

# Detekcija periferne arterijske bolesti kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 2 ovisno o utvrđenoj kardiovaskularnoj bolesti

---

Zuljani, Anamaria

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:139166>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#) / [Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Anamaria Zuljani

DETEKCIJA PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD PACIJENATA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2

OVISNO O UTVRĐENOJ KARDIOVASKULARNOJ BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Tamara Turk Wensveen, dr. med., doc. dr. sc.

Diplomski rad ocijenjen je dana 30. lipnja 2022. na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Felix Wensveen, dipl. biolog, izv. prof. dr. sc.
2. Bojan Polić, dr. med., prof. dr. sc.
3. Viktor Peršić, dr. med., prof. dr. sc.

Rad sadrži 50 stranica, 16 slika, 7 tablica, 51 literaturni navod.

## Zahvala

Za diplomski rad, velika zahvala mojoj mentorici Tamari Turk Wensveen i Dori Gašparini na uloženom vremenu, radu i trudu, i prenesenom znanju.

Za ovih 6 godina veliko hvala svima koji ste mi bili vjetar u leđa.

## Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Pregled područja istraživanja	2
1.1.1. Periferna arterijska bolest i pedobrahijalni indeks	2
1.1.2. Šećerna bolest tip 2	5
1.1.3. Kardiovaskularna bolest	7
1.2. Svrha istraživanja	9
2. ISPITANICI I POSTUPCI	10
2.1. Dizajn studije i metodologija	10
2.2. Etički aspekti	10
2.3. Ispitanici	11
2.4. Obrada podataka i statistička analiza	11
3. REZULTATI	12
3.1. Opći podaci o ispitanicima	12
3.2. Desni i lijevi pedobrahijalni indeks niži su u bolesnika koji su preboljeli MACE	15
3.3. Dijabetična nefropatija kao potencijalni prediktor periferne arterijske bolesti u ispitanika koji su preboljeli MACE	29
3.4. Markeri bubrežne (dis)funkcije negativno koreliraju s vrijednostima pedobrahijalnog indeksa	34
3.5. Starija dob ispitanika i dulje trajanje osnovne bolesti pozitivno koreliraju s izmjerenim brzinama pulsno vala	37
4. RASPRAVA	38
5. ZAKLJUČAK	41
6. SAŽETAK	42
7. SUMMARY	43
8. LITERATURA	45
9. ŽIVOTOPIS	50

## Popis skraćenica i akronima

**ABI** (engl. *ankle brachial index*)= pedobrahijalni indeks

**ACR** (engl. *albumin to creatinine ratio*)= omjer albumina i kreatinina

**ANOVA** (engl. *analysis of variance*)= analiza varijance

**AST**= aspartat-aminotransferaza

**ALT**= alanin-aminotransferaza

**ASCVD** (engl. *atherosclerotic cardiovascular disease*)= aterosklerotska kardiovaskularna bolest

**baPWV** (engl. *brachial- ankle pulse wave velocity*)= brahio- pedalna brzina pulsog vala

**cfPWV** (engl. *carotid- femoral pulse wave velocity*)= karotidno- femoralna brzina pulsog vala

**CT** (engl. *computed tomography*)= kompjuterizirana tomografija

**CVB**= cerebrovaskularna bolest

**DM**= diabetes mellitus

**DPP-4** (engl. *dipeptidyl peptidase-4*)= dipeptidil peptidaza- 4

**EF**= ejekcijska frakcija

**eGFR** (engl. *estimated glomerular filtration rate*)= procijenjena stopa glomerularne filtracije

**EMNG**= elektromioneurografija

**ESC** (engl. *European Society of Cardiology*)= europsko kardiološko društvo

**HbA<sub>1c</sub>**= glikirani hemoglobin A<sub>1c</sub>

**HDL** (engl. *high density lipoprotein*)= lipoprotein visoke gustoće

**GLP-1** (engl. *glucagon-like peptide-1*)= glukagonu sličan peptid-1

**IBS**= ishemijska bolest srca

**IM**= infarkt miokarda

**IR**= inzulinska rezistencija

**IQR**= interkvartilni raspon

**ITM**= indeks tjelesne mase

**KBB**= kronična bubrežna bolest

**KVB**= kardiovaskularna bolest

**KVR**= kardiovaskularni rizik

**LDL** (engl. *low density lipoprotein*)= lipoprotein niske gustoće

**MAFLD** (engl. *metabolic associated fatty liver disease*)= masna bolest jetre povezana s metabolizmom

**MU**= moždani udar

**PAD** (engl. *peripheral arterial disease*)= periferna arterijska bolest (PAB)

**PCR** (engl. *protein to creatinine ratio*)= omjer ukupnih proteina i kreatinina

**SD**= standardna devijacija

**SGLT-2** (engl. *sodium-glucose cotransporter-2*)= kotransporter za natrij i glukozu 2

**T2DM** (engl. *type 2 diabetes mellitus*)= šećerna bolest tip 2

**TIA**= tranzitorna ishemijska ataka

**TyG** (engl. *triglyceride/glucose*)= trigliceridi/glukoza

## 1. UVOD

Šećerna bolest (engl. *diabetes mellitus*, DM), kronična bolest metabolizma obilježena poremećajem u vrijednostima glukoze u krvi (disglikemijom), veliki je javnozdravstveni problem u svijetu zbog čega se često naziva "pandemijom 21. stoljeća" (1). Prema podacima atlasa Međunarodne federacije za šećernu bolest (engl. *International Diabetes Federation*) u svijetu svaka 10. osoba boluje od dijabetesa, od kojih 90% čine oni oboljeli od šećerne bolesti tip 2 (engl. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM) [2]. Nacionalni registar za šećernu bolest u Republici Hrvatskoj CroDiab prijavljuje da je 2021. godine u Hrvatskoj bilo skoro 330 tisuća osoba sa DM. S obzirom da ranija istraživanja pokazuju da samo 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu DM, procjenjuje se da je ukupan broj oko pola milijuna stanovnika (3).

T2DM je obilježena brojnim akutnim i kroničnim komplikacijama čija je stopa viša u slučaju loše regulacije glikemije i dužeg trajanja bolesti. Kronične komplikacije dijele se na mikrovaskularne, makrovaskularne i atipične. Unatoč tome što su makrovaskularne komplikacije dobro poznate i istražene u osoba s DM, kardiovaskularne bolesti (KVB), posebice ishemijska bolest srca (IBS), i dalje su najčešći uzrok smrti u ovoj skupini bolesnika. Meta-analizom 102 prospektivne studije dokazano je da osobe s DM imaju 2-3 puta veći rizik za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u usporedbi s osobama koje nemaju DM (4). Upravo se zato danas veliki naponi ulažu u prevenciju i liječenje makrovaskularnih komplikacija. Osim zahvaćenosti koronarnih arterija aterosklerotskim promjenama, vrlo često osobe sa DM imaju uznapredovale promjene na perifernim krvnim žilama. Ovisno o istraživanju, prevalencija periferne arterijske bolesti (PAB)



donjih ekstremiteta u osoba s DM varira od 20 do 30% (5, 6). U početnim fazama, PAB donjih ekstremiteta je asimptomatska što uzrokuje njezino zakašnjelo dijagnosticiranje te je zato nužan razvoj i rutinsko korištenje neinvazivnih probirnih alata s ciljem njenog ranog otkrivanja i sprječavanja daljnjeg napredovanja. Mjerenje pedobrahijalnog/gležanjskog indeksa (engl. *ankle brachial index*, ABI) sve se više koristi kao test probira na PAB s ciljem modifikacije kardiovaskularnog rizika (KVR) u osoba s DM i razvijenim makrovaskularnim komplikacijama (7).

Cilj ovog istraživanja je odrediti pojavnost PAB, neovisno o prisustvu ili odsustvu njezinih simptoma, u uzorku bolesnika sa T2DM, ovisno o utvrđenoj kardiovaskularnoj bolesti, mjerenjem ABI-ja. Cilj je i utvrditi povezanost ostalih kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih parametara s vrijednostima dobivenim prilikom mjerenja ABI-ja.

Ovo poglavlje pružit će uvod u istraživanje prvo obrađujući pozadinu i kontekst, a zatim i problem samog istraživanja, njegove ciljeve, svrhu i značajnost.

## 1.1. Pregled područja istraživanja

### 1.1.1. Periferna arterijska bolest i pedobrahijalni indeks

Periferna arterijska bolest karakterizirana je aterosklerotskim suženjem perifernih arterija, a najčešće zahvaća krvne žile donjih ekstremiteta. Za postavljanje dijagnoze PAB donjih ekstremiteta u simptomatskih bolesnika rutinski se koriste color doppler i/ili CT (engl. *computed tomography*) angiografija krvnih žila nogu. Međutim, zbog visokog udjela asimptomatske PAB i slabije dostupnosti navedenih specijalističkih/subspecijalističkih dijagnostičkih alata, u rutinskom

kliničkom radu sve je češća upotreba brzih i neinvazivnih probirnih alata za detekciju PAB poput mjerenja ABI-ja kao alata prve linije (8).

Pedobrahijalni indeks omjer je sistoličkog tlaka mjerenog u području gležnja i sistoličkog tlaka mjerenog u području nadlaktice te se njegovo određivanje pokazalo kao specifičan i senzitiv test za dijagnozu PAB. Normalne ABI vrijednosti su one između 1,0 i 1,4. Pri abnormalnim ABI vrijednostima iznad 1,4 te ispod 0,8, bolesnike je potrebno uputiti vaskularnom kirurgu radi potvrde dijagnoze PAB, a vrijednosti između 0,8 i 0,9 usmjeravaju liječenje prema kontroli rizičnih čimbenika u okviru primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti (Tablica 1) [9]. Nekoliko je istraživanja pokušalo odrediti prevalenciju PAB probirnim alatima u populaciji bolesnika sa T2DM. Faglia et al. su u multicentričnoj studiji s 2559 ispitanika s novodijagnosticiranom T2DM, ustvrdili prisutnost PAB (definiranu kao ABI vrijednost nižu od 0,9) kod 21% ispitanika (10), dok Marso et al. smatraju da ona varira od 20 do 30% (6). PAB je u 20 do 50%, ovisno o istraživanju, asimptomatskog tijeka (11, 12), a u manjem broju slučajeva manifestira se kliničkim simptomima. Objašnjenje za asimptomatsku PAB temelji se na tome da PAB donjih ekstremiteta može biti zamaskirana pridruženim komorbiditetima poput srčanog zatajivanja i posljedično smanjenom pokretljivošću uslijed slabije tolerancije napora, ili smanjenom osjetljivošću na bol kod dijabetičke neuropatije (8). Ako je riječ o blagim simptomima poput osjećaja umora, težine, boli ili grčeva u nogama, koji se tipično pojavljuju tijekom tjelesne aktivnosti i prolaze mirovanjem, govorimo o klasičnoj prezentaciji PAB-a i tzv. intermitentnim klaudikacijama (13). Međutim, uznapredovala PAB s visokim stupnjem stenoze perifernih arterija može i značajno utjecati na protok krvi u ekstremitetima te dovesti do osjećaja boli u mirovanju, razvoja rana i vrijedova oslabljene sposobnosti cijeljenja, ili čak razvoja gangrene (8). Ovisno o trajanju navedenih simptoma,

razlikuju se kronična ishemija udova (trajanja dužeg od dva tjedna) [14] i akutna ishemija udova (trajanja kraćeg od dva tjedna) [15]. Oba su stanja životno ugrožavajuća i zahtijevaju liječenje u vidu revaskularizacije krvnih žila i/ili amputacije dijela ili cijelog ekstremiteta. Vrlo je važno, stoga, pravovremeno dijagnosticirati PAB donjih ekstremiteta jer odgoda liječenja može biti pogubna za zdravlje, kvalitetu i sâm život pojedinca.

Mjerenje ABI-ja, omjera sistoličkog tlaka mjenog u području gležnja i sistoličkog tlaka mjenog u području nadlaktice, omogućuje stratifikaciju bolesnika prema riziku za postojanje PAB i, shodno tome, donošenje odluke o potrebi za daljnjom dijagnostikom i liječenjem. Prema Yang et al. presječnom istraživanju provedenom na 422 ispitanika, niže ABI vrijednosti ( $<0,9$ ) povezane su s povišenim rizikom za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet uslijed promjena na koronarnim i moždanim arterijama te promjenama poput dijabetičkog stopala (16). S druge strane, ABI vrijednosti više od 1,4 povezane su s prisustvom intermitentnih klaudikacija i neuropatske boli [17]. Stoga, izuzev korištenja ABI-ja u svrhu probira na PAB i usmjeravanja prema daljnjoj dijagnostici, prema smjericama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) iz 2019., ABI se treba razmotriti kao test za strukturnu bolest srca ili kao modifikator rizika za bolesnike s umjerenim ili visokim KVR (klasa IIb, stupanj B) [18]. Zbog svog značaja u probiru bolesnika na PAB i izračunavanju KVR, sve više istraživanja (10, 16, 19) zalaže se za uvođenje rutinskog mjerenja ABI-ja u svih bolesnika, a posebice onih s komorbiditetima poput T2DM.

Tablica 1. Interpretacija ABI vrijednosti i preporuka na temelju istih [Prilagođeno prema (9)]

ABI vrijednost	Interpretacija	Preporuka
<b>&gt; 1,4</b>	Kalcifikacije/otvrdnuće arterija	Uputiti vaskularnom kirurgu
1,0 – 1,4	Uredan nalaz	Nema
0,9 – 1,0	Graničan nalaz	Nema
<b>0,8 – 0,9</b>	Blaga arterijska bolest	Liječiti rizične čimbenike
<b>0,5 – 0,8</b>	Umjerena arterijska bolest	Uputiti vaskularnom kirurgu
<b>&lt; 0,5</b>	Značajna arterijska bolest	Uputiti vaskularnom kirurgu

ABI (engl. ankle brachial index)= pedobrahijalni indeks

### 1.1.2. Šećerna bolest tip 2

DM je metabolički poremećaj karakteriziran perzistentnom hiperglikemijom, zbog poremećene sekrecije inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače i/ili inzulinske rezistencije (IR) u perifernim tkivima. Kronična hiperglikemija u sinergiji je s drugim metaboličkim promjenama i može uzrokovati oštećenje brojnih organa, te dovesti do otežavajućih i životno ugrožavajućih zdravstvenih komplikacija, koje mogu biti akutne i kronične. Kronične se komplikacije dijele na mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija i nefropatija), makrovaskularne [PAB, IBS, cerebrovaskularna bolest (CVB)] i atipične (depresija, masna bolest jetre i steatohepatitis povezani s metaboličkim sindromom, zatajivanje srca, i dr.) [20].

U T2DM, IR se u jetri manifestira pretjeranim stvaranjem bazalne glukoze unatoč prisutnosti hiperinzulinemije natašte i poremećenom supresijom proizvodnje jetrene glukoze kao odgovora na inzulin. U mišićima, IR se očituje kao poremećena apsorpcija glukoze nakon ugljikohidratnog

obroka i pritom kao postprandijalna hiperglikemija. Dok  $\beta$ -stanice uspijevaju nadoknaditi hiperglikemiju pojačanom sekrecijom inzulina, održana je tolerancija na glukozu. S vremenom, one gube tu sposobnost te vrijednosti postprandijalne glukoze i glukoze natašte počinju rasti, te dolazi do predijabetesa odnosno T2DM. Uz trijumvirat mišića, jetre i  $\beta$ -stanica, masne stanice (ubrzana lipoliza), gastrointestinalni sustav (nedostatak ili rezistencija na inkretin),  $\alpha$ -stanice (hiperglukagonemija), bubreg (povećana reapsorpcija glukoze) i mozak (IR) zajedno čine ominozni oktet koji igra važnu ulogu u razvitku intolerancije na glukozu (21).

T2DM se najčešće pojavljuje kod bolesnika starijih od 45 godina, no njezina se pojavnost povećava i kod mladih zbog češće pretilosti, nedovoljne fizičke aktivnosti i prehrane s pretjeranim unosom kalorija (22). Probir na predijabetes i T2DM započinje dakle u dobi od 45 godina kod bolesnika s indeksom tjelesne mase (ITM) iznad  $5 \text{ kg/m}^2$  te s jednim ili više rizičnih čimbenika poput pozitivne obiteljske anamneze, pripadnosti rasi ili etničkoj skupini visokog rizika, KVB u osobnoj anamnezi, arterijske hipertenzije odnosno uzimanja antihipertenzivne terapije, vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein, HDL*)  $<0,90 \text{ mmol/L}$  i/ili triglicerida  $>2,82 \text{ mmol/L}$ , sindroma policističnih jajnika i drugih stanja s IR-om te tjelesne neaktivnosti (23).

