

Prognostičko značenje karotidne bolesti u bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolesti

Vučur Šimić, Ksenija

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:922699>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ksenija Vučur Šimić

**Prognostičko značenje karotidne bolesti
u bolesnika sa simptomatskom
perifernom arterijskom bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ksenija Vučur Šimić

**Prognostičko značenje karotidne bolesti
u bolesnika sa simptomatskom
perifernom arterijskom bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i žila Kliničkog bolničkog centra „Sestre Milosrdnice“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: izv.prof.dr.sc. Mislav Vrsalović, dr.med.

Velike hvala kolegama, a posebno mom mentoru izv.prof.dr.sc. Mislavu Vrsaloviću i dr. Mladenu Knoteku na edukaciji, pomoći i poticanju.

Hvala mojim roditeljima i suprugu Josipu na podršci i ljubavi.

Ovaj doktorat je posvećen njima i bratu Mihovilu.

Popis kratica

ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

ACEI - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACSRS - Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke

ARB - blokator angiotenzinskih receptora

CAPRIE - Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events

CI - interval pouzdanosti

CLI - kritična ishemija ekstremiteta

CONFIRM - Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International: Multicenter registry

COPART - Cohorte des Patients Artéritiques

CREST-2 - Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial

CRP - C-reaktivni protein

CT - kompjutorizirana tomografija

CVB - cerebrovaskularna bolest

ECST - European Carotid Surgery Trial

EFLV - istisna frakcija lijeve klijetke

eGFR - procijenja stopa glomerularne filtracije

ESC - Europsko kardiološko društvo

EUCLID - Examining Use of ticagrelor In peripheral artery Disease

Eurodiale - European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity

FOURIER - Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk

HbA1c - glikozilirani hemoglobin

HDL - lipoproteini visoke gustoće

HR - omjer rizika

IM - infarkt miokarda

ITM - intima-media thickness

IQR - interkvartilni raspon

KB - karotidna bolest

KBB - kronična bubrežna bolest

KV - kardiovaskularni

LDL - lipoproteini niske gustoće

MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaji

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

MR - magnetska rezonancija

NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

NLR - omjer neutrofila i limfocita

PAB - periferna arterijska bolest

PANDORA - Prevalence of peripheral Arterial disease in subjects with moderate CVD risk, with No overt vascular Diseases nor Diabetes mellitus

PBI - pedobrahijalni indeks

PVB - polivaskularna bolest

REACH - Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

SAD - Sjedinjene Američke Države

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

TLR - omjer trombocita i limfocita

UZV – ultrazvuk

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Periferna arterijska bolest.....	2
1.1.1. Epidemiologija	2
1.1.2. Rizični faktori.....	3
1.1.3. Klinička slika.....	5
1.1.4. Prognostičko značenje.....	6
1.2. Karotidna bolest	8
1.2.1. Epidemiologija	9
1.2.2. Rizični faktori.....	10
1.2.3. Morfologija plaka.....	12
1.2.4. Prognostičko značenje.....	13
1.3. Povezanost periferne arterijske bolesti i karotidne bolesti	15
1.4. Polivaskularna bolest.....	16
2. Hipoteza.....	18
3. Ciljevi	19
4. Ispitanici i metode	20
4.1. Ispitanici	20
4.2. Periferna arterijska bolest.....	21
4.3. Karotidna bolest	21
4.4. Ostale pridružene bolesti	22
4.5. Praćenje	22
4.6. Statistička analiza	23
5. Rezultati.....	24
5.1. Deskriptivna analiza	24

5.2.	Univarijatna analiza.....	34
5.3.	ROC analiza	45
5.4.	Multivarijatni modeli.....	46
5.5.	Krivulje preživljenja.....	48
5.5.1.	Krivulje preživljenja u različitim subpopulacijama bolesnika	56
6.	Rasprava	64
6.1.	Bolesnici sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću	64
6.2.	Karotidna bolest u bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću	67
6.3.	Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji i preživljenje bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću - uloga karotidne bolesti.....	72
6.3.1.	Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji	72
6.3.2.	Ukupni mortalitet.....	76
7.	Zaključak.....	80
8.	Sažetak.....	81
9.	Summary	82
10.	Popis literature.....	83
11.	Biografija.....	100

1. Uvod

Ateroskleroza je sistemska bolest karakterizirana dinamičkim procesima disfunkcije endotela i upale koji u interakciji sa standardnim faktorima rizika pridonose razvoju, kliničkim manifestacijama i ukupnom kardiovaskularnom riziku (1). Još je 1858. godine njemački patolog Rudolf Virchow otkrio upalne stanice u plakovima na krvnim žilama, ali je tek 1908. godine Sir William Osler objasnio utjecaj upale u patogenezi ateroskleroze (2). Periferna arterijska bolest (PAB) jedna je od manifestacija ateroskleroze koja se kao simptomatska bolest najčešće očituje intermitentnim klaudikacijama, dok se rjeđe javljaju bolovima u mirovanju ili trofičke promjene na ekstremitetima (3). Međutim, najvažnija posljedica PAB je povezanost s vrlo visokim rizikom infarkta miokarda, moždanog udara i smrti (1). Karotidna bolest (KB) dijeli zajedničke faktore rizika s PAB zbog čega ne iznenađuje da su ove dvije bolesti često zajedno prisutne (1). Kakav je njihov međusobni odnos i ima li pridružena KB utjecaj na ishode u bolesnika s PAB još je uvijek nedovoljno istraženo područje.

1.1. Periferna arterijska bolest

Periferna arterijska bolest (PAB) aterosklerotska je okluzivna bolest donjih ekstremiteta koja je povezana s lošijom kvalitetom života, ishemijskim događajima i mortalitetom. Periferna arterijska bolest predstavlja marker proširene aterosklerotske bolesti i ima prognostičko značenje u procjeni kardiovaskularnog (KV) morbiditeta i mortaliteta, no unatoč tome još uvijek je nedovoljno prepoznat čimbenik ukupnog KV rizika.

