je potpuno jasno da major riziko faktori utiču na razvoj ateroskleroze kod dijabetičara, da multipliciraju efekat jednih na druge, da akceleriraju proces ateroskleroze i da su višestruko ugroženi oni pacijenti koji uz dijabetičnu angiopatiju imaju i koronarnu ishemičnu bolest kao i cerebrovaskularnu bolest (135).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) odredio je kumulativne efekte poznatih faktora rizika za perifernu arterijsku bolest. Faktori rizika za perifernu arterijsku bolest su dob, pol, rasa/ etničke pripadnosti, hipertenzija, dijabetes, hronične bolesti bubrega, kao i pušenje. Vjerovatnoća za perifernu arterijsku bolest povećava se sa svakim dodatnim prisutnim faktorom rizika. Sa prisutnim jednim faktorom rizika u odnosu na pacijente bez faktora rizika, rizik za perifernu arterijsku bolest nije bio značajan (odds ratio [OR] 1,5, 95% CI, 0,9-2,6). Za dva faktora rizika, rizik za perifernu arterijsku bolest se gotovo učeterostružio (ili 3,7 95% CI 2,3-6,1), a za tri faktora rizika rizik je povećan 10 puta (OR 10,2, 95% CI 6,4-16,3). Pušenje je faktor rizika povezan s najvećim rizikom za perifernu arterijsku bolest (136).

U našem istraživanju, u grupi ispitanika sa DM2T, broj pacijenata sa stenozom bio je $n=23$ (20,4 %), a sa okluzijom $n=90$ (89,6%), što ukazuje na visok procenat zastupljenosti aterosklerotskih promjena tipa okluzije na magistralnim arterijama donjih ekstremiteta koja najčešće zahvata poplitealno-kruralni segment kod DM2T pacijenata.

Ispitanici sa dominantnim okluzivnim promjenama imaju veće prosječne vrijednosti HbA1c 8,25% (7,37-9,4%) u odnosu na vrijednosti HbA1c grupe sa dominantnim stenotičnim promjenama 7,3(6,9-7,7) %. Prosječne vrijednosti HbA1c se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,002$.

U obje grupe se vidi da su vrijednosti HbA1c bile iznad 7%, što predstavlja rizik za razvoj stenotično-okluzivne bolesti, dok je kod pacijenata sa dominantno okluzivnim promjenama HbA1c signifikatno veći u odnosu na pacijente sa dominantno stenotičnim promjenama.

The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) je dizajnirana da istraži ulogu kontrole glikemije na komplikacije dijabetesa u novootkrivenih pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike u makrovaskularnim komplikacijama bolesti u grupi na intenziviranoj i konvencionalnoj terapiji (znači HbA1c vrijednosti 7,0 i 7,9 posto, odnosno) u primarnoj analizi. U UKPDS ukazuju da početne intenzivne kontrole $HbA1c < 7\%$, kod osoba sa novootkrivenim dijabetesom, imaju dugoročnu korist u smanjenju rizika od infarkta miokarda i smrtnosti vezanoj za dijabetes (115).

U našem istraživanju, ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju prosječne vrijednosti holesterola 4,4(3,55-4,92) mmol/L, a vrijednostima holesterola grupe sa stenotičnim promjenama 4,2 (3,6-4,9) mmol/L. Prosječne vrijednosti holesterola se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,972$.

Prosječne vrijednosti HDL-holesterola se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa $p=0,126$. Ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju prosječne vrijednosti HDL-a 0,91 (0,78-1,1) mmol/L, sa vrijednostima HDL-holesterola grupe sa stenotičnim promjenama 0,96(0,82-1,16) mmol/L.

Prosječne vrijednosti LDL-holesterola se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, $p=0,985$, vrijednosti su ujednačene. Ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju

približne prosječne vrijednosti LDL-holesterola 2,7(2,2-3,17)mmol/l, dok su vrijednosti LDL-holesterola grupe sa stenotičnim promjenama 2,4(1,7-2,7) mmol/L.