Od dijagnostičkih testova za određivanje razine glukoze u krvi provjeravaju se glukoza u plazmi (GUP) natašte, vrijednosti GUP-a u 120. minuti oralnog testa opterećenja glukozom, te određivanje udjela glikiranog hemoglobina  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ). Prema smjernicama Američkog društva za dijabetes, dijagnostički kriteriji DM uključuju (barem 1 od sljedećeg): (a) razine GUP natašte  $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ , (b) GUP nakon 2h tijekom oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT)  $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ ,

(c) HbA<sub>1c</sub> ≥6,5%, (d) nasumično izmjeren GUP ≥11,1 mmol/l kod bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize [8, 24, 25].

Ciljevi liječenja DM su promjena životnog stila pridržavanjem načela pravilne prehrane i redovitom tjelesnom aktivnošću, sprječavanje hiperglikemije i hipoglikemije te sprječavanje razvoja komplikacija osnovne bolesti. Standard skrbi za bolesnike s DM, stoga, danas nije samo propisivanje antidijabetičnih lijekova uz praćenje vrijednosti glikemije, već i neprestana strukturirana edukacija o zdravom načinu života i provođenje rutinskih preventivnih pregleda, poput godišnjeg pregleda očnog fundusa, mjerenja ABI-ja i drugih.

### 1.1.3. Kardiovaskularna bolest

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) je skup kliničkih entiteta kojima je ateroskleroza krvnih žila zajednički patoanatomski supstrat u podlozi, a odnosi se na: (a) IBS, koja uključuje stabilnu i nestabilnu anginu, infarkt miokarda (IM), zatajenje srca, i koronarnu smrt; (b) CVB, u koju spadaju tranzitorna ishemijska ataka (TIA) i moždani udar (MU); (c) PAB, definiranu prisustvom intermitentnih klaudikacija ili kritičnom ishemijom udova; te (d) ateroskleroza stijenke aorte (26). INTERHEART studija, koja je u svoje istraživanje uključila 52 države, u promjenjive rizične čimbenike razvoja kardiovaskularne bolesti ubraja pušenje, dislipidemiju, hipertenziju, DM, centralnu pretilost, psihosocijalne čimbenike, nedovoljnu konzumaciju voća i povrća, redovitu konzumaciju alkohola i tjelesnu neaktivnost (27). U literaturi se ovaj slijed događaja, koji započinje brojnim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima i u slučaju nedjelovanja na iste, a napreduje u IBS, IM, hipertrofiju i/ili

dilataciju srčanih šupljina i posljedičnu dijastoličku ili sistoličku disfunkciju lijeve klijetke i zatajenje srca, naziva kardiovaskularnim kontinuumom (28). Intervencijom u bilo kojoj fazi kardiovaskularnog kontinuumu može se zaustaviti ili odgoditi daljnje napredovanje i razvoj kardiovaskularnih događaja. S boljim shvaćanjem rizičnih čimbenika morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti su se tijekom godina počeli smanjivati, što je trend koji se, daljnjim istraživanjima u smjeru rane detekcije kardiovaskularnih čimbenika rizika, želi nastaviti (29).

U ESC smjernicama o prevenciji KVB iz 2016., bolesnici s DM i potvrđenom KVB, ili s DM sa ciljnim oštećenjem organa, poput proteinurije ili bubrežnog zatajenja, spadaju u skupinu visokog KVR. U istu skupinu spadaju i bolesnici koji boluju od DM s 3 ili više značajnijih rizičnih čimbenika, ili DM koji je nastupio rano i traje preko 20 godina (30). Prema ESC smjernicama o dijabetesu, predijabetesu i KVB iz 2019., ABI se treba razmotriti kao test za strukturnu srčanu bolest ili kao modifikator rizika za bolesnike umjerenog ili visokog KVR (klasa IIb, stupanj B) [18]. Nadalje, prema prospektivnom kohortnom istraživanju, koje je uključivalo više od 6 tisuća ispitanika, pokazalo se da ABI vrijednosti manje od 0,9 ukazuje na povišen rizik za kardiovaskularni i cerebrovaskularni morbiditet i mortalitet (31).

U našem smo se istraživanju koncentrirali na usporedbu parametara između ispitanika ovisno o tome jesu li ili nisu preboljeli MACE, kako bismo provjerili prevalenciju PAB unutar ove dvije skupine u odabranom uzorku te usporedili antropometrijske i laboratorijske nalaze s pokazateljima probira na PAB [ABI i brzine pulsno vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV)]. Prema podacima iz literature, MACE je najčešće u istraživanjima definiran kroz 3 dijagnoze (*3-point MACE*), akutni IM, MU i IBS (32). Osim ovih dijagnoza, u definiciju MACE-a ponekad spada i/ili srčana smrt, hospitalizacija zbog srčanog zatajenja, revaskularizacija uključujući perkutanu

koronarnu intervenciju (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI) i aortokoronarno premoštenje (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG), i ukupna smrt (33). U našoj je studiji MACE definiran kao akutni IM, MU i stanje po PCI odnosno CABG u osobnoj anamnezi.

## 1.2. Svrha istraživanja

DM je zbog učestalosti i kroničnih komplikacija jedan od većih javnozdravstvenih problema i financijsko i organizacijsko opterećenje za zdravstveni sustav (34). Zbog asimptomatskog kliničkog tijeka ili nerijetko preklapajućih simptoma dijabetične periferne neuropatije i dijabetične angiopatije, probir na PAB u ovoj skupini bolesnika smanjuje troškove zdravstvene skrbi time što ograničava provođenje daljnjih dijagnostičkih postupaka na bolesnike s tipičnom kliničkom slikom PAB i na bolesnike patološki promijenjenog nalaza probira. Poznato je da je PAB u bolesnika s novodijagnosticiranom T2DM česta, stoga bi se mjerenje ABI-ja trebalo provoditi neovisno o dobi i prisustvu simptoma PAB (35). Bayrak et al. u svom presječnom istraživanju ističu da bi se ABI posebice trebao izračunavati kod bolesnika s intermitentnim klaudikacijama tipičnim za PAB ili drugih simptoma tipičnih za perifernu neuropatiju (36).

Primarni cilj ovog istraživanja je odrediti prevalenciju bolesnika s PAB u odabranom uzorku ispitanika, neovisno o prisustvu ili odsustvu simptoma, s obzirom da se ista razlikuje unutar literature (6, 9). Sekundarni cilj je odrediti na koje podskupine bolesnika s DM treba usmjeriti probir ukoliko sustavni probir svih bolesnika nije moguć. Sekundarni cilj temeljen je na određivanju povezanosti antropometrijskih i laboratorijskih parametara s pokazateljima probira na PAB kako bi se unutar tih podskupina posebice inzistiralo na ovom probirnome alatu. Posebna podskupina od interesa među bolesnicima sa T2DM u ispunjavanju sekundarnog cilja jesu



ispitanici, koji su ranije preboljeli MACE. Njihovi parametri probira na PAB usporedit će se s parametrima ispitanika bez MACE-a u osobnoj anamnezi. Hipoteza je da će u bolesnika s MACE-om biti zabilježene niže vrijednosti ABI-ja i više pozitivnih nalaza probira na PAB.

## 2. ISPITANICI I POSTUPCI

### 2.1. Dizajn studije i metodologija

Pristup ovome istraživanju je deduktivan, radi se o presječnom kvantitativnom i kvalitativnom istraživanju. Uključivanje ispitanika u istraživanje provedeno je u Centru za dijabetes, endokrinologiju i kardiometabolizam Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju bolesti pluća, srca i reumatizma Thalassotherapia Opatija (TTO). Podaci potrebni za istraživanje prikupili su se upitnikom i iz postojeće medicinske dokumentacije laboratorijskih nalaza i drugih kliničkih parametara pomoću integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS), u periodu od siječnja do svibnja 2022. ABI se mjerio pomoću MESI mTABLET ABI (MESI Ltd., Ljubljana, Slovenija), bežičnog dijagnostičkoga modula za mjerenje ABI-ja uz korištenje 3CUFF™ PADsense™ algoritma. Antropometrijski parametri mjerili su se pomoću InBody 270 (InBody Co., Ltd., Seoul, Južna Koreja), analizatora tjelesnog sastava koji se temelji na principu bioelektrične impedancije. Nakon davanja pismenog informiranog pristanka i ispunjavanja upitnika o simptomima PAB, ispitanici su pristupili neinvazivnim dijagnostičko- probirnim metodama.

### 2.2. Etički aspekti

Istraživanje je provedeno u skladu sa svim primjenjivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u znanstvenim istraživanjima, uključujući Osnove dobre kliničke prakse i Helsinšku deklaraciju. Istraživanje je pregledalo Etičko

povjerenstvo Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju bolesti pluća, srca i reumatizma TTO koje je nakon uvida u predočenu dokumentaciju odobrilo istraživanje. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno i sudionici su potpisali informirani pristanak prije uključanja u istraživanje.

### 2.3. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 115 ispitanika sa T2DM, stabilnog kliničkog stanja bez znakova akutne bolesti te se radilo o pokretnim bolesnicima. Na temelju anamnestičkih podataka, petnaest ispitanika isključeno je iz istraživanja zbog jednog ili više isključnih kriterija (v. Tablica 2) poput predijabetesa, postavljanjem dijagnoze DM tip 1 (provjerom vrijednosti C-peptida ukoliko se radilo o novodijagnosticiranoj DM), bolesnici kojima je prethodno već dijagnosticirana PAB, te bolesnici koji su u periodu mjerenja ABI-ja akutno oboljeli (Tablica 2).

Tablica 2. Uključni i isključni kriteriji istraživanja

Uključni kriteriji	Isključni kriteriji
Šećerna bolest tip 2	Predijabetes
	Šećerna bolest tip 1
	Prethodno dijagnosticirana periferna arterijska bolest
Stabilno kliničko stanje bez znakova akutne bolesti	Akutna bolest
Pokretni bolesnici	

### 2.4. Obrada podataka i statistička analiza

Podaci su obrađeni u programu GraphPad Prism 9.3.1. (471). Pri analizi kvantitativnih podataka, normalna raspodjela podataka provjerena je Kolmogorov- Smirnovljevim testom. Koristeći deskriptivnu statistiku, izračunali smo srednje vrijednosti, standardnu devijaciju (SD) i

raspon, za podatke normalne raspodjele, a medijan i interkvartilni raspon (IQR), za podatke nenormalne raspodjele. Pri analizama statističke značajnosti, ovisno o normalnosti raspodjele podataka, korišteni su parametrijski nezavisni  $t$  test i jednosmjerni ANOVA test, odnosno i neparametrijski Mann-Whitney test. Kod analize kvalitativnih podataka, koristili smo  $\chi^2$  test i Fisherov egzaktni test. Korelacije smo analizirali izračunavajući Pearsonov ili Spearmanov korelacijski koeficijent. Statistička značajnost definirana je kao  $p < 0,050$ . TyG indeks izračunavali smo prema formuli  $\ln(\text{trigliceridi natašte [mg/dL]} \times \text{glukoza natašte [mg/dL]}/2)$  te za graničnu vrijednost uzeli TyG indeks od 8,85 (37). Indeks steatoze jetre (engl. *hepatic steatosis index*, HSI) izračunavali smo preko „HSI kalkulatora“ koji u obzir uzima spol, ITM, vrijednosti aspartat-aminotransferaze (AST) i alanin-aminotransferaze (ALT) te boluje li osoba od DM ili ne (38).

### 3. REZULTATI

#### 3.1. Opći podaci o ispitanicima

U istraživanje je uključeno 100 ispitanika koji su, u Centar za endokrinologiju, dijabetes i kardiometabolizam u periodu od siječnja do svibnja 2022. godine, došli na prvi ili kontrolni pregled (Tablica 3). Većina je ispitanika bila starije dobi (medijan dobi je 68 godina, a IQR je 62 - 72), a 44% ispitanika činile su žene koje su u prosjeku imale  $68 \pm 8$  godina, dok su muškarci bili prosječne dobi od  $66 \pm 9$  godina. Pušači ili bivši pušači činili su 41% uzorka. Uzimajući u obzir trajanje T2DM, medijan je iznosio 10 godina (IQR je 3-15), pri čemu je 12 bolesnika novodijagnosticirano s DM (<1 godine). Ispitivana kohorta bolesnika imala je relativno dobru regulaciju DM s medijanom HbA<sub>1c</sub> od 6,8% (IQR je 6,4 - 7,5), a većina ih je prema ITM-u spadala u kategoriju prehranjenosti (medijan ITM je 29,0kg/m<sup>2</sup>, a IQR je 27,0 - 32,7). Prema

antropometrijskom mjerenju udio masti u tijelu (engl. *percentage body fat*, PBF) bio je visok ( $33,5 \pm 8,0\%$ ). U ispitivanoj kohorti ispitanika nije bilo sarkopenije prema kriteriju indeksa skeletnih mišića ( $8,4 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ ).

Od komplikacija DM, 3 od 42 ispitanika (7,14%) imalo je oftalmološkim pregledom potvrđenu dijabetičku retinopatiju, a 26 od 46 ispitanika (56,52%) neurološkim pregledom potvrđenu dijabetičku neuropatiju. Klasificirajući dijabetičku nefropatiju prema KDIGO stadijima G (određenim vrijednostima eGFR-a) od 87 ispitanika, 32 ih je pripadalo G1 stadiju (36,78%), 45 G2 stadiju (51,72%), 8 G3a stadiju (9,19%), po 1 G3b i G4 stadiju (1,15%), dok bolesnika u G5 stadiju nije bilo. Nadalje, prema KDIGO stadijima A (određenim vrijednostima ACR) od 61 ispitanika, 46 ih je pripadalo stadiju A1 (75,40%), 15 stadiju A2 (24,59%), a niti jedan ispitanik stadiju A3. Većina ispitanika skupine uz T2DM boluje i od arterijske hipertenzije (92/97, 94,85%) i dislipidemije (97/97, 100%). Kada govorimo o drugim kardiovaskularnim komorbiditetima, 27% ispitanika preboljelo je MACE (27/100) i 13,43% boluje od srčanog zatajivanja (9/67), 7,46% s umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom (EF) [5/67], a 5,97% sa smanjenom EF (4/67).