1.1.1. Epidemiologija

U 2015. godini od PAB bolovalo je 5,6% svjetske populacije odnosno 236 milijuna ljudi što predstavlja porast od 17% u odnosu na 2010. godinu (4). U Europi je 2015. godine broj oboljelih od PAB iznosio gotovo 40 milijuna, od kojih se 22 milijuna odnose na oboljele u Europskoj uniji (5). Rezultati studije PANDORA (*Prevalence of peripheral Arterial disease in subjects with moderate CVD risk, with No overt vascular Diseases nor Diabetes mellitus*) koja je uključila više od 10.000 bolesnika pokazali su da je prevalencija PAB, definirana kao pedobrahijalni indeks (PBI, od eng. ankle brachial index) < 0,9, bila najveća u Grčkoj (28%), zatim Italiji (23%), Francuskoj (12%), Švicarskoj (12%), Nizozemskoj (8%) i Belgiji (7%) (6). Periferna arterijska bolest najčešće zahvaća osobe starije od 50 godina, a nakon 65 godine prevalencija eksponencijalno raste (1). U Njemačkoj je prevalencija PAB u dobnoj skupini od 45 do 49 godina iznosila 3%, a u dobnoj skupini od 70 do 75 godina 18% (1). U Švedskoj, prevalencija PAB u dobnoj skupini od 60 do 90 godina iznosila je 18%, od kojih su dvije trećine bili asimptomatski bolesnici. U osoba starijih od 60 godina, prevalencija PAB u Velikoj Britaniji iznosila je 20%, od kojih je samo četvrtina bolesnika bila simptomatska (7). Kritična ishemija ekstremiteta (CLI, od eng. critical limb ischemia) rijetka je u općoj populaciji uz procijenjenu prevalenciju od 1,2% u dobnoj skupini od 60 do 90 godina, dok je prevalencija amputacija oboljelih od PAB 3 - 4% (3). U proteklom desetljeću broj oboljelih od PAB je u porastu, najviše na račun rasta i starenja svjetske populacije, te porasta broja pušača i oboljelih od dijabetesa u zemljama nižeg i srednjeg socioekonomskog statusa (8). S obzirom da je ateroskleroza sistemska bolest, bolesnici s PAB često imaju pridružene i druge manifestacije, poput koronarne i cerebrovaskularne bolesti (CVB) (1,3). Procijenjeno je da u bolesnika s PAB, oko 60% ima ishemijsku srčanu bolest, a oko 30% CVB (1). Periferna arterijska bolest, zajedno s koronarnom bolesti i CVB, uzrokuje više od 1,9 milijuna smrtnih ishoda u Europskoj Uniji svake godine (9).

1.1.2. Rizični faktori

Razvoj PAB je multifaktorijalan, pri čemu oko 95% bolesnika ima prisutan barem jedan KV faktor rizika (8). Tradicionalni KV faktori rizika poput pušenja, šećerne bolesti, hipertenzije i dislipidemije uz životnu dob najvažniji su za razvoj PAB (1).

Pušenje

Pušenje je snažan faktora rizika za razvoj i progresiju PAB. Duljina pušačkog staža i količina cigareta koreliraju s rizikom razvoja PAB pri čemu teški pušači imaju četiri puta veći rizik u odnosu na nepušače. Gotovo 85% bolesnika s PAB su aktivni ili bivši pušači (9). Povezanost pušenja i PAB perzistira i nakon prestanka pušenja, a smatra se da je potrebno više od 20 godina od prestanka pušenja kako bi se taj rizik neutralizirao (9,10).

Šećerna bolest

Šećerna bolest nosi dva do četiri puta veći rizik za razvoj PAB te je povezana s pojavom bolesti u ranijoj životnoj dobi i znatno bržom progresijom (11-13). Duljina trajanja i kontrola šećerne bolesti povezani su s incidencijom i stupnjem težine PAB (14,15). Porast vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) od 1% povećava rizik za PAB 28% (16). Prema rezultatima studije Hoorn, prevalencija PAB bila je 7% u bolesnika s normalnom tolerancijom glukoze, 10% u bolesnika s intolerancijom glukoze, a 21% u bolesnika sa šećernom bolešću (17). U bolesnika starijih od 65 godina, prevalencija PAB bila je viša u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (26% vs. 15%; omjer izgleda 2,0) (18). Bolesnici sa šećernom bolešću obično imaju simetrično i multisegmentalno zahvaćene arterije pri čemu su stijenke arterija često kalcificirane te su okluzije češće od stenoza. Također, zbog pridružene periferne neuropatije, koja je odgovorna za kasniju prezentaciju PAB, nerijetko se takvi bolesnici prezentiraju s težom kliničkom slikom, poput CLI. Kombinacija CLI i šećerne bolesti češće i brže dovodi do gangrene, a stopa spašavanja ekstremiteta je niža kao i uspjeh revaskularizacije (19). Rizik od velikih amputacija u bolesnika sa šećernom bolešću veći je pet puta u odnosu na bolesnike koji nemaju šećernu bolest (20). Brojne studije pokazale su da dijabetičari s PAB imaju znatno veću stopu mortaliteta, posebice kardiovaskularnog, koja je do šest puta veća u odnosu na nedijabetičare (21-23). Prema rezultatima meta-analize koja je uključila 21 studiju s više od 15.000 bolesnika, šećerna bolest bila je povezana s dva puta većim rizikom ukupnog mortaliteta u bolesnika s PAB, a utjecaj je bio još izraženiji u bolesnika s CLI, kod kojih je rizik za smrtni ishod bio tri puta veći u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti (24).

Hipertenzija

Hipertenzija je povezana s povećanim rizikom za PAB koji iznosi od 1,3 do 2,2 puta (25,26). Iako je povezanost hipertenzije i PAB slabija u odnosu na pušenje i šećernu bolest, s obzirom na visoku

prevalenciju hipertenzije, posebice u starijih bolesnika, može se reći da je hipertenzija važan čimbenik u ukupnom doprinosu razvoja PAB (1). Nadalje, pokazano je da prisutnost faktora rizika ima kumulativan učinak i na taj način dodatno pridonosi povećanom riziku za razvoj PAB ukoliko je prisutno više faktora (27). U studijama koje su zasebno analizirale sistolički i dijastolički krvni tlak, samo je sistolički krvni tlak bio povezan s PAB (27,28). Porast sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg bio je povezan s 63% većim rizikom za PAB (28). S druge strane, hipertoničari koji su imali optimalnu vrijednost krvnog tlaka, imali su značajnu nižu prevalenciju PAB u odnosu na bolesnike s nedostatnom kontrolom krvnog tlaka (7% vs. 17%; $p < 0,001$) (28).

Dislipidemije

Dislipidemije pokrivaju širok spektar poremećaja lipida, pri čemu su brojne studije pokazale da su ukupni kolesterol i lipoproteini niske gustoće (LDL) povezani s PAB, dok se trigliceridi nisu pokazali kao nezavisan faktor rizika za razvoj PAB, iako prema nekim studijama postoje dokazi da trigliceridi utječu na progresiju bolesti (1,25,29). U prospektivnoj studiji Riedkera i sur. omjer ukupnog kolesterola i lipoproteina visoke gustoće (HDL) bio je pojedinačni najsnažniji lipidni parametar povezan s PAB, pri čemu su bolesnici na najvišoj kvartili imali gotovo četiri puta veći rizik za razvoj PAB u odnosu na bolesnike na donjoj kvartili (30). U skladu s navedenim, brojne studije pokazale su da terapija statinima smanjuje rizik od velikih neželjenih KV događaja (MACE, od eng. major adverse cardiovascular event) kao i od neželjenih perifernih događaja (31,32). Studija FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) pokazala je dodatni povoljan učinak evolokumaba (PCSK9 inhibitor) u smanjenju rizika za MACE u bolesnika sa simptomatskom PAB (9,8 vs 11,3%, $p < 0,001$) (33).