Ispitanici sa okluzivnim promjenama imaju prosječne vrijednosti skora riziko faktora SCORE=7,0(3,75-10,25)%, i u prosjeku su manje od prosječnih vrijednostima riziko skora grupe sa stenotičnim promjenama SCORE=8,0(3,0-12,0) %. Prosječne vrijednosti skora rizikofaktora se statistički značajno ne razlikuju između ispitivanih grupa, p=0,791. Kod pacijenata sa dominantno stenotičnim i dominantno okluzivnim promjenama, skor riziko faktora je bio visok, obzirom da se SCORE >5% smatra visokim kardiovaskularnim rizikom(62).

American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)smjernice za perifernu arterijsku bolest identifikovali su sljedeće grupe sa većom prevalencijom periferne arterijske bolesti (66).

- Godine ≥ 70 godina
- Godine 50-69 godina sa istorijom pušenja ili dijabetesa
- Starost 40-49 godina sa dijabetesom i najmanje još jednim faktorom rizika za aterosklerozu
- simptomi na koji ukazuju na klaudikaciju pri naporu, ili ishemijski bol u mirovanju
- Patološki nalaz pulzacija na donji ekstremitetima
- Poznata ateroskleroza na drugim lokacijama (npr. koronarne, karotidne, renalne arterije)

Faktori rizika za perifernu arterijsku bolest, odnosno kod DM2T makrovaskularnu dijabetičnu angiopatiju, su isti kao i za razvoj koronarne ateroskleroze (70).

U Chicago Heart Association Detection Project in Industry studiji u kojoj je učestvovalo 20.000 muškaraca i žena, koji su praćeni 22 godine, sa dva ili tri glavna faktora rizika serumski holesterol ≥ 5.2 mmol/L, povišen sistolni i dijastolni krvni pritisak ($\geq 120/80$ mmHg), i pušenje cigareta, i muškarci i žene imaju značajno povećanje relativnog rizika od koronarne bolesti srca (5,5 muškarci i 5,7 žene), kardiovaskularne bolesti (4.1, i 4.5), i smrtnog ishoda (3.2, i 2.3) (137).

U našem istraživanju, HbA1c može biti prediktor za razvoj okluzija na arterijama donjih ekstremiteta kod dijabetičara sa DM2T, p=0,006, EXP(B)=0,546. Ukoliko se vrijednosti HbA1c povećaju za 1%, šansa za razvoj okluzije na donjim ekstremitetima povećava se za

45% u našem uzorku, n=113, dok u populaciji ovakvih ispitanika šansa za okluzijom se kreće između 6 i 16%.

UKPDS studija je dokazala da smanjenje HbA1c za 1% smanjuje rizik od periferne arterijske bolesti za 43%, infarkta miokarda za 14%, cerebrovaskularnog inzulta za 12%, smrtnosti vezane za dijabetes 21% i mikrovaskularnih bolesti za 37% (115).

Studija NHANES pokazala je povećan rizik za perifernu arterijsku bolest u bolesnika s dijabetesom (omjer vjerojatnosti [OR] 2,71, 95% CI 1,03-7,12), dok su veći nivo rizika imali samo pušači (OR 4,46, 95% CI 2,25-8,84) (138).

Leibson CL. et al. u prospektivnoj studiji s više od 20 godina praćenja, utvrdili su povećani rizik od smrti (HR 2.9, 95% CI 1.3-4.0) za bolesnike s dijabetesom i sa perifernom arterijskom bolesti, u usporedbi s onima bez dijabetesa (139). Loša kontrola glikemija postepeno povećava rizik od ateroskleroze. Analiza 13 studija, upoređivanja hiperglikemije i kardiovaskularnog rizika, pokazalo je povećanje 26% rizika za svako povećanje HbA1c od 1% (139,140).

HbA1c može biti prediktor za razvoj ishemije na arterijama donjih ekstremiteta kod pacijenata sa DM2T, p=0,044, EXP(B)=0,754. Ukoliko se vrijednosti HbA1c smanje za 1%, šansa za ishemiju na donjim ekstremitetima se smanjuje za 25% u našem uzorku, n=113, dok u populaciji ovakvih ispitanika šansa za okluzijom se kreće između 43 i 2%.

U našem istraživanju, skor riziko faktora može biti prediktor za razvoj ishemije na arterijama donjih ekstremiteta kod pacijenata sa DM2T, p=0,0001, EXP(B)=0,82. Ukoliko se vrijednosti skora smanje za 1%, šansa za razvoj ishemije na donjim ekstremitetima se smanjuje za 18% u našem uzorku, n=113, dok u populaciji ovakvih ispitanika šansa za okluzijom se kreće između 26 i 9%.