Tablica 3. Osnovne karakteristike ispitanika

Parametri	Vrijednosti
<b>Dob</b> u godinama [M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )] za n=100	68 (62–72)
<b>Spol, ženski</b> [n(%)] za n=100	44/100 (44%)
<b>Pušenje, pušači i bivši pušači</b> [n(%)] za n=100	41/100 (41%)
<b>Trajanje šećerne bolesti tip 2</b> u godinama za n=100 [M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	10 (3–15)
<b>HbA<sub>1c</sub></b> [M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )] -u % za n=95 -u mmol/mol za n=80	6,8 (6,4–7,5) 51,00 (46,00-58,00)
<b>Antropometrijske vrijednosti</b> - <b>BMI</b> u kg/m <sup>2</sup> [M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )] za n=98 - <b>PBF</b> u % [ $\bar{x} \pm S$ (X <sub>min</sub> -X <sub>max</sub> )] za n=71 - <b>SMI</b> u kg/m <sup>2</sup> [ $\bar{x} \pm S$ (X <sub>min</sub> -X <sub>max</sub> )] za n=71	29,0 (27,0–32,7) 33,5 ± 8,0 (15,3–51,5) 8,4 ± 2,3 (5,4–23,6)
<b>Komplikacije šećerne bolesti tip 2</b> [n(%)] - <b>Retinopatija</b> - <b>Neuropatija</b> - <b>Nefropatija</b> (KDIGO stadiji KBB) G1 G2 G3a G3b G4 G5  A1 A2 A3	3/42 (7,14%) 26/46 (56,52%) 32/87 (36,78%) 45/87 (51,72%) 8/87 (9,19%) 1/87 (1,15%) 1/87 (1,15%) 0/87 (0,00%)  46/61 (75,40%) 15/61 (24,59%) 0/61(0,00%)
<b>Komorbiditeti</b> [n(%)] - <b>Arterijska hipertenzija</b> - <b>Prethodni MACE</b> (IM, MU/TIA) - <b>Dislipidemija</b> - <b>Srčano zatajivanje</b> (prema EF) HFmrEF HFrEF	92/97 (94,85%) 27/100 (27,00%) 97/97 (100,00%) 5/67 (7,46%) 4/67 (5,97%)

Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom, a podaci s nenormalnom raspodjelom medijanom i interkvartilnim rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). M= medijan; Q<sub>1</sub>= prvi kvartil; Q<sub>2</sub>= drugi kvartil; HbA<sub>1c</sub> (hemoglobin A<sub>1c</sub>)= glikozilirani hemoglobin; BMI (engl. *body mass index*)= indeks tjelesne mase;  $\bar{x}$  = srednja vrijednost; S= standardna devijacija; X<sub>min</sub> = minimum raspona; X<sub>max</sub>= maksimum raspona; PBF (engl. *percentage body fat*)= postotak tjelesne masti; SMI (engl. *skeletal muscle index*)= indeks skeletne mišićne mase; KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*); KBB= kronična bubrežna bolest; MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; IM= infarkt miokarda; MU= moždani udar; TIA= tranzitorna ishemijska ataka; EF (engl. *ejection fraction*)= ejekcijska frakcija; HFrEF (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*)= srčano zatajivanje sa smanjenom ejekcijskom frakcijom; HFmrEF (engl. *heart failure with mid-range ejection fraction*)= srčano zatajivanje sa umjereno smanjenom ejekcijskom frakcijom

S obzirom na terapijske režime, 18% bolesnika bilo je samo na metforminu, 19% na terapijskom režimu temeljenom na SGLT-2 inhibitorima, 35% na režimu temeljenom na lijekovima s utjecajem na inkretinski sustav (GLP-1 receptor agonistima ili DPP-4 inhibitorima), 18% na kombinaciji SGLT-2 inhibitora i lijekovima s utjecajem na inkretinski sustav, 5% na terapijskom režimu temeljenom na derivatima sulfonilureje, 2% na intenziviranoj inzulinskoj terapiji te 3% bolesnika nije uzimalo terapiju (Tablica 4).

Tablica 4. Udio pojedinih terapijskih režima u stabilnoj terapiji trajanja minimalno 3 mjeseca prije dana pregleda na kojem je učinjen probir na PAB kod ispitanika

Terapijski režim	Udio ispitanika po terapiji (%), n= 100
Nihil	3%
Metformin	18%
Temeljen na SGLT-2i	19%
Temeljen na GLP-1RA	19%
Temeljen na DPP-4i	16%
Temeljen na kombinaciji SGLT-2i + GLP-1RA	15%
Temeljen na kombinaciji SGLT-2i + DPP-4i	3%
Temeljeni na derivatima sulfonilureje	5%
Inzulin u BB režimu	2%

Nihil= bez terapije; SGLT-2i (engl. *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*)= inhibitori kotransportera za natrij i glukozu 2; GLP-1RA (engl. *glucagon-like peptide-1 reversible agonists*)= reverzibilni agonisti receptora za glukagonu sličan peptid- 1; DPP-4i (engl. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*)= inhibitori dipeptidil peptidaza-4; BB (engl. *basal bolus*)= bazal bolus režim

### 3.2. Desni i lijevi pedobrahijalni indeks niži su u bolesnika koji su preboljeli MACE

Započeli smo izračunavanjem srednjih vrijednosti, SD i raspona ABI i PWV parametara, pokazatelja probira na PAB, unutar svih ispitanika. Srednja vrijednost desnog ABI-ja iznosila je  $1,14 \pm 0,13$ , a srednja vrijednost lijevog ABI-ja  $1,13 \pm 0,12$ . Srednja vrijednost karotidno-femoralne brzine pulsog vala (engl. *carotid- femoral pulse wave velocity*, cfPWV) iznosila je  $10,2 \pm 2,1$  m/s, a brahio- pedalne (engl. *brachial- ankle pulse wave velocity*, baPWV)  $15,2 \pm 3,1$  m/s (Tablica 5).

Tablica 5. Srednja vrijednost, standardna devijacija i raspon pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta.

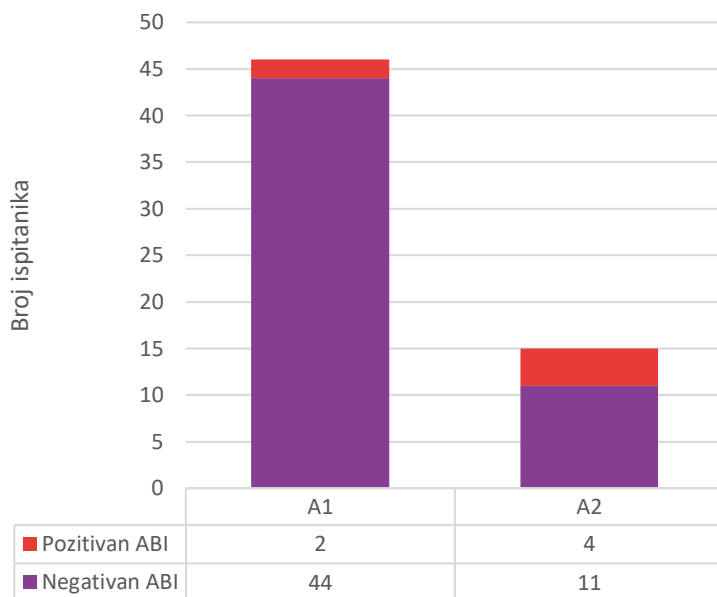
Parametar	Vrijednost (n=100)
<b>ABI</b> [ $\bar{x} \pm S$ ( $X_{\min}$ - $X_{\min}$ )]	
- desni	1,14 $\pm$ 0,13 (0,69 – 1,43)
- lijevi	1,13 $\pm$ 0,12 (0,67 – 1,40)
<b>PWV</b> u m/s [ $\bar{x} \pm S$ ( $X_{\min}$ - $X_{\min}$ )]	
- karotidno- femoralna	10,2 $\pm$ 2,1 (5,6 – 18,3)
- brahio- pedalna	15,3 $\pm$ 3,1 (8,9 – 29,5)

Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom. ABI (engl. *ankle-brachial index*)= pedobrahijalni indeks; PWV (engl. *pulse wave velocity*) = brzina pulsog vala

Kako bismo istražili na koje se grupe bolesnika moramo orijentirati prilikom probira na PAB, uspoređivali smo ove pokazatelje unutar podskupina ovisno o spolu, regulaciji T2DM (DM smo definirali kao nereguliranu u ispitanika s  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ), duljini trajanja DM (< 5 godina, 6 - 10 godina i  $\geq 10$  godina), prisustvu odnosno odsustvu simptoma PAB, ITM (<25kg/m<sup>2</sup>, 25 - 29,9kg/m<sup>2</sup> i >30kg/m<sup>2</sup>), pušenju (aktualnom i bivšem) i nepušenju, KDIGO stadiju kronične bubrežne bolesti (KBB) [G i A], pokazateljima za procjenu prisustva masne bolesti jetre (TyG indeksu  $\geq 8,85$  odnosno TyG indeksu <8,85 i HSI  $\geq 36$  odnosno HSI<36), ovisno o tome je li ispitanik prebolio MACE i ovisno o terapijskom režimu odnosno vrsti antidijabetične terapije koja je stabilna u razdoblju od minimalno 3 mjeseca prije pregleda na kojem je učinjen probir na PAB.

Vrijednosti cfPWV bile su statistički značajno povišene kod muškaraca ( $p= 0,002$ ) i bolesnika s dužim trajanjem bolesti ( $p= 0,001$ ). Sljedeće analize utvrdile su da je brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV) značajno veća u ispitanika s nižim TyG indeksom, odnosno onih s manjom vjerojatnošću za masnu bolest jetre prema vrijednostima triglicerida i glukoze [ $p$ (cfPWV)= 0,041,  $p$ (baPWV)= 0,014]. ABI vrijednosti pokazale su se značajno manjima kod

ispitanika s bubrežnom disfunkcijom odnosno KDIGO stadijem A2 KBB od stadija A1 [ $p(\text{desni ABI})= 0,008$ ,  $p(\text{lijevi ABI})= 0,038$ ] {Slika 1}.

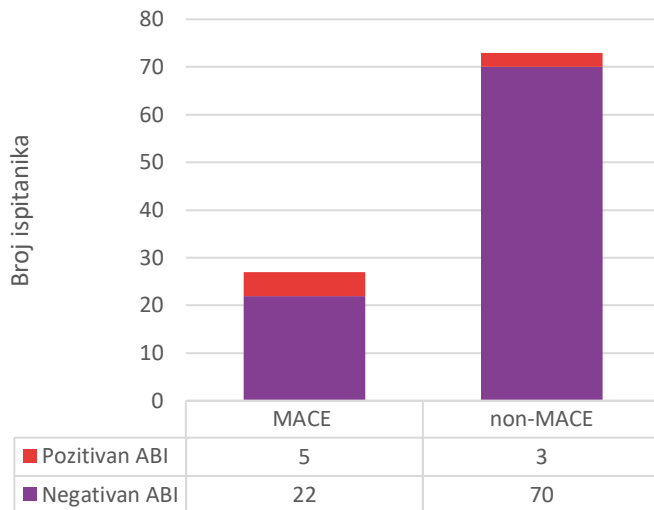


Slika 1. Rezultati probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o KDIGO stadiju A KBB-a

Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; ABI (engl. *ankle brachial index*)= pedobrahijalni indeks; KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) stadij A (engl. *albuminuria*); KBB = kronična bubrežna bolest

Od 100 ispitanika 8 je imalo ABI vrijednosti niže od 0,9 (8%) odnosno pozitivan ABI nalaz. Od njih 8, 5 ih je pripadalo MACE skupini ispitanika (5/27, 18,52%), a 3 non-MACE skupini ispitanika (3/73, 4,11%), što je statistički značajna razlika ( $p= 0,032$ ) [Slika 2].

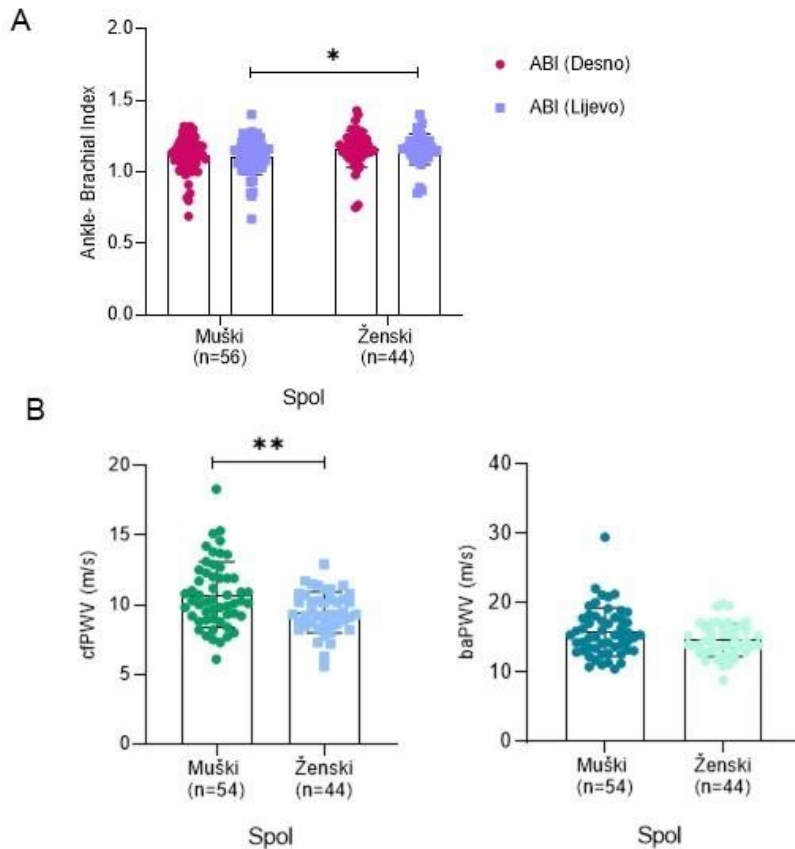




Slika 2. Rezultati probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o prethodno preboljelom MACE

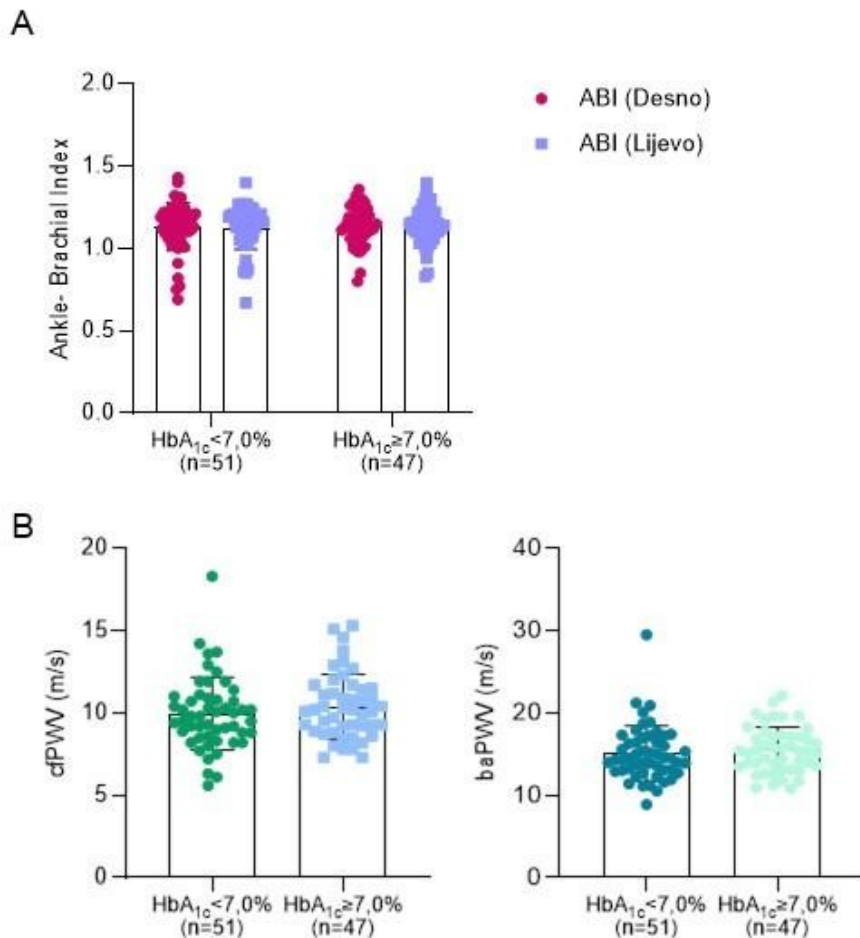
MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; ABI (engl. *ankle brachial index*)= pedobrahijalni indeks

Konačno, analizom smo potvrdili da zaista bolesnici koji imaju MACE u anamnezi imaju značajno niže vrijednosti ABI-ja [ $p(\text{desni ABI})= 0,023$ ,  $p(\text{lijevi ABI})= 0,013$ ], od ispitanika bez MACE-a u anamnezi. Dakle, MACE u osobnoj anamnezi mogao bi biti važan prognostički čimbenik lošijeg nalaza na probiru za PAB, dok regulacija DM, pušački status, simptomatologija PAB, masna bolest jetre te terapijski režim, u podanalizima na našoj kohorti ispitanika nisu pokazali negativan utjecaj na PAB (Slike 3-12).