Upala

Upala predstavlja etiopatogenetsku podlogu aterosklerotske bolesti (2). Najčešće istraživani markeri upale poput visoko-specifičnog C-reaktivnog proteina (CRP) i fibrinogena povezani su s povećanim rizikom razvoja, progresije i nastanka komplikacija PAB (25). Pokazano je da je rizik za razvoj PAB-a bio dva puta veći za fibrinogen, a gotovo tri puta veći za CRP kad se usporedila gornja i donja kvartila tijekom vremena praćenja od devet godina (30). U bolesnika sa šećernom bolešću, povišena vrijednost CRP-a (> 3 mg/L) bila je povezana s još većim rizikom za PAB u odnosu na bolesnike koji nemaju šećernu bolest (omjer izgleda 8,6) (34). Omjer neutrofila i limfocita (NLR, od eng. neutrophil to lymphocyte ratio) predstavlja novi upalni biomarker koji u posljednje vrijeme poprima sve više pozornosti u aterosklerotskoj bolesti (35). Studije su pokazale da je NLR povezan i s PAB, a također se pokazao i kao prognostički biljeg (35,36). Njegov značaj proizlazi iz činjenice da je apsolutni broj neutrofila pozitivno povezan s KV događajima, a apsolutni broj limfocita negativno. Kao prognostički biljeg, NLR se pokazao superiorniji u odnosu na apsolutni broj leukocita, a do sada je analiziran u

manjim studijama među populacijom bolesnika s hipertenzijom, srčanim popuštanjem i akutnim koronarnim zbivanjima (36,37). Omjer trombocita i neutrofila (TLR, od eng. thrombocyte to lymphocyte ratio) je biomarker koji je također povezan s aterosklerotskom bolešću odnosno PAB (35). Među bolesnicima s PAB, vrijednost TLR >150 bila je povezana s gotovo dvostruko većim rizikom za CLI (38). Osim s težinom PAB, TLR se pokazao i kao biomarker povezan s lošijim ishodom nakon endovaskularnog zahvata, kao i proširenošću aterosklerotske bolesti (39,40).

1.1.3. Klinička slika

Većina bolesnika s PAB su asimptomatski dok se intermitentne klaudikacije, koje se očituju kao bol ili napetost u glutealnim mišićima, natkoljenicama, listovima ili stopalima u naporu i popuštaju u mirovanju, javljaju u trećine do petine bolesnika (1). Unatoč tome što nemaju simptoma, dio asimptomatskih bolesnika može imati ozbiljnu PAB zbog drugih pridruženih bolesti koje im onemogućavaju razvoj simptoma (npr. srčano popuštanje, periferna neuropatija). Asimptomatski bolesnici češće su starije životne dobi, ženskog spola, s pridruženom perifernom neuropatijom i višestrukim pridruženim bolestima. Iako takvi bolesnici nemaju simptoma, neželjeni KV događaji kao i periferni događaji javljaju se s podjednakom učestalošću kao i u simptomatskih bolesnika. Atipične tegobe najčešće se pripisuju lokomotornom sustavu, a nerijetko mogu biti i pridružene PAB (1). Kritična ishemija ekstremiteta karakterizirana je prisutnošću boli u mirovanju s ili bez oštećenja tkiva (ulkus, gangrena) ili infekcije, a javlja se u 1 - 2% oboljelih od PAB (1). Najčešće korišteni neinvazivni alat u dijagnostici PAB je PBI kojega je prvi opisao Winsor 1950. godine (41). Kasnije se pokazalo da je PBI pokazatelj aterosklerotske bolesti i na drugim vaskularnim teritorijima odnosno prognostički marker za MACE, čak i u asimptomatskom obliku PAB (42,43). U klasifikaciji PAB najčešće su korištene Fontaine i Rutherford klasifikacije koje su prikazane u tablici 1.1. (1)

Tablica 1.1. Klasifikacija periferne arterijske bolesti prema kliničkoj slici (modificirano prema: Aboyans V i sur. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) (1).

Fontaine klasifikacija				Rutherford klasifikacija		
Stadij	Simptomi			Stupanj	Kategorija	Simptomi
I	Asimptomatski		↔	0	0	Asimptomatski
II	IIa	Intermitetne klaudikacije (> 200 m)	↔	I	1	Blage klaudikacije
	IIb	Intermitetne klaudikacije (< 200 m)		I	2	Umjerene klaudikacije
				I	3	Ozbiljne klaudikacije
III	Bol u mirovanju		↔	II	4	Bol u mirovanju
IV	Ulceracija ili gangrena		↔	III	5	Manja nekroza
				III	6	Veća nekroza

1.1.4. Prognostičko značenje

Bolesnici s PAB imaju povećan rizik za nastanak MACE-a koji uključuje KV smrt, nefatalni infarkt miokarda (IM) i/ili moždani udar (25,43). Brojne populacijske studije pokazale su snažnu i konzistentnu povezanost niske vrijednosti PBI s koronarnom bolešću odnosno CVB (42). Procijenjeno je da će unutar pet godina od dijagnoze PAB, 21% bolesnika progredirati do CLI, od kojih će 4% do 27% zahtijevati amputaciju (44). Bolesnici s PAB imaju lošiju kvalitetu života u odnosu na zdravu populaciju prvenstvo zbog smanjene tjelesne aktivnosti, a bolesnici s CLI su još u nepovoljnijem položaju u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama (25,27,45). Rizik nastanka moždanog udara u bolesnika s PAB četiri do pet puta je veći u odnosu na zdrave osobe iste dobi i spola (46). Bolesnici s PAB češće imaju pridružene i depresivne simptome koji pridonose povećanom ukupnom mortalitetu kao i KV mortalitetu (7). Bolesnici s PAB također imaju 20 - 60% veći rizik nastanka IM te dva do šest puta veći rizik KV mortaliteta u odnosu na bolesnike bez PAB (47). Epidemiološke studije identificirale su PAB kao nezavisan pretkazatelj KV mortaliteta (10,11,20,25,27). Unutar pet godina od dijagnoze PAB, rizik ukupnog mortaliteta iznosi 20 - 50%, a rizik amputacije od 1 do 3% (48). U bolesnika s CLI ishod je još lošiji; rizik za MACE je tri puta veći u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama (1). Također je povišen i petogodišnji rizik

ukupnog mortaliteta koji iznosi 50 do 75%, a jednogodišnji rizik amputacije 30% (1). Kronična bubrežna bolest (KBB) često je pridružena PAB te je u takvih bolesnika snižena glomerulska filtracija (GFR) nezavisan pretkazatelj MACE-a i mortaliteta (49, 50). Bolesnici s pridruženom šećernom bolešću imaju tri puta veći rizik mortaliteta odnosno pet puta veći rizik amputacije u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti (20). U kohorti Eurodiale koja je uključila 1088 dijabetičara s ulkusima stopala, stopa velikih amputacija i mortaliteta bila je veća u bolesnika s PAB (8% i 9%) u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali pridruženu PAB (2% i 3%) (51).