The Health Professionals Follow-up Study provedena 44,985 ispitanika u SAD bez istorije kardiovaskularnih bolesti praćeni su 24,2 godine (1986-2011 god.). Faktori rizika: pušenje, hipertenzija, hiperholesterolemija, DM2T, su nezavisno povezani s većim rizikom od nastanka arterijske bolesti, te rizik populacije za razvoj arterijske bolesti iznosi 75% (141).

U našem istraživanju, dob ispitanika može biti prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta $p=0,0001$, $EXP(B)=0,729$. Mogućnost za terminalnu ishemiju na donjim ekstremitetima se povećava prema starijim dobnim grupama u našem uzorku, $n=217$, dok u populaciji ovakvih ispitanika šansa za terminalnom ishemijom se kreće između 35 i 18%.

Godine doprinese razvoju kardiovaskularnih bolesti. Savji N et al. u studiji koja je obuhvatila više od 3,6 miliona ljudi starosti od 40 godina i stariji koji su bili podvrgnuti skriningu za kardiovaskularne bolesti. Prevalencija za kardiovaskularne bolesti značajno se povećala sa svakom decenijom života:

- 2 posto od 40 do 50 godina starosti
- 3,5 posto od 51 do 60 godina starosti
- 7,1 posto od 61 do 70 godina starosti
- 13 posto od 71 do 80 godina starosti
- 22,3 posto od 81 do 90 godina starosti
- 32,5 posto od 91 do 100 godina starosti (142).

Nakon prilagođavanja tradicionalnih faktora rizika, svaka dodatna decenija života bila je povezana udvostručenjem rizika za kardiovaskularne bolesti (142).

U našem istraživanju, pol ispitanika može biti prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta, $p=0,031$, $EXP(B)=2,5$. Ženski pol ima dva puta više šansu za terminalnu ishemiju na donjim ekstremitetima u našem ukupnom uzorku, $n=217$, dok je u opštoj populaciji rizik za terminalnom ishemijom između jedan i pet puta.

U studiji koja je sprovedena u Švedskoj kod pacijenata od 60 do 90 godina starosti, žene imaju veću prevalenciju periferne arterijske bolesti u odnosu na muškarce. U ovoj studiji, prevalencija teške ishemije ekstremiteta bila je veća u žena u odnosu na muškarce (1,5 u odnosu na 0,8%). Prevalencija teške ishemije ekstremiteta je 13,2% u žena, i 4,3% u muškaraca. Razlika je vjerovatno u vezi sa znatno većom učestalosti hiperholesterolemije (88,2% u odnosu na 73%), metaboličkog sindroma (78% u odnosu na 43%), i dijabetesa (67,6% u odnosu na 42,9%) u ženskih pacijenata (143).

U našem istraživanju, prisustvo bolesti, DM2T, može biti prediktor za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta, $p=0,006$, $EXP(B)=2,68$. Ukoliko ispitanici dobiju dijabetes melitus tip 2 imaju dva puta više šansu za terminalnu ishemiju na donjim ekstremitetima u odnosu na ne-dijabetičare, dok se u opštoj populaciji ova kreće između jedan i pet puta.

Da dijabetičari imaju povećan kardiovaskularni rizik pokazano je i u East/West Study, gde je nađeno da dijabetičari bez prethodnog infarkta miokarda imaju isti rizik za infarkt miokarda kao i ne-dijabetičari sa prethodnim infarktomiokarda (144).

U našem istraživanju, prosječne vrijednosti HbA1c kod ispitanika sa Fontaine II stadijem bolesti, $n=43$, iznosile su 7,7% (7,2-8,9), kod ispitanika sa F III stadijem, $n=19$, 8,4% (7,3-9,4), i kod ispitanika sa F IV stadijem, $n=51$, 8,1% (7,2-9,4). Može se zaključiti da nivo vrijednosti HbA1c, odnosno loša regulacija glikemije, korespondira sa većim stadijem stenotično-okluzivne bolesti.