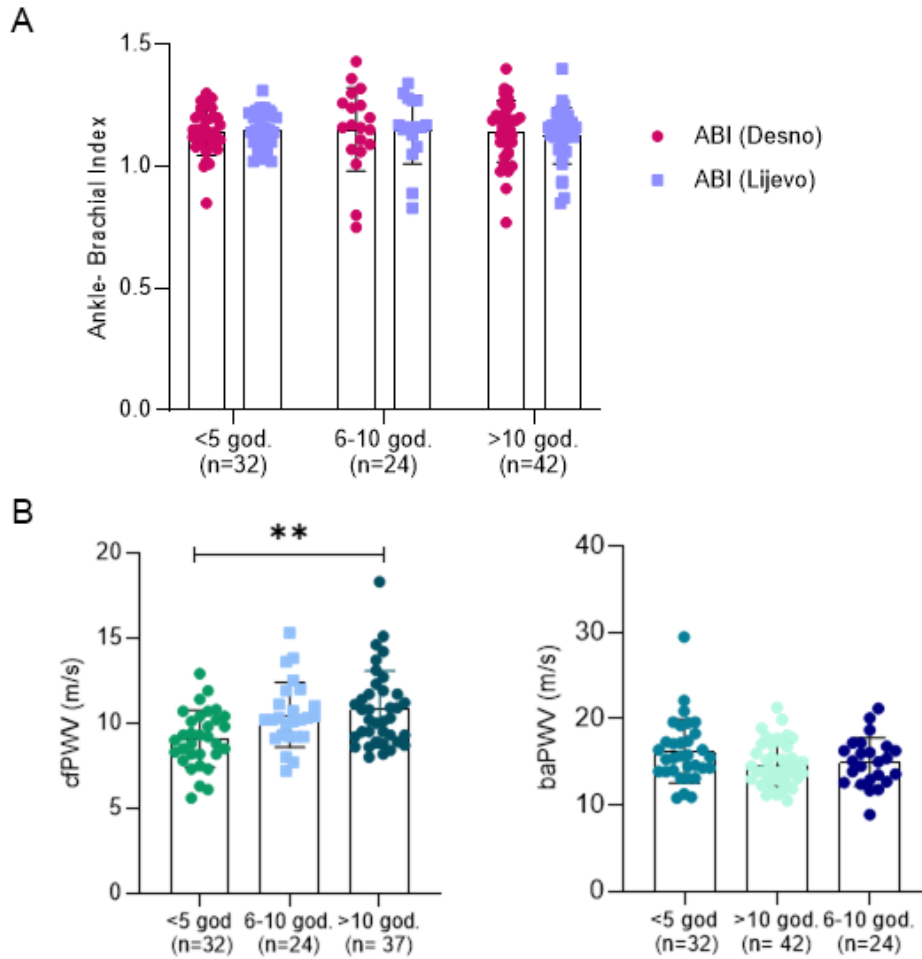
Slika 3. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o spolu

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o spolu. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost  $* < 0.050$ ,  $** < 0.010$ . ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala



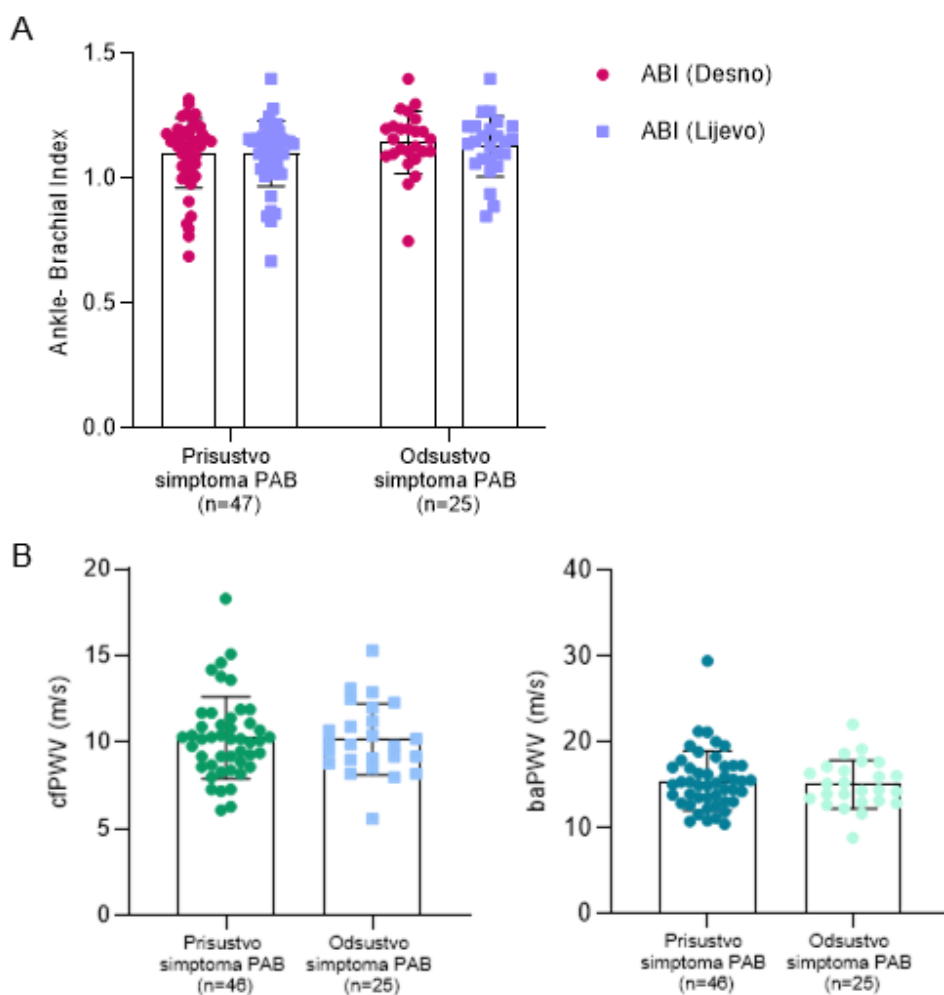
Slika 4. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o regulaciji šećerne bolesti

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o vrijednostima HbA<sub>1c</sub>. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je nezavisnim *t* testom, a definirana je kao *p* vrijednost \* < 0.050. ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala



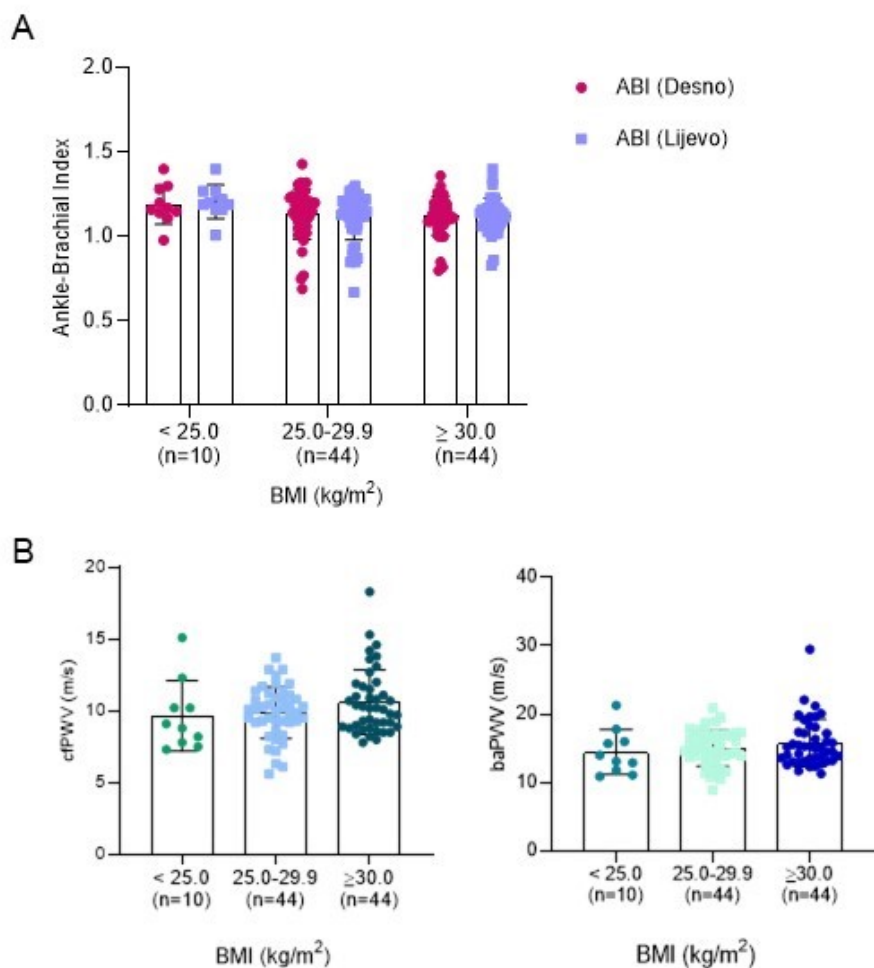
Slika 5. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o duljini trajanja šećerne bolesti

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o TyG i HSI indeksu masne bolesti jetre. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je jednosmjernim ANOVA testom, a definirana je kao  $p$  vrijednost  $* < 0.050$ ,  $** < 0.010$ . ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjanski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala



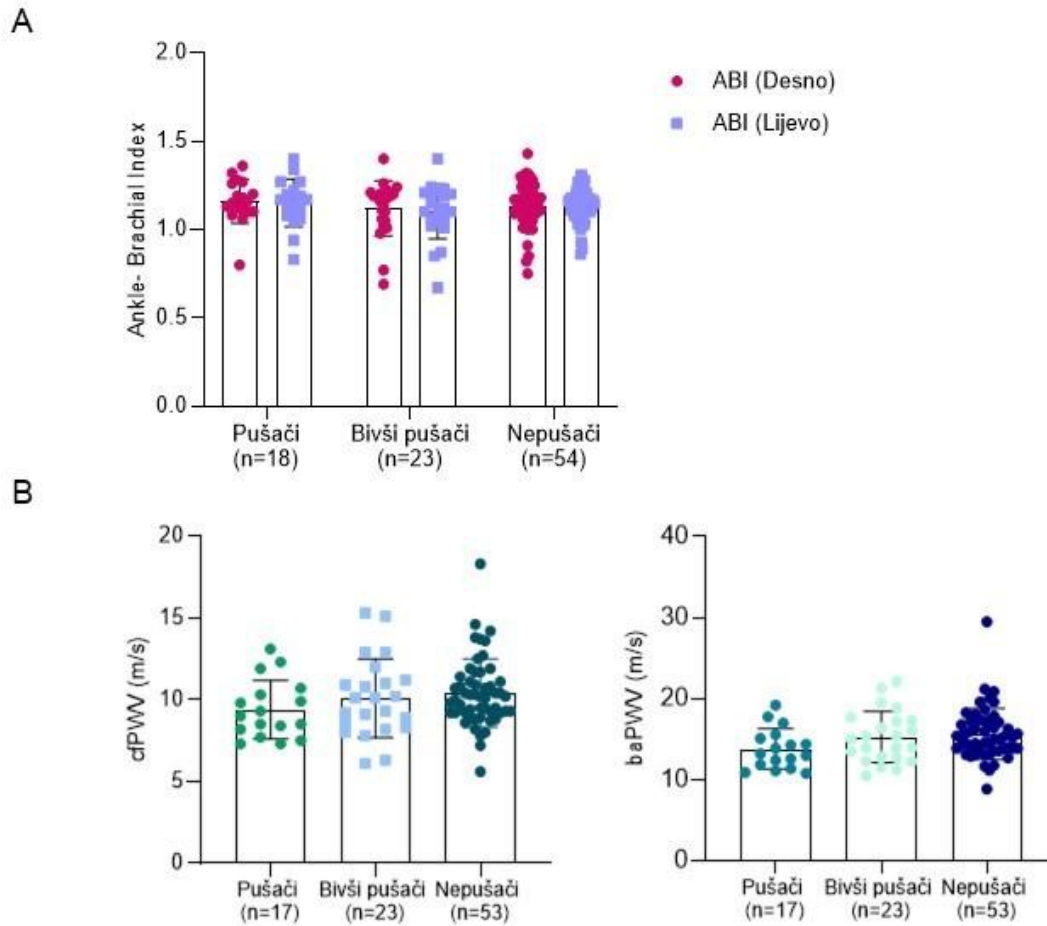
Slika 6. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o prisustvu simptoma periferne arterijske bolesti.

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o prisustvu simptoma periferne arterijske bolesti (uključujući intermitentne klaudikacije, atipične bolove u potkoljenicama i promjene u ritmu hoda). Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je nezavisnim t testom, a definirana je kao p vrijednost  $<0.050$ . ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala; PAB= periferna arterijska bolest



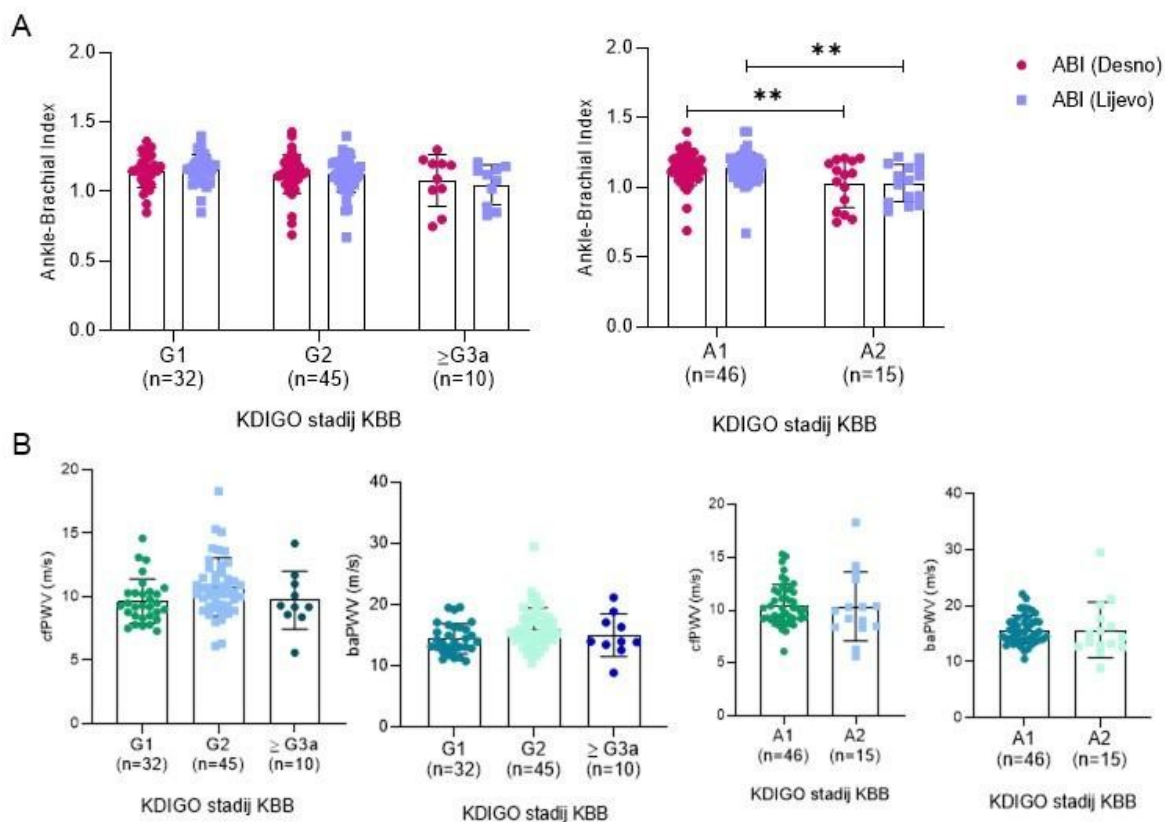
Slika 7. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o indeksu tjelesne mase

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o indeksu tjelesne mase (normouhranjenost < 25.0 kg/m<sup>2</sup>; preuhranjenost 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>; pretilost 30.0 kg/m<sup>2</sup>). Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je jednosmjernim ANOVA testom, a definirana je kao *p* vrijednost \* < 0.050. BMI (engl. *body mass index*) = indeks tjelesne mase; ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjanski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala



Slika 8. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o pušenju

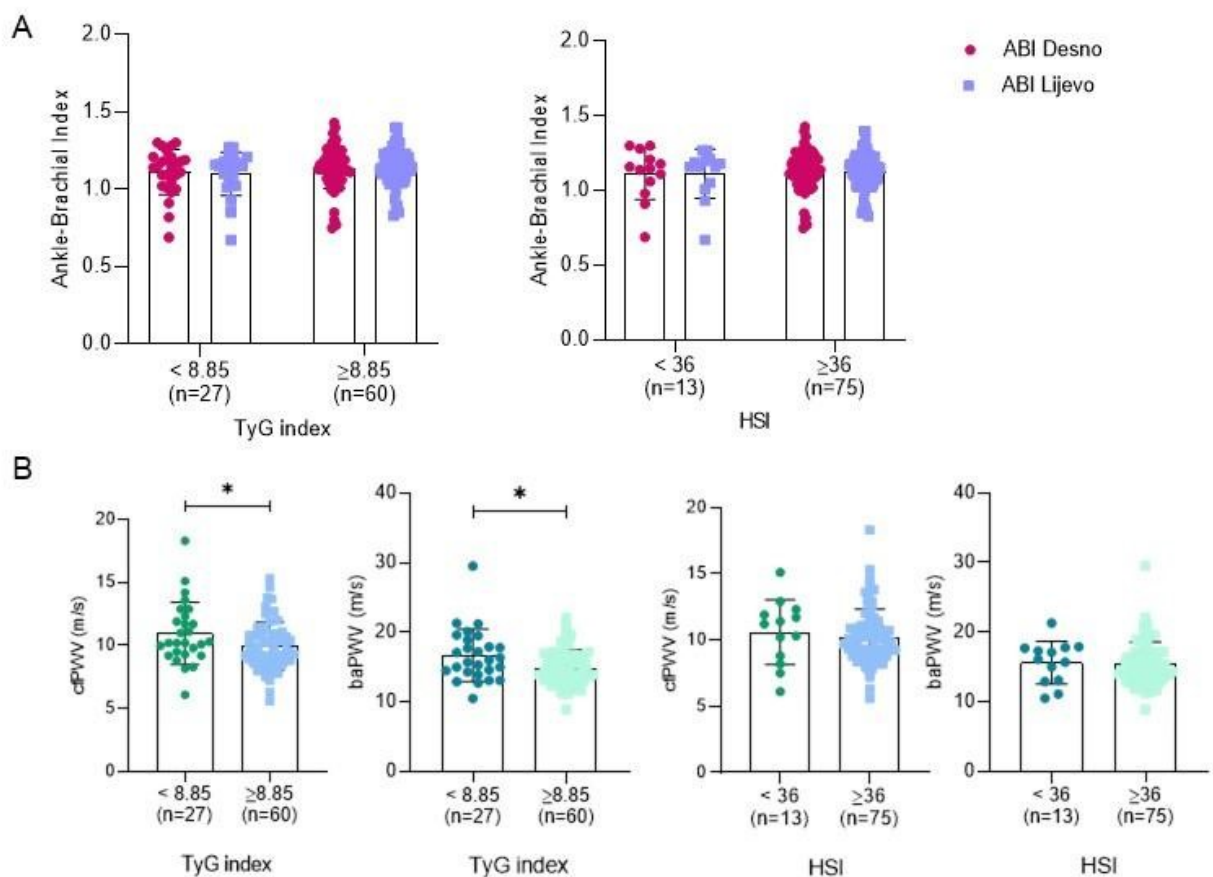
Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o pušenju. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala



Slika 9. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o KDIGO stadiju kronične bubrežne bolesti

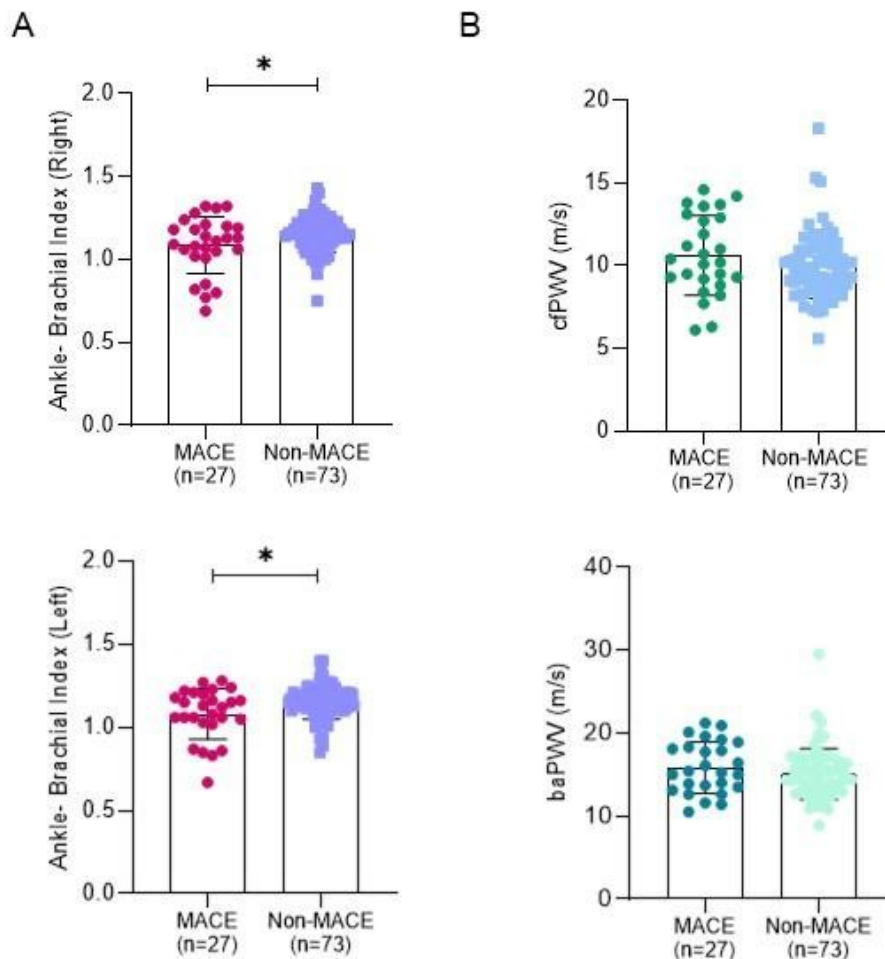
Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o G i A stadiju kronične bubrežne bolesti (temeljeno na KDIGO klasifikaciji). Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je jednosmjernim ANOVA testom za G stadij i nezavisnim *t* testom za A stadij, a definirana je kao *p* vrijednost  $* < 0.050$ ,  $** < 0.010$ . ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjanski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala; KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*); KBB = kronična bubrežna bolest





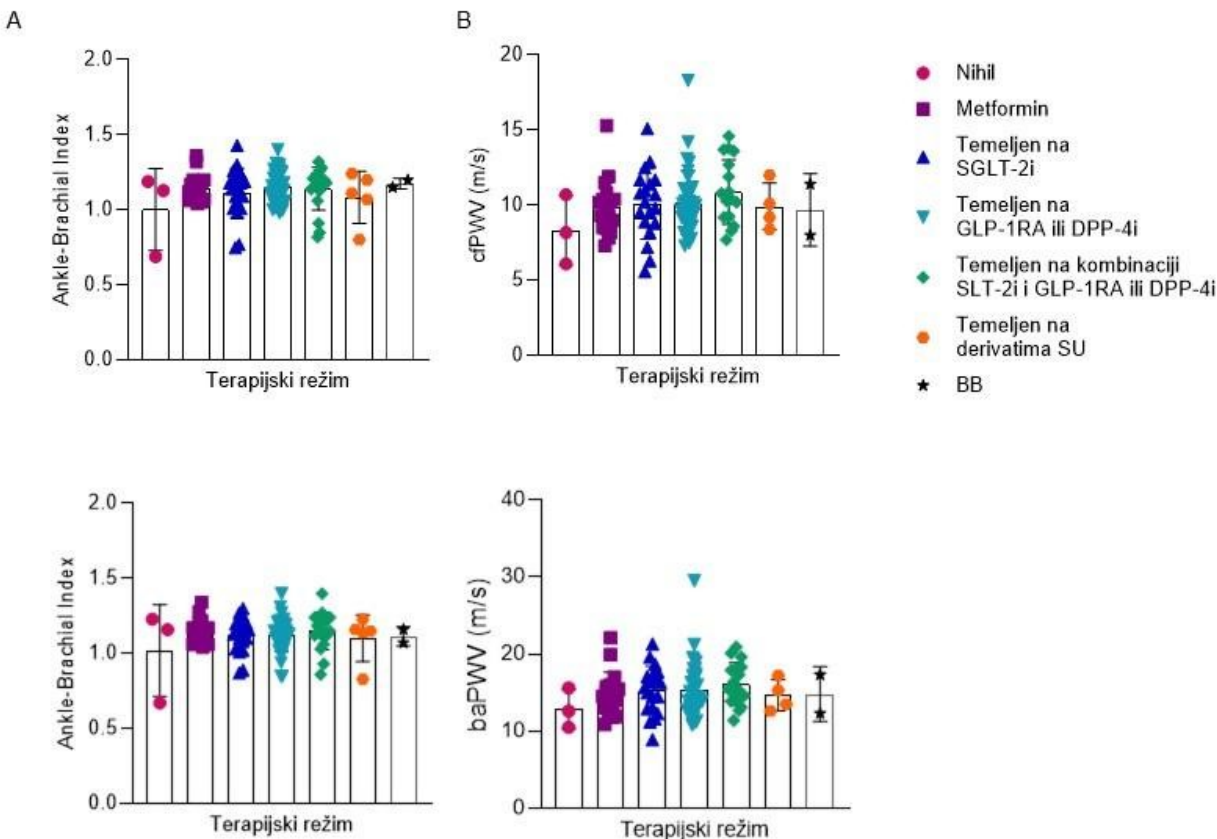
Slika 10. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o pokazateljima za procjenu prisustva masne bolesti jetre

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o TyG i HSI indeksu masne bolesti jetre. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je nezavisnim *t* testom, a definirana je kao *p* vrijednost  $* < 0.050$ . ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjanski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala; TyG (engl. *triglyceride glucose index*) = indeks triglicerida i glukoze; HSI (engl. *hepatic steatosis index*) = indeks steatoze jetre



Slika 11. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta između ispitanika MACE i non-MACE skupine

Učinjena je usporedba izmjerenih vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija za ispitanike MACE (n=27) i non-MACE (n=73) skupine. Statistička značajnost određena je nezavisnim *t* testom, a definirana je kao *p* vrijednost  $* < 0.050$ . MACE (engl. *major adverse cardiac event*) = veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; engl. *right*= desno; engl. *left*= lijevo; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala



Slika 12. Usporedba pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta ovisno o terapijskom režimu

Učinjena je usporedba vrijednosti (A) ABI desno i lijevo te (B) brzina pulsog vala cfPWV i baPWV u ispitanika ovisno o terapijskom režimu. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija. Statistička značajnost određena je nezavisnim *t* testom, a definirana je kao *p* vrijednost  $* < 0.050$ . ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala; Nihil= bez terapije; SGLT-2i (engl. *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*)= inhibitori kotransportera za natrij i glukozu 2; GLP-1RA (engl. *glucagon-like peptide-1 reversible agonists*)= glukagonu sličan peptid-1 reverzibilni agonisti; DPP-4i (engl. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*)= dipeptidil peptidaza-4 inhibitori; SU= sulfonilureja; BB (engl. *basal bolus*)= bazalni bolus

### 3.3. Dijabetična nefropatija kao potencijalni prediktor periferne arterijske bolesti u ispitanika koji su preboljeli MACE

S obzirom da u skupini ispitanika s preboljelim MACE-om postoji veći rizik za niže vrijednosti probirnog testa za PAB, zanimalo nas je postoji li poveznica između pokazatelja probira na PAB i antropometrijskih, odnosno pojedinih laboratorijskih parametara, kako bismo otkrili ostale čimbenike koji doprinose povećanom riziku od PAB unutar ove podskupine.

Iako među MACE i non-MACE skupinom nije bilo značajne razlike u parametrima trajanja i regulacije osnovne bolesti, vrijednosti ABI-ja značajno su bile niže u bolesnika s preboljelim MACE-om u osobnoj anamnezi [desni ABI:  $1,09 \pm 0,17$  (MACE) vs.  $1,15 \pm 0,11$  (non-MACE),  $p=0,023$ ; lijevi ABI:  $1,08 \pm 0,15$  (MACE) vs.  $1,15 \pm 0,10$  (non-MACE),  $p=0,013$ ]. Međutim, u našem istraživanju nije bilo razlike između PWV među navedenim skupinama [cfPWV:  $10,6 \pm 2,4$  m/s (MACE) vs.  $10,0 \pm 2,0$  m/s (non-MACE); baPWV:  $15,8 \pm 3,1$  m/s (MACE) vs.  $15,1 \pm 3,1$  m/s (non-MACE)] {Tablica 6a, Slika 11}.

U ispitanika non-MACE skupine statistički su značajno veće vrijednosti pokazatelja lipidne uhranjenosti, postotka tjelesne masti ( $p=0,002$ ), od antropometrijskih parametara, te lipidnog statusa, odnosno kolesterola ( $p=0,002$ ) i lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*, LDL) [ $p=0,008$ ], od laboratorijskih nalaza. Kod ispitanika MACE skupine statistički su značajno veće vrijednosti pokazatelja sarkopenije, skeletno-mišićnog indeksa ( $p=0,028$ ), od antropometrijskih parametara, te bubrežnih parametara, kreatinina ( $p=0,002$ ) i omjera ukupnih proteina i kreatinina (engl. *protein to creatinine ratio*, PCR) [ $p=0,024$ ], od laboratorijskih nalaza (Tablica 6a-f, Slika 13).

Tablica 6a. Usporedba pokazatelja probira na PAB ovisno o prethodno preboljelom MACE-u

Parametar	Bez prethodnog MACE (Non-MACE)	Prethodni MACE (MACE)	<i>p</i> vrijednost
<b>ABI</b> [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=73	n= 27	
- desni	1,15 ± 0,11 (0,75-1,43)	1,09 ± 0,17 (0,69-1,32)	<b>0,023</b>
- lijevi	1,15 ± 0,10 (0,85-1,40)	1,08 ± 0,15 (0,67-1,28)	<b>0,013</b>
<b>PWV</b> u m/s	n= 72	n=26	
[ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]			
- karotidno- femoralna	10,0 ± 2,0 (5,6-18,3)	10,6 ± 2,4 (6,1-14,6)	0,181
- brahio- pedalna	15,1 ± 3,1 (8,9-29,5)	15,8 ± 3,1 (10,5-21,2)	0,276

Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; ABI (engl. *ankle- brachial index*)= pedobrahijalni indeks; PWV (engl. *pulse wave velocity*) = brzina pulsog vala

Tablica 6b. Usporedba trajanja i pokazatelja regulacije šećerne bolesti (HbA<sub>1c</sub>) te glukoze u plazmi ovisno o prethodno preboljelom MACE-u

Parametar	Bez prethodnog MACE (Non-MACE)	Prethodni MACE (MACE)	<i>p</i> vrijednost
<b>Trajanje bolesti</b> u godinama	n=69	n=27	
[ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	10 ± 7 (1-32)	12 ± 9 (1-32)	0,257
<b>HbA<sub>1c</sub></b> u %	n=68	n=26	
[ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	7,1 ± 0,9 (5,3-10,6)	7,0±1,0 (5,4-9,3)	0,845
<b>HbA<sub>1c</sub></b> u mmol/mol	n=60	n=20	
[ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	52 ± 10 (33-93)	51 ± 10 (35-74)	0,689
<b>GUP</b> u mmol/L	n=68	n=25	
[ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	8,0 ± 1,5 (5,2-14,6)	8,7 ± 3,2 (4,8-19,5)	0,137

Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; HbA<sub>1c</sub> (hemoglobin A<sub>1c</sub>)= glikirani hemoglobin A<sub>1c</sub>; GUP= glukoza u plazmi

Tablica 6c. Usporedba antropometrijskih parametara ovisno o prethodno preboljelom MACE-u

Parametar	Bez prethodnog MACE (Non-MACE)	Prethodni MACE (MACE)	p vrijednost
- BMI u kg/m <sup>2</sup> [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=73 30,2 ± 5,1 (21,7-47,9)	n= 25 30,0 ± 3,9 (24,6-41,0)	0,900
- PBF u % [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=58 35,0 ± 7,8 (16,8-51,5)	n=14 27,8 ± 5,6 (15,3-37,6)	<b>0,002</b>
- SMI u kg/m <sup>2</sup> [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=58 8,0 ± 1,3 (5,4-11,4)	n=14 8,9 ± 1,1 (6,7-10,8)	<b>0,028</b>

Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; BMI (engl. *body mass index*)= indeks tjelesne mase; PBF (engl. *percentage body fat*)= postotak tjelesne masti; SMI (engl. *skeletal muscle index*)= indeks skeletne mišićne mase