1.2. Karotidna bolest

Karotidna bolest (KB) je aterosklerotska bolest karotidnih arterija koja nastaje u sklopu generalizirane ateroskleroze, a može se manifestirati kao moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka (TIA) i/ili kao prolazni gubitak vida na jedno oko (1). Karotidna bolest povezana je s moždanim udarom u 15% do 48% slučajeva (52). Stenoza karotidne arterije definirana je, prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC), kao stenoza ekstrakranijalne unutarnje karotidne arterije $\geq 50\%$, a težina stenozе definirana je prema smjernicama NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) (53). Simptomatska KB odnosi se na pojavu simptoma ishemiје u prethodnih šest mjeseci, a povezna je s hemodinamski značajnom stenozom unutarnje karotidne arterije (stenoza $\geq 50\%$ i više). Simptomatski aterosklerotski plakovi smatraju se nestabilnima i skloniji su rupturi u odnosu na asimptomatske aterosklerotske plakove (54). Radi se o patofiziološkom procesu sličnom kao u akutnom koronarnom sindromu. Aterosklerotski plak definira se kao simptomatski u vremenu od šest mjeseci u odnosu na inicijalni ishemijski događaj (moždani udar ili TIA). O asimptomatskoj KB govorimo kod prisutnosti hemodinamski značajne stenozе karotidne arterije koja nije uzrokovala epizodu neurološke ishemiје u proteklih šest mjeseci. Najčešće se radi o slučajno utvrđenoj bolesti prilikom kliničkog pregleda odnosno dijagnostičke obrade (1,54). Različite manifestacije KB prikazane su u tablici 1.2.

Tablica 1.2. Nazivi i definicije pojedinih cerebrovaskularnih događaja (modificirano prema: Aboyans V i sur. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) (1).

Pojam	Definicija
Tranzitorna ishemijska ataka	Kratkotrajna epizoda neurološke disfunkcije nastala kao posljedica fokalne, prolazne moždane ishemije bez dokaza akutnog moždanog infarkta (unutar 24 sata)
Ishemijski moždani udar	Epizoda neurološke disfunkcije uzrokovana fokalnim moždanim ili retinalnim infarktom, pri čemu je infarkt definiran kao moždana ili retinalna stanična smrt uslijed ishemije, dokazana na temelju neuropatologije, slikovnih dijagnostičkih metoda i/ili kliničkim dokazom trajnog oštećenja
Tihi moždani udar	Slikovni ili neuropatološki dokaz moždanog/retinalnog infarkta bez anamneze akutne neurološke disfunkcije

1.2.1. Epidemiologija

Prema podacima meta-analize, prevalencija umjerene do značajne KB (stenoza $\geq 50\%$) u općoj populaciji iznosila je 4% (55). Prevalencija KB raste s dobi u oba spola pri čemu je procijenjena prevalencija veća u muškaraca u svim dobnim skupinama (55). Tako je u muškaraca mlađih od 70 godina, prevalencija KB bila 5%, a u žena 2%. S druge strane, u bolesnika starijih od 70 godina, prevalencija KB u muškaraca iznosila je 13%, a u žena 7% (55). U studiji koja je uključila više od 3,6 milijuna ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (36% muškarci, srednja dob 64 godine), KB, definirana kao stenoza 50% i više, nađena je u 4% ispitanika (56). Bolesnici s PAB češće su imali KB (19%) u odnosu na bolesnike bez PAB (3%) (56). U velikoj populacijskoj studiji provedenoj među muškarcima starijim od 65 godina u Švedskoj, prevalencija aterosklerotskog plaka u unutarnjoj karotidnoj arteriji iznosila je 3%, a prevalencija umjerene do značajne stenozе 2% (57). Veća prevalencija KB nađena je u bolesnika s prisutnošću aterosklerotske bolesti na drugom lokalitetu i iznosila je 5%. U navedenoj studiji, bolesnici s tri ili više faktora rizika imali su prevalenciju KB 4%, bolesnici s manje od tri faktora rizika 2%, a oni bez faktora rizika 0,5% (57).

1.2.2. Rizični faktori

Različiti vaskularni lokaliteti dijele zajedničke rizične faktore pri čemu se utjecaj pojedinih faktora ipak razlikuje (tablica 1.3.) (1,45).

Tablica 1.3. Povezanost faktora rizika s aterosklerotskom bolešću (modificirano prema: Aday AW i sur.: Peripheral vascular disease compedium) (45).

Rizični faktor	
Pušenje	PAB > Koronarna bolest / Moždani udar
Šećerna bolest	PAB > Koronarna bolest / Moždani udar
LDL-kolesterol	PAB < Koronarna bolest / Moždani udar
Trigliceridi	PAB > Koronarna bolest / Moždani udar
Hipertenzija	PAB = Koronarna bolest / Moždani udar
Mikrovaskularna bolest	PAB > Koronarna bolest / Moždani udar

Pušenje

Iako je pušenje snažan faktor rizika za PAB, podaci o povezanosti pušenja i KB nešto su oskudniji, pri čemu ipak postoji poveznica (1). U populacijskoj studiji, provedenoj na 4657 muškaraca u dobi od 65 godina i više, među različitim faktorima rizika, uključujući hipertenziju, šećernu bolest i koronarnu bolest, pušenje je bilo najsnažniji faktor rizika nezavisno povezan s prisutnošću KB (omjer izgleda 1,7) pri čemu je aktivno pušenje bilo najsnažniji nezavisni faktor rizika (57). Čak 86% ispitanika s KB bili su bivši ili aktivni pušači (57). Aktivni pušači imali su dva puta veći rizik umjerene karotidne stenoze (> 50%), odnosno tri puta veći rizik značajne stenoze (>70%) (58). Također, pokazano je da pasivno pušenje tijekom djetinjstva povećava rizik za razvoj KB u odrasloj dobi. Pušenje je povezano i s progresijom aterosklerotskog plaka (59).

Hipertenzija

Hipertenzija je povezana s povećanim rizikom za KB u oba spola (1). U studiji koja je uspoređivala starije hipertoničare i normotoničare, prevalencija KB iznosila je 25% među hipertoničarima odnosno 7% među normotoničarima ($p < 0.001$) (60). Nekontrolirana hipertenzija važan je uzrok kognitivnog deficita i demencije (1,61). Povezanost krvnog tlaka i moždanog udara kontinuirana je i linearna, a smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka povezano je sa smanjenjem rizika za moždani udar (62,63). Izolirana sistolička hipertenzija u starijih snažno je povezana s KB, a njeno liječenje smanjuje rizik za moždani udar (60,63). Osim što je sistolički krvni tlak nezavisni pretkazatelj razvoja KB,

također je i faktor rizika za progresiju stenozе (59,63). Snižavanje krvnog tlaka u hipertoničara visoko je učinkovito u prevenciji moždanog udara (1,47). Sniženje sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg i dijastoličkog krvnog tlaka za 5 mmHg smanjuje rizik za moždani udar za 41%, a za koronarne događaje za 22% (62).