U ispitivanoj grupi pacijenata sa DM2T, multisegmentalna bolest arterija je bila prisutna kod 61 ($n=61$) 53,9% pacijenata, femoro-poplitealna kod 35 ($n=35$) 31%, zatim kruralna kod 15 ($n=15$) 13,3%, i ilijako-femoralna kod samo 2 pacijenta, 1,8%. Multisegmentalna bolest predstavlja istovremeno postojanje stenotične ili stenotično-okluzivne bolesti na više nivoa arterijskog magistralnog segmenta što ukazuje da je dijabetes melitus tip 2 snažan akcelerator ateroskleroze. Jude EB et al. dokazali su da je stenotično-okluzivna bolest kod dijabetičara dominantno multisegmentalna, da je klinički tok brži i da su kod dijabetičara pogođene i kolateralne arterije (145).

U našem istraživanju, kod ne-dijabetičara multisegmentalnu bolest arterija imalo je 55 pacijenata (52,9%). Norgren L et al. iznose podatke multisegmentalne bolesti, gdje su najzastupljeniji natkoljeno-potkoljeni tip 40% (146). Jude EB et al. iznose podatke o podjednako zastupljenosti monosegmentalne i multisegmentalne bolesti kod ne-dijabetičara, i da je hospitalni mortalitet manji kod ne-dijabetičara 0,5-1,0% u odnosu na dijabetičare 1,5-3,0% (145,146).

U našem istraživanju, kod ispitanika DM2T grupe, zastupljenost multisegmentalne bolesti, iznosila je 53,9% pacijenata, a u grupi ne-dijabetičara 52,9% pacijenata.

7. ZAKLJUČCI

1. Ispitanici DM2T grupe sa dominantnim okluzivnim promjenama imali su signifikantno veće vrijednosti HbA1cu odnosu na vrijednosti HbA1c grupe sa dominantnim stenotičnim promjenama.

2. Vrijednosti HbA1c u F III i F IV stadiju bolesti (klasifikacija po Fontaine-u) bile su 8,4% odnosno 8,25, signifikantno više od normalnih vrijednosti. Skor riziko faktora za ispitivanu grupu, DM2T, iznosio je 7% (SCORE visokog kardiovaskularnog rizika), a u kontrolnoj grupi, ne-dijabetičara, iznosio je 8%, te obje grupe spadaju u visoko rizične. U obje grupe multisegmentalne promjene su bile najzastupljenije, u grupi DM2T najzastupljenije su bile promjene na kruralnim arterijama.

3. HbA1c može biti prediktor za razvoj okluzija na arterijama donjih ekstremiteta kod ispitanika sa DM2T.

4. Ispitanici DM2T grupe sa okluzivnim promjenama imali su visoke vrijednosti HbA1c, $\geq 8,25\%$.

5. Povišen nivo HbA1c i skor riziko faktora mogu biti prediktori za razvoj terminalne ishemije na arterijama donjih ekstremiteta kod pacijenata DM2T grupe. Prema našim rezultatima granična vrijednost (cut-off) HbA1c za razvoj terminalne ishemije na donjim ekstremitetima iznosi $\geq 8,3\%$, a granična vrijednost (cut-off) skora riziko faktora za razvoj terminalne ishemije na donjim ekstremitetima, iznosi SCORE $\geq 7\%$.

6. U hemodinamskom kliničkom parametru, najveća sistolna brzina (PSV-peak systolic velocity) na arterijama donjih ekstremiteta bila je signifikantno niža u odnosu na normalne vrijednosti PSV-a, u obje grupe. Vrijednosti PSV-a a. profunde femoris i a. tibialis ant. bile su signifikantno niže kod DM2T grupe.

7. Vrijednosti HDL-holesterola se statistički značajno razlikuju između ispitivanih grupa, niže su u DM2T grupi, dok su vrijednosti C-reaktivnog proteina i kreatinina signifikantno više u ispitivanoj DM2T grupi.

8. LITERATURA

1. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function. *Circulation* 2012;126(6):753-67.
2. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences* 2013;9(10):1057.
3. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-1478.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55(6):1577-96.
5. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.
6. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012;308(11):1150-9.
7. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239-2244.
8. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1043(1):9-19.
9. Dajak M. Biohemija formiranja i analiza glikohemoglobina. *Jugoslav Med Biochem* 2003;22:33-41.