Tablica 6d. Usporedba parametara lipidemije ovisno o prethodno preboljelom MACE-u

Parametar	Bez prethodnog MACE (Non-MACE)	Prethodni MACE (MACE)	p vrijednost <sup>(1)</sup>
Trigliceridi u mmol/L <sup>(2)</sup> [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=65 1,7 ± 0,8 (0,6-4,7)	n=24 1,4 ± 0,6 (0,6-3,7)	0,081
Kolesterol u mmol/L [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=63 4,5 ± 1,1 (2,4-8,0)	n=21 3,6 ± 0,9 (2,6-5,6)	<b>0,002</b>
HDL u mmol/L [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=62 1,3 ± 0,3 (0,7-2,1)	n=20 1,2 ± 0,3 (0,7-1,9)	0,216
LDL u mmol/L [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=68 2,6 ± 1,0 (1,1-5,2)	n=25 2,0 ± 0,8 (1,0-3,8)	<b>0,008</b>

Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; HDL (engl. *high density lipoprotein*)= lipoprotein visoke gustoće; LDL (engl. *low density lipoprotein*)= lipoprotein niske gustoće

Tablica 6e. Usporedba jetrenih parametara ovisno o prethodno preboljelom MACE-u

Parametar	Bez prethodnog MACE (Non-MACE)	Prethodni MACE (MACE)	p vrijednost
AST u U/L [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=65 28 ± 11 (12-71)	n=24 25 ± 9 (13-55)	0,252
ALT u U/L [ $\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})$ ]	n=65 30 ± 15 (11-87)	n=24 25 ± 9 (10-46)	0,130
GGT u U/L	n=57	n=19	

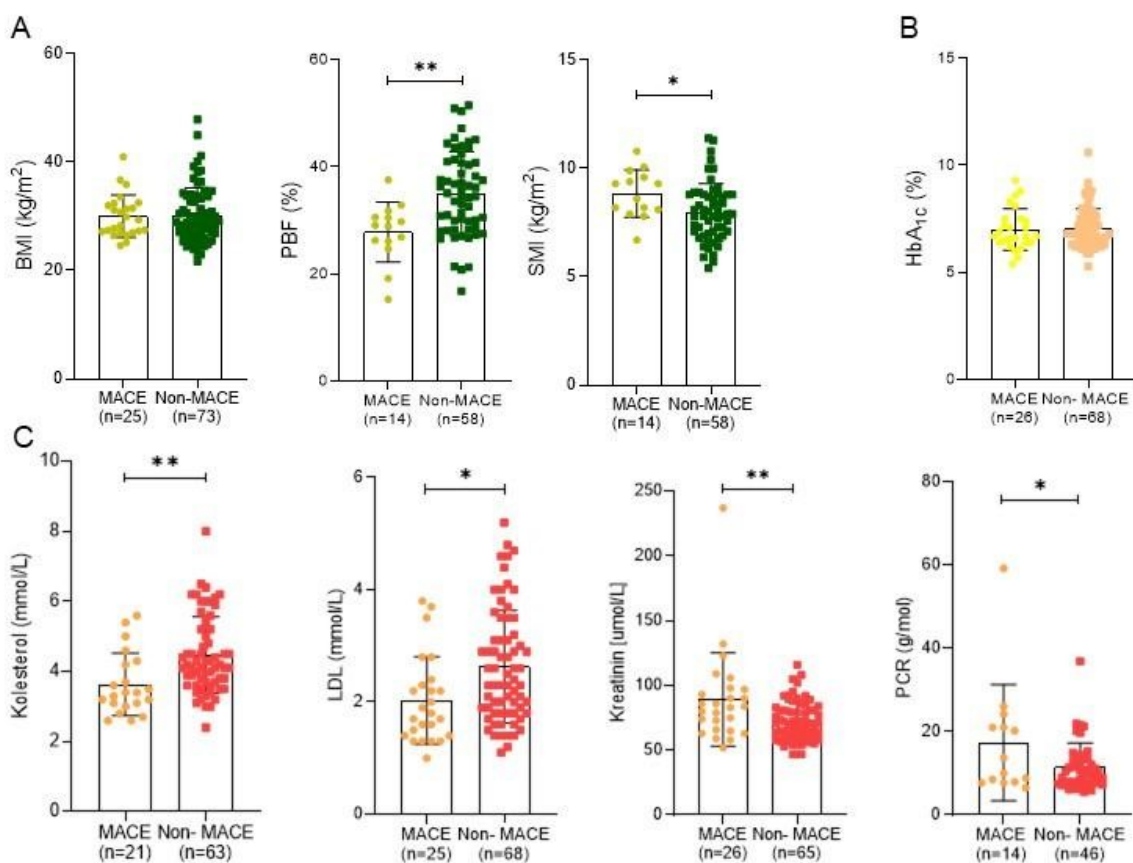
[M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	19 (13-32)	23 (16-34)	0,295
<b>ALP</b> u U/L	n=53	n=17	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	72 ± 17(39-117)	67 ± 17 (39-112)	0,375
<b>TyG indeks</b>	n=64	n=22	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	9,17 ± 0,51 (8,07-10,55)	8,97 ± 0,61 (8,05-10,11)	0,136
<b>HSI</b>	n=65	n=22	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	42,86 ± 9,25 (29,90-98,80)	39,90 ± 3,75 (34,00-49,50)	0,149

Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom, a podaci s nenormalnom raspodjelom medijanom i interkvartilnim rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; AST= aspartat-aminotransferaza; ALT= alanin-aminotransferaza; GGT= gama-glutamilttransferaza; ALP= alkalna fosfataza; TyG indeks (engl. *trygliceride glucose index*)= indeks triglicerida i glukoze; HSI (engl. *hepatic steatosis index*)= indeks steatoze jetre

Tablica 6f. Usporedba bubrežnih parametara ovisno o prethodno preboljelom MACE-u

Parametar	Bez prethodnog MACE (Non-MACE)	Prethodni MACE (MACE)	<i>p</i> vrijednost
<b>Urea</b> u mmol/l	n=65	n=25	
[M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	6,4 (5,4-7,8)	6,4 (5,4-7,8)	0,966
<b>Urati</b> u umol/l	n=26	n=10	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	305 ± 72 (139-443)	305 ± 72 (139-443)	0,907
<b>Kreatinin</b> u umol/l	n=65	n=26	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	72 ± 15 (47-116)	89 ± 36 (52-237)	<b>0,002</b>
<b>U- Proteini</b> u mg/L	n=45	n=15	
[M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	95 (58-141)	89 (69 -306)	0,217
<b>U- Kreatinin</b> u 7,45mmol/L	n=45	n=15	
[M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	9,57 (6,01 – 12,95)	11,50 (7,09- 15,94)	0,315
<b>U- Albumin</b> u mg/L	n=47	n=15	
[M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	10 (4- 19)	23 (4– 102)	0,093
<b>ACR</b> u g/mol	n=46	n=15	
[M (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )]	0,9 (0,4-1,7)	1,5 (0,5-11,4)	0,175
<b>PCR</b> u g/mol	n=46	n=14	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	11,4 ± 5,8 (5,4-36,9)	17,3 ± 13,9 (6,5-59,2)	<b>0,024</b>
<b>eGFR</b> u ml/min/1,73m <sup>2</sup> (> 60)	n=63	n=24	
$[\bar{x} \pm S (X_{\min}-X_{\min})]$	83 ± 15 (40-120)	78 ± 20 (24-108)	0,119

Statistička značajnost određena je, ovisno o normalnosti raspodjele, nezavisnim *t* testom ili Mann-Whitney testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. Podaci s normalnom raspodjelom izraženi su srednjom vrijednosti, standardnom devijacijom i rasponom, a podaci s nenormalnom raspodjelom medijanom i interkvartilnim rasponom. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). MACE (engl. *major adverse cardiac event*)= veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; U= urin; ACR (engl. albumin to creatinine ratio)= omjer albumina i kreatinina u mokraći; PCR (engl. *protein to creatinine ratio*)= omjer ukupnih proteina i kreatinina u mokraći; eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*)= procijenjena stopa glomerularne filtracije



Slika 13. Usporedba kliničkih parametara između ispitanika MACE i non-MACE skupine

Učinjena je usporedba (A) antropometrijskih i (B-C) laboratorijskih parametara. Prikazane su individualne vrijednosti, srednja vrijednost i standardna devijacija za ispitanike MACE i non-MACE skupine. Ovisno o parametru, broj ispitanika po skupini razlikuje se zbog nedostatka podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*). Statistička značajnost određena je nezavisnim *t* testom, a definirana je kao *p* vrijednost \* $<0.050$ , \*\* $<0.010$ . MACE (engl. *major adverse cardiac event*) = veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; BMI (engl. *body mass index*) = indeks tjelesne mase; PBF (engl. *percentage body fat*) = udio masti u tijelu; SMI (engl. *skeletal muscle index*) = indeks skeletnih mišića; LDL (engl. *low density lipoprotein*)= lipoprotein niske gustoće; PCR (engl. *protein/creatinine ratio*)= omjer proteina i kreatinina u urinu

Statistički je značajna razlika nađena i u udjelu spola između MACE i non-MACE skupine ispitanika ( $p=0,001$ ) [Tablica 7], iako nema značajne razlike u vrijednostima ABI-ja između spolova (Slika 3).

Daljnijim podjelama ispitanika unutar MACE i non-MACE podskupina, na podskupine ovisno o pušenju, komplikacijama (dijagnozi dijabetičke neuropatije, retinopatije i nefropatije) i



komorbiditetima DM {arterijske hipertenzije, dislipidemije i srčanog zatajivanja [prema ejijskoj frakciji (EF)]} te analizom podataka unutar tih podskupina, nije pronađena statistički značajna razlika (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba podskupina ispitanika unutar MACE i non-MACE podjele ispitanika

MACE/non-MACE	<i>p</i> vrijednost
<b>Spol</b>	<b>0,001</b>
<b>Pušenje</b>	≥0.050
<b>Dijabetička retinopatija</b>	≥0.050
<b>Dijabetička neuropatija</b>	≥0.050
<b>Dijabetička nefropatija (KDIGO klasifikaciji KBB)</b>	
- prema procijenjenoj stopi glomerularne filtracije (G)	≥0.050
- prema albuminuriji (A)	≥0.050
<b>Arterijska hipertenzija</b>	≥0.050
<b>Dislipidemija</b>	≥0.050
<b>Srčano zatajivanje (prema EF)</b>	≥0.050

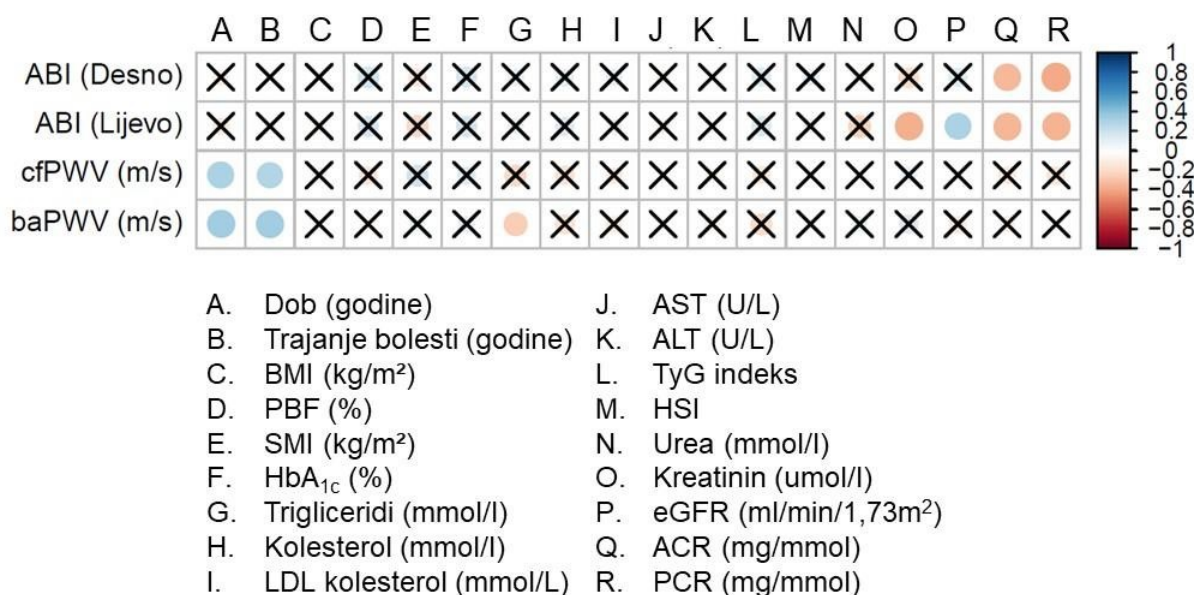
Statistička značajnost određena je  $\chi^2$  testom, a definirana je kao *p* vrijednost <0.050. MACE (engl. *major adverse cardiac event*) = veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj; engl. *missing data*= nedostaju podatci; KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*); KBB= kronična bubrežna bolest; NYHA (engl. *New York Heart Association*)

Unatoč statistički neznačajnome broju bolesnika unutar skupine ispitanika koja je preboljela MACE, u toj su skupini značajno povišeni markeri dijabetične nefropatije, što je potencijalni prediktor PAB.

### 3.4. Markeri bubrežne (dis)funkcije negativno koreliraju s vrijednostima pedobrahijalnog indeksa

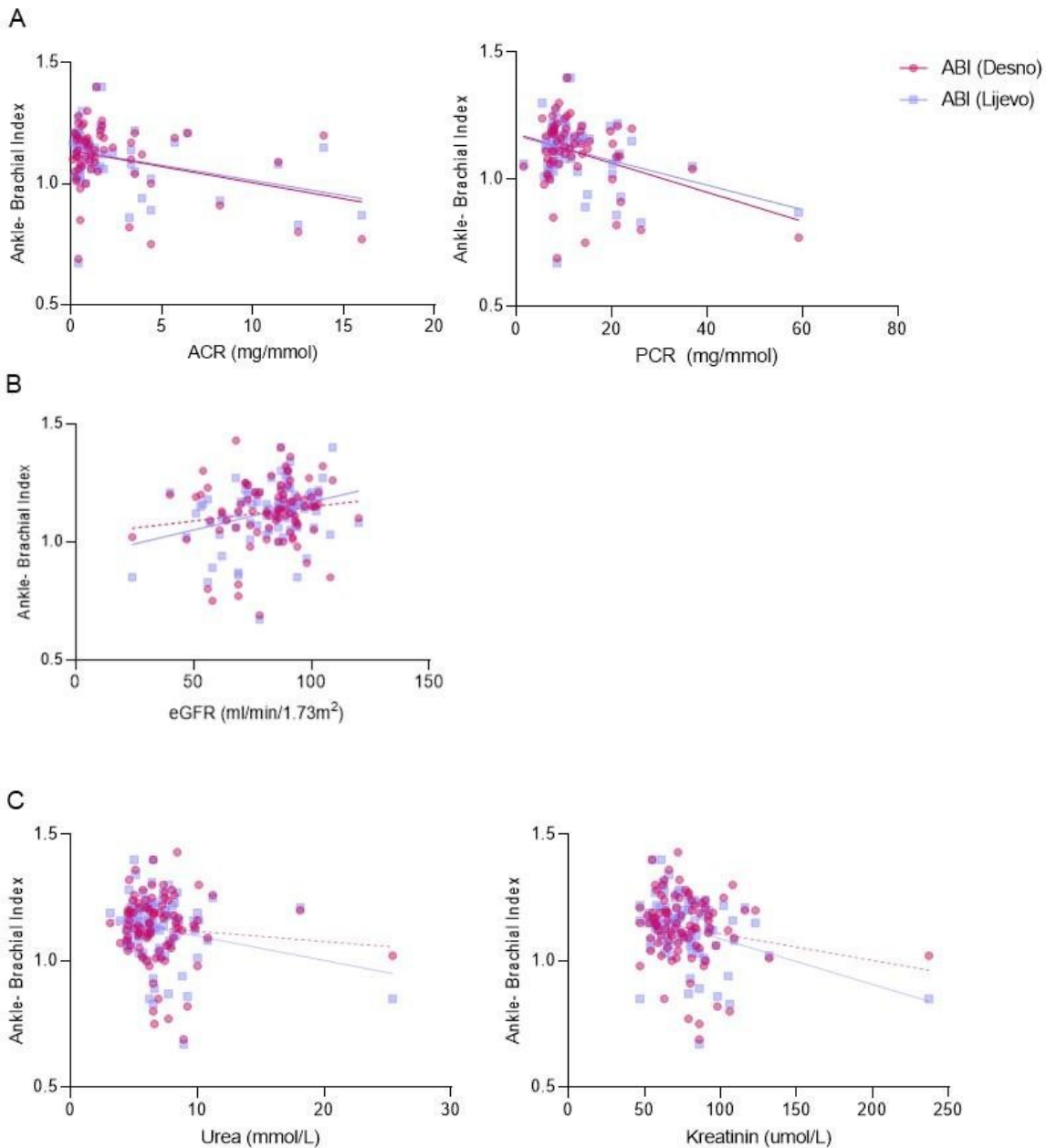
U sljedećem koraku istraživanja, analizirali smo korelaciju ABI i PWV vrijednosti s dobi i trajanjem T2DM te antropometrijskim i laboratorijskim parametrima u svih ispitanika, neovisno o podskupinama poput MACE i non-MACE, kako bismo procijenili postoji li potreba probira na PAB ovisno o drugim čimbenicima.