Dislipidemije

Nekoliko populacijskih studija pokazalo je povezanost visokog LDL kolesterola i sniženog HDL kolesterola sa simptomatskom i asimptomatskom KB, neovisno o dobi (1,64). Uloga triglicerida je nejasna (1). Trigliceridi bili su značajan pretkazatelj KB u muškaraca i žena u studiji CHS (*Cardiovascular Health Study*), dok je u Framinghamskoj studiji ta povezanost nađena samo u žena (65,66). Studija na gotovo 100.000 ispitanika pokazala je da je terapija statinima u primarnoj prevenciji moždanog udara bila povezana sa značajnim smanjenjem rizika nefatalnog IM, KV smrti, i nefatalnog moždanog udara (67). U navedenoj studiji, za svaki 1 mmol/L sniženja LDL kolesterola uz terapiju statinom, rizik za moždani udar bio je niži za 21%. Procijenjeno je da bi se smanjenjem LDL kolesterola za 2 mmol/L kroz pet godina na 10.000 ispitanika preveniralo MACE u oko 5% osoba u primarnoj prevenciji te u oko 10% osoba u sekundarnoj prevenciji (67).

Šećerna bolest

Šećerna bolest povezana je s povećanim rizikom za KB (55). S druge strane, studije do sada nisu pokazale povezanost progresije plaka sa šećernom bolešću (59,68). Poznato je da intenzivno liječenje hiperglikemije smanjuje rizik mikrovaskularnih, ali ne i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (69,70). Također, brojne randomizirane studije pokazale su da intenzivno liječenje hiperglikemije nije imalo učinka na smanjenje incidencije moždanog udara u odnosu na standardnu regulaciju glikemije (71).

Upala

Upala ima važnu ulogu u patofiziologiji ateroskleroze i povezana je s progresijom bolesti kao i s lošijim ishodom u bolesnika s KB (2,72). Pojedine studije pokazale su da su upalni biomarkeri, poput CRP-a i fibrinogena, nezavisno povezani s proširenošću i stupnjem progresije KB (59,73,74). U skladu s navedenim, terapija statinima pokazala je regresiju upalnih parametara kao i regresiju karotidnog plaka (1). U studiji Ruppachta i sur. stupanj stenozе karotidne arterije nezavisno je bio povezan s razinom CRP-a (72). Biomarkeri (NLR i TLR) su u studijama pokazali povezanost s KB (75-79). U studiji koja je uključila 270 bolesnika s KB koji su bili podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji, retrospektivno je analizirana povezanost preoperativne vrijednosti NLR i TLR s kliničkim značenjem KB. Rezultati su pokazali da su bolesnici s višom vrijednošću NLR i TLR češće imali simptomatsku KB (75). U drugoj studiji, vrijednost NLR viša od 2,6 bila je nezavisni pretkazatelj simptomatske karotidne stenozе (76). Neke studije pokazale su povezanost NLR i TLR sa

stupnjem stenozе karotidne arterije tj. težinom KB (77). Bolesnici s karotidnom stenozom 70 - 99% imali su značajno višu vrijednosti NLR u odnosu na bolesnike s karotidnom stenozom 0 - 50%, dok su bolesnici s karotidnom stenozom 90 - 99% imali značajno višu vrijednost TLR u odnosu na bolesnike s karotidnom stenozom 0 - 50% (77). U drugoj studiji, vrijednost TLR je bila viša u bolesnika sa značajnom KB, uključujući bolesnike sa simptomatskom karotidnom stenozom 50% i više, te bolesnike s asimptomatskom karotidnom stenozom 80% i više, u odnosu na bolesnike bez značajne KB (78). Osim s težinom KB, TLR je bio i nezavisni pretkazatelj moždanog udara (77-79).

1.2.3. Morfologija plaka

Aterosklerotski plak u karotidnoj cirkulaciji najčešće se nalazi u području bifurkacije što je uvjetovano načinom toka krvi (turbulencija) (80). Aterosklerotski plak sastoji se od fibrozne kape unutar koje se nalaze lipidi, upalne stanice, stanice glatkog mišićja, vezivno tkivo, trombi i depoziti kalcija. Čini se da interakcija stanica i vezivnog tkiva određuje razvoj plaka uključujući i komplikacije kao što je ruptura. Udio lipida veći je u simptomatskih plakova. Vizualizaciju aterosklerotskog plaka omogućuje uporaba ultrazvuka (UZV) visoke rezolucije te se prilikom rutinskog UZV pregleda karotidne cirkulacije traga za aterosklerotskim plakovima koji, ovisno o ehogenosti, mogu biti homogeni ili heterogeni. Homogeni plakovi ujednačenog su ehogenog prikaza za razliku heterogenih plakova koji sadržavaju niske, srednje i visoke odjeke. Od posebnog zanimanja su niski odjeci koji su odraz lipidne komponente, nekrotičnog materijala, staničnog debrisa ili krvarenja u plak što upućuje na nestabilnost plaka odnosno nosi rizik za daljnju progresiju plaka i/ili distalnu embolizaciju. Više razine odjeka odraz su fibrinskog materijala, a visoke razine odjeka predstavljaju kalcifikate te se ti plakovi smatraju manje rizičnima (80). Prema Johnsonu i sur. razlikuju se tri vrste plakova: meki, s niskim odjecima amplitude; gusti, s odjecima srednjih do viših amplituda te kalcificirani, s odjecima najviših amplituda i akustičkim muklinama (81). Kasnije su Gray i Weale predložili podjelu plakova u četiri tipa: uniformno hipoehogeni, dominantno hipoehogeni, dominantno ehogeni te uniformno ehogeni. Pronađeno je da su hipoehogeni plakovi imali značajno više krvarenja unutar plaka i ulceracija. Prisutnost hipoehogenih plakova povezana je i s većim rizikom cerebrovaskularnih incidenata neovisno o stupnju stenozе i drugim kardiovaskularnim faktorima rizika (82). De Bray i sur. definirali su pet tipova plakova: tip 1. hipoehogeni plak; tip 2. miješani, predominantno hipoehogeni plak; tip 3. miješani, predominantno hiperehogeni plak; tip 4. kalcificirani plak, i tip 5. duži kalcificirani plak. Površina plaka sljedeća je važna morfološka karakteristika koja se UZV-čno procjenjuje, a može biti pravilna, nepravilna ili ulcerirana (83). Ulcerirani plakovi nose veći rizik za nastanak moždanog udara. Položaj i duljina plakova važni su čimbenici u odluci za operativni zahvat. Aterosklerotski plak može biti stabilan ili nestabilan. Nestabilan plak karakteriziran je tankom fibrznom kapom, visokim udjelom lipida, smanjenim sadržajem glatkih mišićnih stanica i brojnim makrofazima, a komplikacija poput tromboze nastaje kada sadržaj plaka bude izložen krvi. Ostali

faktori koji pridonose riziku moždanog udara u bolesnika s KB su: viša životna dob, iregularni i ulcerirani plakovi, odsutnost kolateralnog krvotoka, hipertenzija, koronarna bolest (54). Hipoehogeni plakovi češći su u PAB nego u koronarnoj bolesti (40% vs. 19%, $p = 0,033$) (84). Bolesnici s PAB imaju gotovo pet puta veći rizik za postojanje hipoehogenog plaka u odnosu na bolesnike s koronarnom bolešću (84). Simptomatska KB češća u PAB nego u koronarnoj bolesti (37% vs 16%, $p = 0,021$) (84). Jedna od prednosti doplerskog ultrazvuka je što se neinvazivnom metodom može prikazati morfologija plaka i na taj način identificirati i asimptomatske bolesnike s povećanim rizikom za istostrani moždani udar (85).