- 10.** Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:36-42.
- 11.** Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009;55:1019–1021.
- 12.** Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. The IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1C in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004; 50:166–174.
- 13.** Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin chem* 2008;54:240– 248.
- 14.** Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 2010;38(8):397-402.
- 15.** Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):158-65.
- 16.** Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109(2):184-9.
- 17.** Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Womens Health Initiative. *Circulation* 2012;125(14):1748-56.
- 18.** Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):937-54.
- 19.** Cardiovascular Diseases Prevention on Clinical Practise, Fourth Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease in Clinical Practise. Chairperson: Graham I. In:

Compendium of Abridged ESC Guidelines 2010 (eds): Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, et al. London: Springer Healthcare. 2010;3-13.

20. Lewington S, Clarke R, Quzilbach N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1902-13.

21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure* 2013;22(4):193-278.

22. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 9th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2006;25-55.

23. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2010;87(1):4-14.

24. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2014;2(8):634–647.

25. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM (eds). *Current medical diagnosis & treatment* 2010. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.

26. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser DK, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS. One* 2013;8(7):e65174.

27. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000–2012. Global health estimates technical paper WHO/HIS/HSI/GHE/2014.7. Geneva: World Health Organization; 2014.

- 28.** Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens* 2002;20:1743-51.
- 29.** Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab* 2000;26:282-6.
- 30.** Ballinger A, Patchet S. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In. Ballinger A, Patchet S.(Eds.) *Clinical Medicine*.Edinburgh; London; Saunders;Elsevier 2007;647-657.
- 31.** Vinit NV, Hogg EM, Kibbe RM. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;51(1):230-241.
- 32.** Jörneskog G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are. *Scandinavian Journal of Surgery* 2012;101(2):114-8.
- 33.** Jude EB, Oyiba OS, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1433-1437.
- 34.** Thompson GR. Coronary calcification score: the coronary risk impact factor. *Lancet* 2004;363:557-9.
- 35.** Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- 36.** Trialists CT. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet* 2012;380(9841):581-90.
- 37.** Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High-density lipoprotein as protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1997; 622:707-14.

- 38.** Versteypelen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology* 2011;18(5):904.
- 39.** The Expert Panel. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- 40.** Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883-95.
- 41.** Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-52.
- 42.** Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, et al. Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003; 34:1375-81.
- 43.** Sotoda Y, Hirooka S, Orita H, Wakabayashi I. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities. *Nihon Eiseigaku Zassh* 2015;70:211-9.
- 44.** Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121(6):750-8.
- 45.** Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert review of cardiovascular therapy* 2008;6(6):883-95.
- 46.** Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, Mikhailidis DP. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public health* 2013;127(5):435-41.

- 47.** Chan RS, Woo J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2010;7(3):765-83.
- 48.** Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014;384(9945):766-81.
- 49.** Aschley G. Obesity and associated risk factors. *Abdominal Obesity* 2009;17:48-54.
- 50.** Sancho-Rodriguez N, et al. Observational study of lipid profile and LDL particle size in patients with metabolic syndrome. *Lipids in Health and Disease* 2011;10:162.
- 51.** Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and another emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:19-31.
- 52.** Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atherosclerosis and thrombosis* 2011;18(8):629-39.
- 53.** Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological reviews* 2013;93(1):359-404.
- 54.** Cote M, et al. Adiponectinaemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1434-1439.
- 55.** Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:20-24.
- 56.** Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr* 2009;4:113-9.
- 57.** Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the

MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(18):1775-83.

58. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.

59. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk. *Circulation* 2009;119(17):2408-16.

60. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary of Systematic Reviews Conducted for the US Preventive Services Task Force. *Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease. Ann Int Med* 2009;151(7):496-507.

61. Song B, Shu Y, Ning Xu Y, Fu P. Plasma fibrinogen level and risk of coronary heart disease among Chinese population: a systematic review and meta-analysis *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:13195–13202.

62. Cooney MT, Dudina A, D'agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention. *Circulation* 2010;122(3):300-10.

63. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G et al. (on behalf of the EURIKA Investigators). Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:541-50.

64. Graham IM, Stewart M, Hertog MG; Cardiovascular Round Table Task Force. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:839-45.

65. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;10;331:551.

66. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic

vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):2130-9.

67. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *The American journal of cardiology* 2008;102(7):825-30.

68. Hense W, Schulte H, Lowe I H, Assman G, Keil U. Framingham risk function over estimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Ausburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45.

69. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation *Circulation* published online November 3, 2011.

70. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *International journal of behavioral medicine*. 2012 Dec 1;19(4):403-88.

71. Ryden L, Standy E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Jan BM, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.

72. Ichihashi S, Higashiura W, Itoh H, et al. Long-term outcomes for systematic primary stent placement in complex iliac artery occlusive disease classified according to Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)-II. *J Vasc Surg* 2011;53(4):992-9.

73. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-765.

74.Creager M. Vascular Disease In Libby P (ed). Essential Atlas of Cardiovascular Diseases Philadelphia: Springer Current Medicine Group LLC 2009:71-90.

75.Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). ACC/AHA Task Force and Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006;47:1239-1312.

76.Alastair JJ, Wood D. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication New Eng J Med 2001;344:1608-1621.

77. Henke P. Management of Patients with Acute Limb Ischemia. In: Rajagopalan S, Mukherjee D, and Mohler E, (Eds): Manual of Vascular Diseases. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia. 2008:89-98.

78. Myers K, Clough A. The Duplex scan. In: Myers K and Clough A (eds). Making Sense of Vascular Ultrasound. London: Arnold Publish. Holder Headline group. 2004;161-174.

79. Allan PL, Galagher K. Scanning technique. In: Allan PL, Dubbins PA, Pozniak MA, and McDicken WN (eds). Clinical Doppler Ultrasound. London: Churchill-Livingston. 2006;77-94.

80. Roditi G. Aortoiliac lesions: imaging modality options (TASC types A,B,C and D) In: Greenhalgh RM (Ed.) Towards Vascular and Endovascular Consensus. BIBA publishing & Medical Ltd. London. 2005:282-315.

81. Arterial disease.In: Rasmunssen TE, Clouse WD, Tonnsesen BH (eds). Handbook of Patient Care in Vascular Diseases. Philadelphia:Lippincot Williams&Wilkins. 2008:1-11.

82.History and Physical Examination of the Arterial system. In: Rasmussen TE, Clouse WD, Tonnsesen BH. (eds). Handbook of Patient Care in Vascular Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008;32-41.

- 83.** Lower Extremity Ischemia. In: Rasmussen TE, Clouse WD, Tonnessen BH (eds). Handbook of Patient Care in Vascular Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008;196-247.
- 84.** Myers K, Clough AM. Performing a scan. In Myers K and Clough AM (eds). Practical Vascular Ultrasound: an illustrated guide. Taylor&Francis group, LLC, Boca Raton, USA. 2014;25-42.
- 85.** Myers K, Clough AM. Diseases of arteries to the lower limbs. In Myers K and Clough AM (eds). Practical Vascular Ultrasound: an illustrated guide. Taylor&Francis group, LLC, Boca Raton, USA. 2014;87-122
- 86.** Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes-a review. Diabetic medicine. 2010;27(1):4-14.
- 87.** Kallio PM, Forsblom C, Groop PH, et al. Development of New Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients With Type 2 Diabetes During a Mean Follow-Up of 11 Years. Diabetes Care 2003;26:1241-1245.
- 88.** Scicali R, Giral P, Gallo A, et al. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. Atherosclerosis 2016; 255:102-108.
- 89.** Di Pino A, Scicali R, Calanna S, et al. Cardiovascular risk profile in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes identified by HbA(1c) according to American
- 90.** Novo S, Peritore A, Trovato RL, Guarneri FP, Di Lisi D, Muratori I, Novo G. Preclinical atherosclerosis and metabolic syndrome increase cardio-and cerebrovascular events rate: a 20-year follow up. Cardiovascular diabetology 2013;12(1):155-9.
- 91.** Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A call to action: Women and peripheral artery disease. Circulation 2012;125(11):1449-72.
- 92.** Brevetti G, Bucur R, Balbarini A, et al. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008;9:382.