Analiza korelacije s određivanjem Pearsonovog korelacijskog koeficijenta pokazala je korelaciju i između vrijednosti ABI i bubrežnih parametara poput ACR (desni ABI:  $r = -0,328$ ,  $p = 0,01$ ; lijevi ABI:  $r = -0,338$ ,  $p = 0,008$ ), PCR (desni ABI:  $r = -0,374$ ,  $p = 0,003$ ; lijevi ABI:  $r = -0,347$ ,  $p = 0,007$ ), eGFR-a (lijevi ABI:  $r = 0,313$ ,  $p = 0,003$ ), kreatinina (lijevi ABI:  $r = -0,353$ ,  $p = 0,001$ ) i uree (lijevi ABI:  $r = -0,221$ ,  $p = 0,036$ ) [Slika 14, 15]. Međutim, korelacija nije nađena bilateralno. Markeri bubrežne (dis)funkcije, dakle, negativno koreliraju s vrijednostima ABI-ja.



Slika 14. Pregled korelacija između pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta i drugih kliničkih parametara vizualiziranih korelacijskim matriksom

Statistička značajnost označena je P vrijednošću  $< 0.050$ , a x označava sve bivarijantne korelacije koje nisu bile značajne. U svim analizama određen je Spearmanov koeficijent korelacije. ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjanski indeks; cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsog vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsog vala, BMI (engl. *body mass index*) = indeks tjelesne mase, PBF (engl. *percent body fat*) = udio masnog tkiva u tijelu, SMI (engl. *skeletal muscle index*) = indeks skeletnih mišića, HbA<sub>1c</sub> = glikirani hemoglobin A<sub>1c</sub>, LDL (engl. *low density lipoprotein*) = lipoprotein niske gustoće, AST = aspartat transaminaza, ALT = alanin transaminaza, TyG index (engl. *triglyceride glucose*) = indeks triglicerid glukoza, HSI (engl. *hepatic steatosis index*) = indeks steatoze jetre, eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*) = procijenjena stopa glomerularne filtracije, ACR (engl. *albumine to creatinine ratio*) = omjer albumina i kreatinina, PCR (engl. *protein to creatinine ratio*) = omjer ukupnih proteina i kreatinina

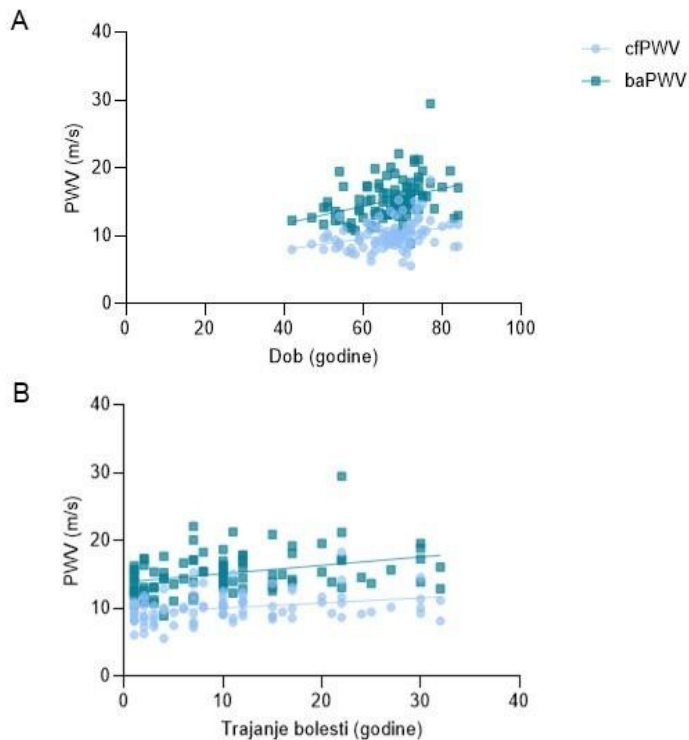


Slika 15. Analiza korelacije parametara bubrežne disfunkcije i pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta

Učinjena je analiza korelacije s određivanjem Pearson korelacijskog koeficijenta za gležanjski indeks i (A) omjer albumina, odnosno proteina, i kreatinina u urinu, (B) procijenjene stope glomerularne filtracije bubrega te (C) kreatinina i uree. Isprekidanom linijom na grafu linearne regresije prikazan je parametar s razinom značajnosti korelacije  $p \geq 0.050$ , dok je statistički značajna korelacija  $p < 0.050$  prikazana punom linijom. ABI (engl. *ankle-brachial index*) = gležanjski indeks; ACR (engl. *albumin to creatinine ratio*) = omjer albumina i kreatinina u urinu; PCR (engl. *protein to creatinine ratio*) = omjer ukupnih proteina i kreatinina u urinu; eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*) = procijenjena stopa glomerularne filtracije

### 3.5. Starija dob ispitanika i dulje trajanje osnovne bolesti pozitivno koreliraju s izmjerenim brzinama pulsno vala

Daljnja analiza korelacija s određivanjem Pearsonovog korelacijskog koeficijenta pokazala je korelaciju između cfPWV i baPWV i dobi ispitanika (cfPWV:  $r = 0,319$ ,  $p = 0,001$ ; baPWV :  $r = 0,348$ ,  $p = 0,001$ ) odnosno duljine trajanja T2DM (cfPWV:  $r = 0,299$ ,  $p = 0,003$ ; baPWV:  $p = 0,001$ ). Starija dob ispitanika i dulje trajanje osnovne bolesti pozitivno su korelirali s izmjerenim PWV, što potencijalno čini duljinu trajanja T2DM prediktorom negativnog nalaza PWV odnosno povećane krutosti arterijske stijenke (Slika 14, 16).



Slika 16. Analiza korelacije dobi ispitanika i trajanja šećerne bolesti te pokazatelja probira na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta

Učinjena je analiza korelacije s određivanjem Pearson korelacijskog koeficijenta za brzinu pulsno vala i (A) dob ispitanika, odnosno (B) trajanje šećerne bolesti. Punom linijom na grafu linearne regresije prikazani su parametri sa statistički značajnom korelacijom  $p < 0.050$ . cfPWV (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*) = karotidno-femoralna brzina pulsno vala; baPWV (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*) = brahio-pedalna brzina pulsno vala

#### 4. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti pojavnost PAB, neovisno o prisustvu ili odsustvu njenih simptoma, u uzorku bolesnika sa T2DM, ovisno o utvrđenoj KVB, uz pomoć mjerenja ABI-ja. Osim toga, cilj je bio i ispitivanje ostalih kliničkih, laboratorijskih i antropometrijskih parametara procjene PAB u ovisnosti o komplikacijama DM- makrovaskularnim, mikrovaskularnim i atipičnim [MAFLD (engl. *metabolic associated fatty liver disease*)], dok su se ranija istraživanja ograničavala na pojedinoj skupini komplikacija, npr. bubrežnoj bolesti (15, 18).

Iako su dosadašnja istraživanja pokazala da četvrtina ili petina osoba sa DM ima PAB (5, 6), pozitivan nalaz probirnog testa u našem uzorku iznosio je samo 8%. Objašnjenje niže prevalencije u ovom istraživanju leži u karakteristikama bolesnika koji su relativno dobro regulirani, imaju relativno nisku učestalost ostalih komplikacija i značajan broj nema simptoma PAB (Slika 6).

Vrijednosti ABI-ja značajno su bile niže kod skupine ispitanika koji su preboljeli MACE, prethodno definiran kao IM, MU ili stanje po PCI ili CABG. Ovaj nalaz govori u prilog ESC smjernica iz 2019., koje tvrde da bi se ABI trebao razmotriti kao test za strukturnu srčanu bolest ili kao modifikator rizika za bolesnike umjerenog ili visokog KVR (klasa IIb, stupanj B) [30]. Daljnje subanalize pokazale su značajnost ovisno o KDIGO stadijima KBB. Kod ispitanika koji su po KDIGO klasifikaciji stadij A2 KBB-a, snižene su vrijednosti desnog i lijevog ABI-ja, što podupire prethodna istraživanja koja su povezala albuminuriju s PAB (39).

Osim razlika u vrijednostima pokazatelja probira na PAB, zanimalo nas je postoje li i druge statistički značajne razlike između ostalih (antropometrijskih i laboratorijskih) parametara unutar skupina MACE i non-MACE ispitanika. Ove analize pokazale su da ispitanici s preboljelim MACE-

om imaju više vrijednosti bubrežnih parametara, i to PCR i samog kreatinina u krvi, u odnosu na ispitanike non-MACE skupine. U studiji Currie et al. iz 2019., snižene vrijednosti eGFR i proteinurija idu u prilog razvoja ishemičnih kardiovaskularnih događaja (40). Ovi rezultati govore u prilog mikrovaskularnog oštećenja unutar skupine ispitanika s već postojećim klinički manifestiranim makrovaskularnim oštećenjem za koje je i uobičajeno da se javlja oko 5 godina prije mikrovaskularnog, čak i u fazi predijabetesa (41).

Vrijednosti kolesterola i LDL-a u krvi te postotka tjelesne masti značajno su bile više u ispitanika non-MACE skupine, što se može objasniti nižim udjelom bolesnika na optimalnoj statinskoj terapiji. Iako bi prema važećim smjericama ESC-a u svih bolesnika s DM trebalo poticati postizanje ciljnih vrijednosti LDL kolesterola, često u kliničkoj praksi propisivanje statina u primarnoj prevenciji zaostaje za njihovim propisivanjem u sklopu sekundarne prevencije KVB (ciljne vrijednosti < 1.4 mmol/L za bolesnike s DM) [42]. Skeletni mišićni indeks viši je u ispitanika MACE skupine što je, s obzirom da razine testosterona povisuju SMI, povezano sa značajnom razlikom između muškog i ženskog spola, pri čemu je u MACE skupini bilo više ispitanika muškog spola (43).

Korelacijske su analize također pokazale poveznicu između vrijednosti ABI-ja i bubrežnih parametara. Snižanjem vrijednosti ABI-ja, povisuju se vrijednosti ACR i PCR u urinu te uree i kreatinina u krvi (16, 44).

Nadalje, zlatni standard za mjerenje krutosti arterija je cfPWV, dok je baPWV alternativna metoda, koja mjeri krutost i manjih arterija. No njezino je korištenje sve učestalije zbog veće praktičnosti mjerenja od one cfPWV (45). Prema metaanalizi Kyriakoulis et al. iz 2021., baPWV

generalno je većih vrijednosti od cfPWV (46), a prema longitudinalnom istraživanju Setoh et al. provedenom na 8289 ispitanika, visoke baPWV vrijednosti pokazale su se rizičnim čimbenikom za razvoj KVB (47). Više cfPWV vrijednosti koreliraju sa starijom dobi ispitanika (45), no i duljim trajanjem same T2DM, što cfPWV čini važnom poveznicom između T2DM i KVB te se smatra zlatnim standardom procjene KVR u bolesnika sa DM (48, 49).

Daljnje smo analize po podskupinama provodili ovisno o parametrima koji upućuju na MAFLD, TyG indeksa i indeksa steatoze jetre. Kod ispitanika nižeg TyG indeksa (<8,85) značajno su više bile vrijednosti cfPWV i baPWV, što je neočekivano s obzirom da su visoke vrijednosti ova tri parametra povezana s višim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti (47, 50). Moguće je da je na rezultat utjecao nedostatak podataka (engl. *missing data*) za vrijednosti triglicerida i glukoze kod određenog broja ispitanika.

Čak i kad su dobro regulirani i bez drugih KV rizičnih čimbenika, bolesnici s T2DM imaju 21% veći rizik za razvoj KV događaja u odnosu na osobe bez DM. Upravo zato potreban je pristup orijentiran kardiovaskularnim komplikacijama te se danas prva linija terapija DM temelji na lijekovima koji su pokazali povoljan učinak na KV ishode. Poznato je da GLP1-RA imaju povoljan utjecaj na endotelnu funkciju i da smanjuju sistemnu upalu koja je precipitator ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Međutim, nedostaju analize koje svjedoče o povoljnom učinku GLP-1RA i SGLT-2i na PAB, stoga bi daljnja istraživanja trebala orijentirati prema tom smjeru. Naš presjek uz osvrt na terapijske režime nije dovoljan za donošenje takvih zaključaka te je potrebno učiniti kontrolirane longitudinalne studije koje proučavaju učinak različitih skupina antidijabetičkih lijekova na parametre probira na PAB, ali i na progresiju PAB do amputacije ili potrebe za revaskularizacijskim zahvatima (51).

Limitacije istraživanja bile su nedostatak antropometrijskih i laboratorijskih podataka za pojedine ispitanike (engl. *missing data*) što posljedično čini malen uzorak pri usporedbi određenih podataka. Broj ispitanika ovisno o količini podataka je kroz rad, tablice i slike naglašen. U podskupinama ovisno o preboljelom MACE-u postoji nesrazmjer u udjelu muškog spola pri čemu je on veći u skupini ispitanika koji su preboljeli MACE. Nedostajao je i podatak arterijske dobi bolesnicima s pozitivnim probirom na PAB s obzirom da ju program nije u mogućnosti izračunati kada su ABI vrijednosti niske (automatski je ispod 20 godina).

## 5. ZAKLJUČAK

Prevalencija PAB donjih ekstremiteta u našem uzorku ispitanika, koji boluju od T2DM, iznosila je 8%. Ovisno o utvrđenoj KVB, naši su ispitanici s prethodno preboljenim MACE-om imali znatno niže vrijednosti ABI-ja, što upućuje da bi se u istoj skupini bolesnika, skupini s visokim KVR, trebalo inzistirati na probiru na PAB. S obzirom na korelaciju povišenih bubrežnih parametara s vrijednostima ABI-ja, sljedeća skupina za koju je probir na PAB bitan, su bolesnici sa znakovima bubrežne disfunkcije odnosno povišenim vrijednostima uree i kreatinina te ACR i PCR. Ova je skupina bolesnika i unutar MACE podjele pokazala značajno povišenje bubrežnih parametara u odnosu na ispitanike bez MACE-a u anamnezi. Korelacija visokih vrijednosti PWV-a, mjera krutosti arterijske stijenke i važnim čimbenicima KVR-a, s duljim trajanjem osnovne bolesti, dodatno usmjerava prema mjerenju pokazatelja PAB unutar skupine bolesnika s podmaklim DM.

Često se kod komplikacija T2DM naglašavaju mikrovaskularne, dijabetička retinopatija i nefropatija. Međutim, makrovaskularne promjene u prosjeku počinju već u stadiju predijabetesa ili u slučaju prisustva višestrukih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika dok mikrovaskularne



komplikacije tipično nastupaju tek oko 5 godina nakon njih (41). Po povišenju vrijednosti bubrežnih parametara u našoj skupini ispitanika koja je već preboljela MACE, ova naknadna pojava mikrovaskularnih komplikacija može se i primijetiti. Kod makrovaskularnih komplikacija izrazita je i izravna povezanost s mortalitetom i česta akutna ugroženost bolesnika. Upravo to potvrđuje važnost mjerenja ABI-ja i PWV-a za pravovremeni probir na PAB u svih bolesnika sa T2DM, neovisno o prisustvu simptoma, trajanju osnovne bolesti ili komorbiditeta, posebice jer se radi o neinvazivnom i praktičnom alatu koji to omogućuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## 6. SAŽETAK

**Uvod:** Šećerna bolest (engl. *diabetes mellitus*, DM), kronična je bolest metabolizma obilježena poremećenim vrijednostima glukoze u krvi te brojnim komplikacijama. Periferna arterijska bolest (PAB) makrovaskularna je komplikacija, čiji se probir sve više radi brzim, neinvazivnim mjerenjem pedobrahijalnog indeksa (engl. *ankle- brachial index*, ABI) s dodatnim ciljem modifikacije kardiovaskularnog rizika.