1.2.4. Prognostičko značenje

Moždani udar, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, predstavlja akutni neurološki deficit uzrokovan poremećenom fokalnom perfuzijom mozga koji traje dulje od 24 sata (86). Iako u TIA-i dolazi do regresije neurološke simptomatologije unutar 24 sata, ista ima važno prognostičko značenje jer oko 10% bolesnika nakon pojave TIA-e doživi moždani udar unutar tri tjedna (86,87). U razvijenim zemljama moždani udar predstavlja jedan od najvažnijih uzroka mortaliteta i trajnog invaliditeta (1,54,87). Dvije prospektivne randomizirane studije ECST (*European Carotid Surgery Trial*) i NASCET uspoređivale su vrijednost karotidne endarterektomije i medikamentnog liječenja u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (53,88). Stupanj stenozе bio je određen angiografskim metodama (53,88). Studija NASCET uključila je 659 bolesnika sa stenozom karotidne arterije 70% i više (53). Dvije godine nakon početka studije rizik za moždani udar iznosio je 26% u skupini bolesnika liječenih operativno, a 9% u skupini bolesnika liječenih medikamentno, te je zbog značajne koristi operativnog liječenja, daljnja randomizacija bolesnika zaustavljena (53). Studija ECST pokazala je slične rezultate kod bolesnika sa stenozom karotidne arterije 69% i više (88). Rezultati studija daju prednost konzervativnom liječenju bolesnika s karotidnom stenozom manjom od 30%, a u slučaju stenozе između 30% i 69% rezultati upućuju na moguću prednost operativnog liječenja simptomatskih bolesnika (53,88). U obzir treba uzeti da su načini računanja karotidne stenozе u studijama NASCET i ECST bili različiti te stoga, rezultati nisu u potpunosti usporedivi. Zaključno se može reći da su obje studije pokazale su da je stupanj stenozе unutarnje karotidne arterije najvažniji pretkazatelj istostranog ishemijskog moždanog udara (53,88).

Korist karotidne endarterektomije u primarnoj prevenciji moždanog udara istraživana je u studiji ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) (89). Studija je uključila 3120 bolesnika i pokazala da je u asimptomatskih bolesnika mlađih od 75 godina s karotidnim stenozom većom od 70%, koji su bili optimalno medikamentno liječeni, hitna karotidna endarterektomija smanjila petogodišnji rizik za moždani udar s 12% na 6% (89). Kalcificirani plakovi su imali 21 puta manju vjerojatnost pojave ishemijskog događaja u odnosu na plakove niže ehogenosti (90).

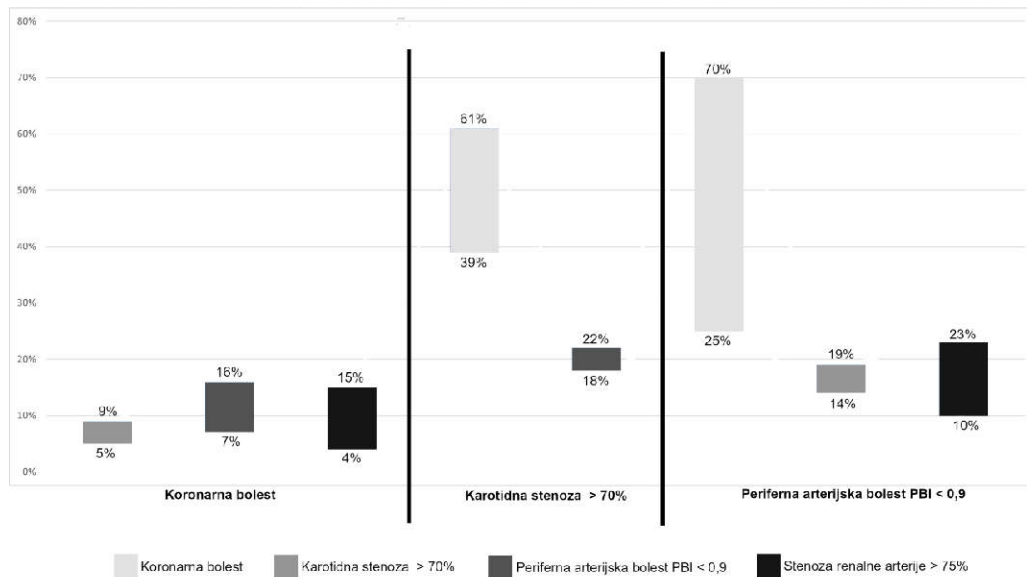
Stenoza karotidnih arterija odgovorna je za oko 20% do 25% ishemijskih moždanih udara (1). Godišnji rizik moždanog udara iznosi između 2% i 5% za bolesnike s asimptomatskom KB (1). Studije su pokazale povezanost između stupnja stenozе karotidne arterije i pojave simptoma (58,91). Porast stupnja stenozе za 10% bio je povezan je s povećanjem rizika za 26% za cerebrovaskularni događaj (59). U studiji NASCET nakon 18 mjeseci medikamentne terapije bez revaskularizacije učestalost moždanog udara bila je 19% za stenozе od 70% do 79%, 28% za stenozе od 80% do 89% te 33% za stenozе od 90% do 99% (53). U prospektivnoj populacijskoj studiji, petogodišnji rizik istostranog moždanog udara bio je povezan sa stupnjem stenozе karotidne arterije (91). Bolesnici sa 70 - 99%-tnom stenozom imali su značajno veći rizik moždanog udara u odnosu na bolesnike sa stenozom 50 - 69% (91). U studiji ACSRS (*Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke*) kombinacija triju čimbenika (90 - 99%-tna karotidna stenozа, anamneza kontralateralne TIA-e i kreatinin iznad 85 $\mu\text{mol/L}$) bili su pretkazatelji moždanog udara (92). Višestruke studije pokazale su povezanost KB s MACE-om (93-96). Bolesnici s progresijom stenozе karotidne arterije imali su dva puta veći rizik za MACE; 2,4 puta veći rizik za IM; 1,6 puta veći rizik za bilo koji koronarni događaj i 2,4 puta veći rizik za PAB u odnosu na bolesnike bez progresije karotidne stenozе (97). Prema podacima jedne studije, asimptomatska progresija KB bila je povezana s MACE-om 4,4 puta (94).