- 93.** Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in US outpatients with peripheral arterial disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Am Heart J* 2009;158:1038.
- 94.** Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007; 32:328.
- 95.** Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:651.
- 96.** George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, et al. How Does Cardiovascular Disease First Present in Women and Men? Incidence of 12 Cardiovascular Diseases in a Contemporary Cohort of 1,937,360 People. *Circulation* 2015;132:1320.
- 97.** Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738.
- 98.** Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:173.
- 99.** Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology* 2009; 60:335.
- 100.** Hylton JR, Smith CA, Li CS, Pevac WC. Octogenarians develop infrapopliteal arterial occlusive disease in the absence of traditional risk factors. *Ann Vasc Surg* 2014; 28:1712.
- 101.** Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285(19):2481-5.
- 102.** Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105:1424.

103. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357(13):1301-10.

104. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(20):1826-33.

105. Liu J, Sempos C, Donahue R, et al. Joint Distribution of Non-HDL and LDL cholesterol and Coronary Heart Disease Risk Prediction Among Individuals With and Without Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1916- 21

106. American College of Cardiology. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2).

107. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol* 2012;110(2):307-13.

108. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210(2):353-61.

109. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012:Circulation AHA-112.

110. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.

- 111.** Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(12):1302-9.
- 112.** Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1852.
- 113.** Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, et al. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2009;202(2):491-7.
- 114.** Monnier VM, Sell DR, Strauch C, Sun W, Lachin JM, Cleary PA, Genuth S, DCCT Research Group. The association between skin collagen glucosepane and past progression of microvascular and neuropathic complications in type 1 diabetes. *JDC* 2013;27(2):141-9.
- 115.** Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2009;6(1):53-5.
- 116.** Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Diabetes control and complications trial. Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- 117.** American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes care* 2014;37(Suppl. 1):S14-80.
- 118.** Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. *Circulation* 2009;119(2):351-7.

- 119.** Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:800.
- 120.** Wilson PW, Pencina M, Jacques P, et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1:92.
- 121.** Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445.
- 122.** Rafnsson S, Deary IJ, Whiteman MC, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Haemorrhological predictors of cognitive decline: the Edinburgh Artery Study. *Age and ageing* 2010;39(2):217-22.
- 123.** Lovely RS, Yang Q, Massaro JM, et al. Assessment of genetic determinants of the association of γ' fibrinogen in relation to cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31(10):2345-52.
- 124.** Pieters M, Kotze RC, Jerling JC, Kruger A, Ariëns RA. Evidence that fibrinogen γ' regulates plasma clot structure and lysis and relationship to cardiovascular risk factors in black Africans. *Blood* 2013;121(16):3254-60.
- 125.** Woodward M, Tunstall- Podoe H, Rumley A, Lowe G. Does fibrinogen add to predicting of cardiovascular disease? Results from the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *BJH* 2009;146(4):442-6
- 126.** Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Progress in cardiovascular diseases* 2010;53(1):68-78.
- 127.** Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney international* 2013;84(3):622.

- 128.** Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
- 129.** Lee MY, Hsiao PJ, Huang YT, et al. Greater HbA1c variability is associated with increased cardiovascular events in type 2 diabetes patients with preserved renal function, but not in moderate to advanced chronic kidney disease. *PLoS One* 2017;7:12-16.
- 130.** Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2009;6(1):53-5.
- 131.** ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575.
- 132.** SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103.
- 133.** Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008;26:1104-10.
- 134.** Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *The Cochrane Library*. 2011 Apr.
- 135.** Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical endocrinology* 2009;70(6):876-82.
- 136.** Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, et al. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:704.
- 137.** Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Archives of internal medicine*. 2011;171(5):404-10.

- 138.** Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382(9901):1329-40.
- 139.** Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review. *Diabetic medicine* 2010;27(1):4-14.
- 140.** Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus—review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53(5):840-9.
- 141.** Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease. *JAMA* 2012;16:1660-7.
- 142.** Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1736.
- 143.** Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185.
- 144.** Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;23:229-34.
- 145.** Jude EB, Oyiba OS, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1433-1437.
- 146.** Norgren L, Hyatt WR, Dormandy JA, et al. International Consensus on Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). *J Vasc Surg* 2007;45:59-67.