**Ciljevi:** Primarni cilj istraživanja bio je odrediti prevalenciju bolesnika sa PAB u odabranom uzorku ispitanika, pomoću ABI. Sekundarni cilj je bio odrediti na koje podskupine bolesnika s DM treba usmjeriti probir, s koncentracijom na bolesnike koji su preboljeli veliki kardiovaskularni nepovoljni događaj (engl. *major adverse cardiac event*, MACE).

**Ispitanici i postupci:** U presječno istraživanje uključeno je 100 ispitanika sa DM tip 2, iz Centra za dijabetes, endokrinologiju i kardiometabolizam Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju bolesti pluća, srca i reumatizma TTO, kojima je učinjen probir na PAB određivanjem ABI i brzina

pulsnog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV) te su rezultati uspoređeni s antropometrijskim i laboratorijskim parametrima, u korelaciji s komorbiditetima i/ili komplikacijama bolesti.

**Rezultati:** U našem je uzorku prevalencija PAB iznosila 8%. Osobe s MACE-om u anamnezi imaju niži ABI te više vrijednosti bubrežne disfunkcije u odnosu na ispitanike koji nisu preboljeli MACE. Viša karotido- femoralna i brahio- pedalna PWV koreliraju sa starijom dobi ispitanika i duljim trajanjem DM tip 2.

**Zaključak:** Prekasno prepoznavanje PAB u osoba s DM, a posebice u onih s preboljelim MACE-om, može se spriječiti sustavnim probirom svih oboljelih osoba, s obzirom da je određivanje ABI i PWV neinvazivan i praktičan alat koji to omogućuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

**Ključne riječi:** pedobrahijalni indeks; karotidno- femoralna brzina pulsog vala; periferna arterijska bolest; šećerna bolest tip 2

## 7. SUMMARY

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterised with abnormal blood glucose levels and numerous complications. Peripheral arterial disease (PAD) is its macrovascular complication, for which screening can be done with fast, noninvasive measurement of the ankle- brachial index (ABI) with an added goal of cardiovascular risk modification.

**Aims:** The primary aim of this research was to determine the prevalence of patients with PAD in the chosen sample of participants, with the help of ABI. The secondary aim was to determine on which subgroups of patients with DM, the screening for PAD should be directed, with specific

attention towards patients who had a major adverse cardiovascular event (MACE) in their anamnesis.

**Participants and procedures:** In this cross-sectional research, 100 patients of the Center for diabetes, endocrinology, and cardio metabolism of the Special hospital for medical rehabilitation of the diseases of the lung, heart, and rheumatism Thalassotherapy Opatija, with DM type 2, were included. They have been screened for PAD through the measurement of ABI and pulse wave velocities (PWV) and the results were then compared with antropometric and laboratory parameters, in correlation with comorbidities and/or complications of the disease.

**Results:** In our sample the prevalence of PAD was 8%. Patients with MACE in their anamnesis had lower ABI values and higher values of kidney disfunction than the patients who hadn't had MACE. Higher carotid- femoral and brachial- ankle PWV correlated with older age and longer duration of DM type 2 in participants.

**Conclusion:** Late diagnosis of PAD in patients with DM, especially ones who suffered a MACE, can be prevented with systemic screening of all patients, since determining ABI and PWV is a noninvasive and practical tool which enables that in daily clinical practice.

**Key words:** ankle brachial indeks; carotid- femoral pulse wave velocity; diabetes mellitus type 2; peripheral arterial disease

## 8. LITERATURA

1. Diabetes [Internet]. Who.int. 2022 [ažurirano 2022; citirano 3.5.2022]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2020) [citirano 11.5.2022.] 41, 255-323. Dostupno na: [ESC/EASD Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases \(escardio.org\)](https://www.escardio.org/ESC/EASD-Guidelines-on-Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases)
3. Hzz.hr [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za koordinaciju i provođenje programa i projekata za prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti: Dijabetes. [ažurirano: 2022; citirano 13.5.2022.] Dostupno na: [Dijabetes | Hrvatski zavod za javno zdravstvo \(hzz.hr\)](https://www.hzz.hr/dijabetes)
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 (citirano 24.5.2022.);375:2215-22. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609967/>
5. Thiruvoipati T. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 2015 [citirano 17.5.2022];6(7):961. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499529/>
6. Marso S, Hiatt W. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2006 [citirano 30.5.2022];47(5):921-929. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109705028627>
7. Fox C, Golden S, Anderson C, Bray G, Burke L, de Boer I et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 [citirano 4.6.2022];38(9):1777-1803. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246459/>
8. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* (2018) [citirano 11.5.2022.] 39, 763–821. Dostupno na: [ESC Guidelines on Peripheral Arterial Diseases \(Diagnosis and Treatment of\) \(escardio.org\)](https://www.escardio.org/ESC-Guidelines-on-Peripheral-Arterial-Diseases-(Diagnosis-and-Treatment-of))
9. Ankle Brachial Index [Internet]. Stanford Medicine 25. 2022 [citirano 9.4.2022]. Dostupno na: <https://stanfordmedicine25.stanford.edu/the25/ankle-brachial-index.html>

10. Bayrak S, Okuturlar Y, Bozer D, Sadri S, Ozbas T, Boyuk B et al. Ankle-brachial index values in diabetic patients with and without claudication. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2018 [citirano 3.5.2022]; Dostupno na: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p433>
11. Firnhaber MJ, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 [citirano 29.5.2022.] 99(6):362-369. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874413/>
12. Olin J, Sealove B. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2010 [citirano 29.5.2022]; 85(7):678-692. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894725/>
13. Patel S, Surowiec S. Intermittent Claudication [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2022 [ažurirano 26.12.2021. ;citirano 8.5.2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430778/>
14. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019; [citirano 16.5.2022.] 69:3S–125S. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159978/>
15. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute Limb Ischemia. *N Engl J Med*. 2012;366:2198–2206. doi: 10.1056/NEJMcp1006054. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670905/>
16. Yang M, Huang Y, Hsieh S, Sun J, Wang C, Lin C. Ankle-Brachial Index Is Independently Associated With Cardiovascular Outcomes and Foot Ulcers in Asian Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 18.11.2021. [citirano 1.5. 2022];12. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34867797/>
17. Bayrak S, Okuturlar Y, Bozer D, Sadri S, Ozbas T, Boyuk B et al. Ankle-brachial index values in diabetic patients with and without claudication. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2018 [citirano: 7.5.2022]; Dostupno na: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p433>
18. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2022 [ažurirano 2022; citirano 12.5.2022]. Dostupno na: from: <https://www.uptodate.com/contents/lower-extremity-peripheral-artery-disease-in-patients-with-chronic-kidney-disease#>
19. Gülçiçek G, Mert M, Akyol B. Evaluation of macrovascular complications with Ankle-Brachial index in Type 2 diabetes. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2020 [cited 17 May 2022];. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0070/ea0070aep384>
20. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S103–S123; [citirano 17.5.2022]. Dostupno na: [https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement_1)
21. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;[citirano 16.5.2022.] 58(4):773–95. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661582/>

22. Rajeev G, Ishwarlal J. Diabetes Mellitus Type 2. StatPearls [Internet]. 28.9.2021. [citirano 11.5.2022.]  
Dostupno na: [Diabetes Mellitus Type 2 - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)
23. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S124–S138; [citirano 17.5.2022]. Dostupno na: [https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/42/Supplement_1)
24. American Diabetes Association | Research, Education, Advocacy [Internet]. Diabetes.org. 2022 [cited 8 May 2022]. Available from: <https://www.diabetes.org/>
25. Classification and Diagnosis of Diabetes: <i>Standards of Medical Care in Diabetes—2022</i>. Diabetes Care [Internet]. 2021 [citirano 25.5.2022];45(Supplement\_1):S17-S38. Dostupno na: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)
26. Shafter AM, Shaikh K, Johanis A, Budoff MJ. De-risking primary prevention: role of imaging. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease [Internet]. 2021 [citirano 24.5.2022.];15:17539447211051248. Dostupno na: [De-risking primary prevention: role of imaging - PubMed \(nih.gov\)](#)
27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52. Dostupno na: [\[PubMed\]](#) [\[Reference list\]](#)
28. Chrysant S. Stopping the cardiovascular disease continuum: Focus on prevention. World Journal of Cardiology [Internet]. 2010 [citirano 12.5.2022];2(3):43. Dostupno na: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999025/Relationship Between Blood](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2999025/Relationship%20Between%20Blood)
29. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. StatPearls [Internet]. 11.8.2021. [citirano 14.5.2022.] Dostupno na: [Cardiovascular Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)
30. Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal (2021) [citirano 11.5.2022.] 42, 3227-3337. Dostupno na: [2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice \(escardio.org\)](#)
31. Bundó M, Muñoz L, Pérez C, Montero J, Montellà N, Torán P et al. Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Patients: A 10-Year Follow-Up Study of the Utility of the Ankle Brachial Index as a Prognostic Marker of Cardiovascular Disease. Annals of Vascular Surgery [Internet]. 2010 [citirano 26.5.2022];24(8):985-993. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035692/>
32. Bosco, E., Hsueh, L., McConeghy, K.W. et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. BMC Med Res Methodol 21, 241 (2021)[citirano 5.2022.]. Dostupno na: [Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review | BMC Medical Research Methodology | Full Text \(biomedcentral.com\)](#)
33. Choi B, Rha S, Yoon S, Choi C, Lee M, Kim S. Association of Major Adverse Cardiac Events up to 5 Years in Patients With Chest Pain Without Significant Coronary Artery Disease in the Korean Population. Journal of the American Heart Association [Internet]. 2019 [citirano 4.6.2022];8(12). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010541>
34. Katić M, Švab I, I suradnici. Obiteljska medicina. 1. izd. Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2013.
35. Felício J, Koury C, Abdallah Zahalan N, de Souza Resende F, Nascimento de Lemos M, Jardim da Motta Corrêa Pinto R et al. Ankle-brachial index and peripheral arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients cohort. Diabetes and Vascular Disease Research [Internet]. 7. 2019 [citirano 10.5.2022];16(4):344-350. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786752/>

36. Bayrak S, Okuturlar Y, Bozer D, Sadri S, Ozbas T, Boyuk B et al. Ankle-brachial index values in diabetic patients with and without claudication. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2018 [citirano: 7.5.2022]; Dostupno na: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056p433>
37. Hossain S, Sultana S, Zaman K, Shafiq S, Rahman A, Hossain S et al. Triglyceride and Glucose Index (TyG) is a Reliable Biomarker to Predict Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Biosciences and Medicines* [Internet]. 2020 [citirano 28.5.2022];08(11):124-136. Dostupno na: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=104173>
38. Hepatic Steatosis Index (HSI) Calculator [Internet]. MDApp. 2022 [ažurirano: 11.9.2022.; citirano 29.5.2022]. Dostupno na: <https://www.mdapp.co/hepatic-steatosis-index-hsi-calculator-357/>
39. Mostaza J, Suarez C, Manzano L, Cairols M, García-Iglesias F, Sanchez-Alvarez J et al. Relationship between Ankle-Brachial Index and Chronic Kidney Disease in Hypertensive Patients with No Known Cardiovascular Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2006 [citirano 11.5.2022];17(12 suppl 3):S201-S205. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130262/>
40. Currie C, Berni E, Berni T, Jenkins-Jones S, Sinsakul M, Jermutus L et al. Major adverse cardiovascular events in people with chronic kidney disease in relation to disease severity and diabetes status. *PLOS ONE* [Internet]. 2019 [citirano 25.5.2022];14(8):e0221044. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713399/>
41. Clinical Presentation of Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. American Association of Clinical Endocrinology. 2022 [ažurirano 2022; citirano 14.5. 2022]. Dostupno na: <https://pro.aace.com/disease-state-resources/diabetes/slide-library/clinical-presentation-type-2-diabetes-mellitus>
42. Pan E, Nielsen S, Mennander A, Björklund E, Martinsson A, Lindgren M et al. Statins for secondary prevention and major adverse events after coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2021 [citirano 8.5.2022];. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893327/>
43. Shin M, Jeon Y, Kim I. Testosterone and Sarcopenia. *The World Journal of Men's Health* [Internet]. 2018 [citirano 28.5. 2022];36(3):192. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119844/>
44. O'Hare A, Rodriguez R, Bacchetti P. Low Ankle-Brachial Index Associated With Rise in Creatinine Level Over Time. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2005 [citirano 8.5. 2022];165(13):1481. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009862/>
45. Baier D, Teren A, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M. Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2018 [citirano 15.5.2022];107(11):1050-1061. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766282/>
46. Kollias A, Kyriakoulis K, Gravvani A, Anagnostopoulos I, Stergiou G. AUTOMATED BRACHIAL-ANKLE VERSUS CAROTID-FEMORAL PULSE WAVE VELOCITY. *Journal of Hypertension* [Internet]. 2019 [citirano 4.5. 2022];37:e312. Dostupno na: [https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2019/07001/AUTOMATED BRACHIAL ANKLE VERSUS CAROTID FEMORAL.913.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2019/07001/AUTOMATED_BRACHIAL_ANKLE_VERSUS_CAROTID_FEMORAL.913.aspx)
47. Yasuharu T, Setoh K, Kawaguchi T, Nakayama T, Matsuda F. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index are associated with future cardiovascular events in a general population: The Nagahama Study. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2021 [citirano 21.5.2022];23(7):1390-1398. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8678776/>
48. Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovaneck J, Vaverkova H et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomedical Papers* [Internet]. 2017 [citirano 31.5.2022];161(3):223-233. Dostupno na: [https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201703-0001\\_pulse\\_wave\\_analysis\\_and\\_diabetes\\_mellitus\\_a\\_systematic\\_review.php](https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201703-0001_pulse_wave_analysis_and_diabetes_mellitus_a_systematic_review.php)

49. Stehouwer C, Henry R, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* [Internet]. 2008 [citirano 29.5.2022];51(4):527-539. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18239908/>
50. Jin J, Cao Y, Wu L, You X, Guo Y, Wu N et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Journal of Thoracic Disease* [Internet]. 2018 [citirano 19.5.2022];10(11):6137-6146. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622785/>
51. Wright A, Suarez-Ortegon M, Read S, Kontopantelis E, Buchan I, Emsley R et al. Risk Factor Control and Cardiovascular Event Risk in People With Type 2 Diabetes in Primary and Secondary Prevention Settings. *Circulation* [Internet]. 2020 [citirano 30.6.2022];142(20):1925-1936. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664968/>



## 9. ŽIVOTOPIS

Anamaria Zuljani rođena je u Rijeci 4.3.1997. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u Osnovnoj školi Viktora Cara Emina u Lovranu, a srednjoškolsko u Gimnaziji Andrije Mohorovičića u Rijeci. Akademske godine 2016./2017. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, a svoju 5. godinu studija (akad. god. 2020./2021.) provodi na 2. medicinskom fakultetu Karlovog Sveučilišta u Pragu u sklopu Erasmus+ studijskog boravka. Ljeto 2019. 2 mjeseca provodi na praksi u EEG laboratoriju Sveučilišta Sapienza u Rimu.

Tijekom svog fakultetskog obrazovanja Anamaria je bila demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju, vodila je projekt SciCafé udruge FOSS koji se bavi popularizacijom znanstvene tematike među studentskom zajednicom, aktivno i pasivno je sudjelovala na Kongresu endokrinologije, Kongresu hitne medicine i Kongresu debljine. Za vrijeme COVID-19 pandemije radila je administrativne poslove vezane uz cijepljenje te uzimala briseve za testiranje na SARS-CoV-2 za Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko goranske županije. Poznaje engleski i njemački jezik, a proteklih je 10 godina aktivna članica Plesne grupe „Flame“.