1.3. Povezanost periferne arterijske bolesti i karotidne bolesti

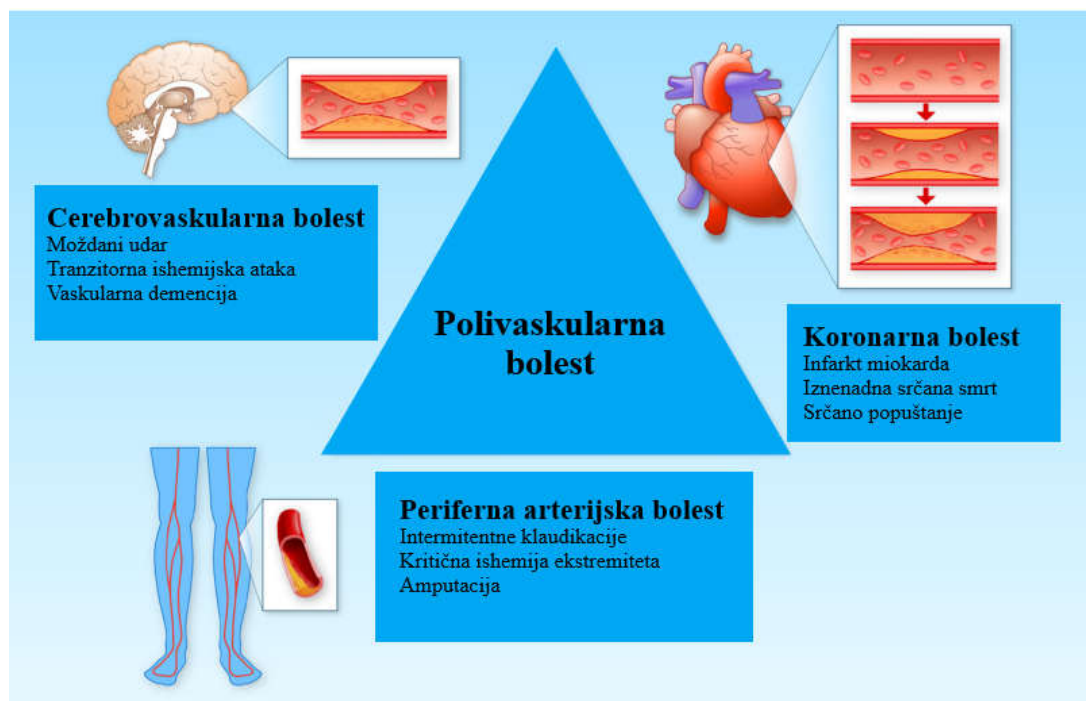
Periferna arterijska bolest i KB, kao manifestacije aterosklerotske bolesti, dijele zajedničku patofiziološku pozadinu i zajedničke faktore rizika (1). U studiji koja je uključila 162 bolesnika s PAB, prevalencija do tada neprepoznate stenozе unutarnje karotidne arterije, iznosila je 14%. Međutim, u bolesnika starijih od 67 godina, prevalencija stenozе unutarnje karotidne arterije dosegla je do 50% (98). Bez i sur. prospektivno su istražili prevalenciju stenozе karotidne arterije u bolesnika s intermitentnim klaudikacijama (99). Rezultati studije pokazali su da je od 100 ispitanika, 84% imalo stenozu karotidne arterije, koja je u 40% bolesnika bila značajna (stupanj stenozе 50% i više), a ozbiljna (stupanj stenozе 70% i više) u 17% bolesnika. Nadalje, samo je 7% bolesnika imalo prethodno pozitivnu anamnezu za ishemijski cerebrovaskularni događaj (2% TIA i 5% MU) (99). Marek i sur. pokazali su da je niža vrijednost PBI statistički značajan pretkazatelj karotidne stenozе (100). U kohorti Life Line Screening koja je uključila 3,7 milijuna bolesnika, bolesnici s PAB imali su 3,3 puta veći rizik za KB, a rizik je bio veći što je vrijednost PBI bila niža (za vrijednosti PBI: 0,81 - 0,9, 0,71 - 0,8, 0,61 - 0,7, 0,41 - 0,6; omjeri izgleda iznosili su: 2,32, 3,61, 4,19, 5,14) (101). Među bolesnicima s PAB i KB, najveći rizik za progresiju stenozе unutarnje karotidne arterije imali su dijabetičari koji su nastavili pušiti (102).

1.4. Polivaskularna bolest

Bolesnici s manifestnom aterosklerotskom bolešću na jednom vaskularnom teritoriju skloni su postojanju asimptomatske ili simptomatske aterosklerotske lezije i na drugim vaskularnim teritorijima (slika 1.1.) (1). Progresijom ateroskleroze na jednom vaskularnom teritoriju raste rizik pojave simptomatske bolesti i na drugim vaskularnim teritorijima s posljedičnim povećanjem incidencije neželjenih KV događaja (slika 1.2.) (45,103). Polivaskularna bolest (PVB) definirana je istovremenom prisutnošću klinički značajne aterosklerotske lezije na barem dva vaskularna teritorija (1). Prevalencija PVB iznosi 10% do 15% u bolesnika s koronarnom bolešću, a čak 60% do 70% u bolesnika s PAB ili KB (1). U studiji CAPRIE (*Clpidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*) oko 41% bolesnika s PAB imalo je pridruženu koronarnu bolest ili CVB, a 8% bolesnika imalo je bolest prisutnu na sva tri vaskularna teritorija (104). Prema jednoj studiji pretkazatelji PVB-i bili su dob veća 70 godina, muški spol, bubrežno oštećenje i povećan indeks tjelesne mase (ITM) (105). S obzirom da je vjerojatnost postojanja PVB veća u bolesnika s PAB, proizlazi da je PAB marker proširene aterosklerotske bolesti (1). Prevalencija koronarne bolesti među bolesnicima s PAB iznosila je između 11% i 71% (42). Bolesnici s akutnim koronarnim sindromom i pridruženom PAB češće imaju opsežniju koronarnu bolest i lošije ishode (106). Periferna arterijska bolest također je povezana i s lošijim ishodima u bolesnika koji su kandidati za aortokoronarno premoštenje (107). Snižena vrijednost PBI povezana je i s CVB, a rizik razvoja iznosi od 1,3 do 4,2 puta (108). Bolesnici s PAB i KB imaju značajno veći rizik za razvoj KV događaja i cerebrovaskularnih događaja (108). U registru REACH (*The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) koji je uključio 67.888 bolesnika s manifestnom aterosklerotskom arterijskom bolešću, PVB bila je prisutna u više od 50% bolesnika, a 70% bolesnika s PVB imalo je prisutnu PAB (109). U istoj studiji, tijekom trogodišnjeg praćenja, stopa MACE-a iznosila je 26% za bolesnike sa simptomatskom bolešću na jednom vaskularnom teritoriju odnosno 41% za bolesnike s PVB. Polivaskularna bolest bila je nezavisno povezana s povećanim rizikom ukupnog mortaliteta i KV mortaliteta (109).



Slika 1.1. Bolesnici s arterijskom bolesti na jednom vaskularnom teritoriju često imaju pridruženu bolest i na drugom vaskularnom teritoriju (npr. u bolesnika s perifernom arterijskom bolešću učestalost koronarne bolesti iznosi 25% - 70%). Modificirano prema: Aboyans V i sur. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) (1).



Slika 1.2. Manifestacije polivaskularne bolesti. Bolesnici s polivaskularnom bolešću pod povećanim su rizikom za neželjene ishode na svim vaskularnim teritorijima. Modificirano prema: Aday AW i sur.: Peripheral vascular disease compedium (45).