9. SKRAĆENICE

ADA - American Diabetes Association
HbA1c - glikozilirani hemoglobin
IFCC - Međunarodna federacija za kliničku hemiju
PDGF- faktor rasta
LDL-holesterol - low-density lipoprotein
VLDL-holesterol - very low-density lipoprotein
oxy-LDL-holesterol - oksidirani LDL-holesterol
HDL - high-density lipoprotein
IDL - inter-density lipoprotein
ESH - Evropsko društvo za hipertenziju
ESC - European Society of Cardiology
ACC - American College of Cardiology
AHA - American Heart Association
ABPM - ambulatory blood pressure measurement
HMBP - home blood pressure measurement
WHO - Svjetska zdravstvena organizacija
DM1T- dijabetes melitus tip 1
DM2T - dijabetes melitus tip 2
OGTT - oralni test opterećenja glukzom
AOB - arterijska okluzivna bolest
NHI - Nacional Heart Institute
HOPB - hronična opstruktivna plućna bolest
MRF - multiple risk factors
NEFA- non-esterified fatty acids
NO - azotni-oksidi
BMI - Body Mass Index
WHR index - Waist–Hip-Ratio
SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation
EBM -evidence based medicine
PSV- peak-systolic velocity
EDV - end-diastolic velocity
PI - pulsni indeks
RI - rezistiv indeks
PROCAM - Prospective Cardiovascular Munster Study
FPG - fasting plasma glucose
IMT - intima-media thickness
NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey
COURAGE - Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CLAS - CholesterolLoweringAtherosclerosisStudy
4S - The Scandinavian Simvastatin Survival Study
NCEP - National Cholesterol Education Program
UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study
DCCT - Diabetes Control and Complication Trial
ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
MI - infarkt miokarda
SPRINT - Systolic Blood Pressure Intervention Trial
MRFIT - Multiple Risk Factor Interventional Trial
HPLC -High-performance liquid chromatography

10. BIOGRAFIJA

Šefkija Balić, rođen 15.12.1972. godine u Sarajevu. Osnovnu i srednju školu završio u Sarajevu.

Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu je upisao je 1991 godine na kojem je diplomirao 2001 godine.

Pripravnički ljebarski staž obavio u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu u periodu 2001-2002 godine. Stručni ispit položio 2003 godine.

U periodu od 2002 do 2003 godine radi u Farmaceutskoj kompaniji Bosnalijek kao stručni saradnik.

Na Klinici za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog Centra Univerziteta u Sarajevu radi od 2003. godine kao ljekar sekundarac, od 2004 do 2008 godine na specijalizaciji iz interne medicine.

Nakon položenog specijalističkog ispita 2008 godine radi kao specijalista interne medicine.

Postdiplomski studij je završio na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu.

Magistarski rad odbranio 23.10.2012 godine na Medicinskom fakultetu u Sarajevu na temu "Uticaj velikih riziko faktora na razvoj stenotično-okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod pacijenata s dijabetes melitusom tip 2" stekao zvanje magistra medicinskih nauka.

Koautor u poglavlju knjige „Dijabetologija“ iz 2011 godine autor Bećir Heljić i saradnici 12 poglavlje „Dijabetična angiopatija“. Autor je i koautor više stručnih i naučnih radova objavljenih u stručnim časopisima.

Doktorsku disertaciju pod nazivom "Uticaj hemoglobina HbA1c i faktora rizika na razvoj okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2" izradio je pod mentorstvom Prof.dr.Mirze Dilića i komentorstvom Prof.dr.Duška Vulića.

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

Naslov rada: „Uticaj hemoglobina HbA1c i faktora rizika na razvoj okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 „

Naslov rada na engleskom jeziku: „The impact of haemoglobin HbA1c and risk factors on the development of occlusive arterial disease of lower extremities in patients with diabetes mellitus type 2”

- rezultat vlastitog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cijelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni,
- da nisam kršio autorska prava I koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci 23.03.2018 godine

Potpis doktoranta:

Lefkija Balic

Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom:
„Uticaj hemoglobina HbA1c i faktora rizika na razvoj okluzivne bolesti arterija donjih
ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 „
koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za
trajno arhiviranje.

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

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerađe
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 23.03.2018

Potpis doktoranta:

Teškija Bolić

Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Šefkija Balić

Naslov rada: „Uticaj hemoglobina HbA1c i faktora rizika na razvoj okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 „

Mentor: Prof.dr.Mirza Dilić

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 23.03.2018

Potpis doktoranta:

Šefkija Balić