2. Hipoteza

Istraživanja pokazuju da karotidna bolest i periferna arterijska bolest, kao manifestacije aterosklerotske bolesti, dijele zajedničku pozadinu nastanka i zajedničke faktore rizika. Međutim, utjecaj karotidne bolesti na prognozu bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću odnosno polivaskularnom bolešću, te njihova korelacija s upalnim biomarkerima, kao pretkazateljima nepovoljnih velikih kardiovaskularnih događaja, nedovoljno je istražena.

3. Ciljevi

Primarni cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost i prognostičko značenje karotidne bolesti u bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću te povezanost karotidne bolesti s upalnim biomarkerima.

Sekundarni ciljevi istraživanja bili su:

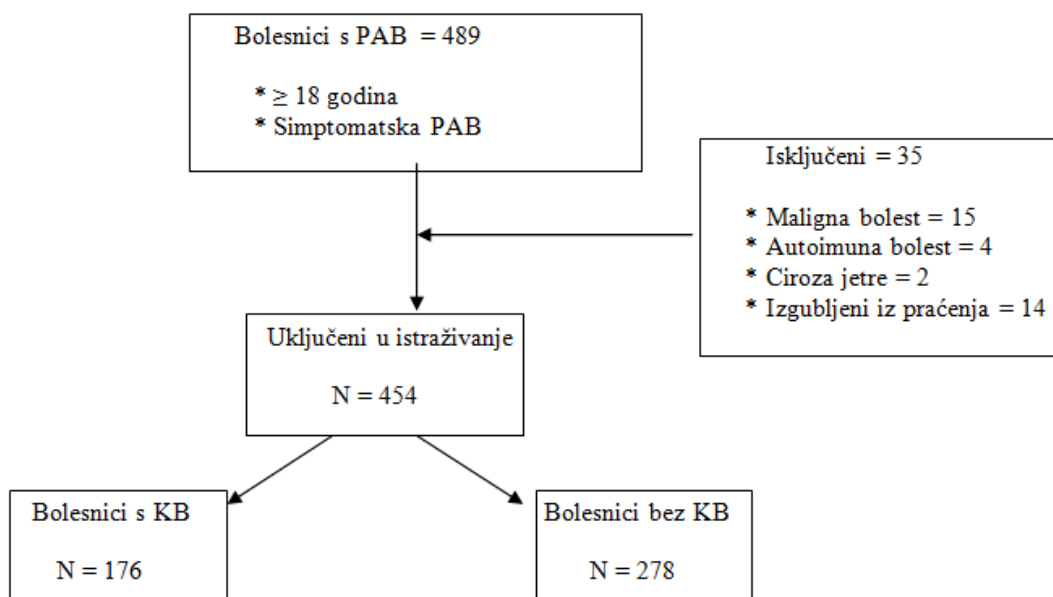
Istražiti prognostičko značenje karotidne bolesti u sljedećim subpopulacijama bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću:

- a) bolesnici s pridruženom šećernom bolešću
- b) bolesnici s pridruženom koronarnom bolešću
- c) bolesnici s kritičnom ishemijom ekstremiteta
- d) bolesnici s pridruženom kroničnom bubrežnom bolešću

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje uključena su 454 uzastopna bolesnika sa simptomatskom PAB (Rutherford stadij 2 - 6) koji su hospitalizirani u Zavodu za bolesti krvnih žila Klinike za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 1. siječnja 2016. godine. Bolesnici s malignom bolešću i/ili pridruženom autoimunom bolešću, te bolesnici izgubljeni tijekom praćenja nisu uključeni u istraživanje (Slika 4.1.). Tijekom boravka na Klinici zabilježeni su osnovni klinički i demografski podaci (dob, spol, tjelesna visina i težina), te podaci o KV faktorima rizika. Analizirana je povijest bolesti bolesnika s naglaskom na pridružene KV bolesti uključujući KB i koronarnu bolest. U bolesnika s pridruženom KB zabilježen je podatak o postojanju simptomatske ili asimptomatske KB. Simptomatska KB definirana je kao preboljeli MU, TIA i/ili amaurosis fugax. Također su zabilježeni podaci o terapiji bolesnika prije hospitalizacije i prilikom otpusta iz bolnice uključujući antihipertenzivnu terapiju (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE, od eng. angiotensin-converting enzyme), beta blokatori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB, od eng. angiotensin II receptor blockers), antagonisti kalcijevih kanala, diuretici), antitrombotsku terapiju (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) i hipolipemike (statini). Prikupljeni su podaci laboratorijskih pretraga uključujući vrijednost leukocita i njihovih subpopulacija, hemoglobina, sedimentacija eritrocita, vrijednosti fibrinogen, glikemije, CRP te parametri jetrene i bubrežne funkcije.



Slika 4.1. Dijagram tijeka istraživanja

4.2. Periferna arterijska bolest

Dijagnoza simptomatske PAB postavljena je temeljem kliničkog pregleda, mjerenjem PBI, UZV pregledom arterija donjih ekstremiteta, CT angiografijom, MR angiografijom ili konvencionalnom perifernom angiografijom slijedeći smjernice Europskog kardiološkog društva (1). Ispitanici su prema kliničkoj slici i Rutherford klasifikaciji podijeljeni u dvije skupine: ispitanici s intermitentnim klaudikacijama (Rutherford stadij 2 i 3) i ispitanici s CLI (Rutherford stadij 4 - 6).

4.3. Karotidna bolest

U svih bolesnika učinjen je UZV pregled karotidnih arterija (eng. color dopler flow imaging - CDFI) u okviru Refrentnog centra za Neurovaskularne poremećaje Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice. Na nalazu je zabilježen podatak o postojanju jednostranog ili obostranog aterosklerotskog plaka, stupanj stenozе karotidne arterije te morfologija plaka. Stupanj stenozе izražen je prema NASCET-ovim kriterijima za obje karotidne arterije (53). Koristeći NASCET kriterije bolesnici su podijeljeni u tri skupne: bolesnici s normalnim nalazom, bolesnici s karotidnom stenozom do 50% i bolesnici s karotidnom stenozom jednakom ili većom od 50%. Skupina bolesnika s normalnim nalazom uključivala je one bez prisutnosti aterosklerotskog plaka kao i one bolesnike s aterosklerotskim plakom, ali bez prisutne stenozе. Bolesnici s karotidnom stenozom

do 50% uključivali su bolesnike sa stenozom od 30% do 50%, a bolesnici s karotidnom stenozom 50% i više definirani su kao oni s prisutnom karotidnom bolešću. Za analizu stupnja karotidne stenozе, bolesnici su grupirani na način da, ukoliko su imali obostranu karotidnu stenozu, ona strana na kojoj je stupanj stenozе bio veći, uzeta je kao referentna strana. Na primjer, ako je s jedne strane stupanj stenozе karotidne arterije bio 70%, a s druge strane 30%, bolesnik je pridružen skupini bolesnika s karotidnom stenozom 50% i više. U sklopu morfološke analize, aterosklerotski plakovi podijeljeni su u tri skupine: kalcificirani, „meki“ (hipoehogeni) i miješani.

4.4. Ostale pridružene bolesti

Šećerna bolest definirana je u skladu sa smjernicama Američkog dijabetološkog udruženja te su svi bolesnici na terapiji antidijabeticima smatrani da imaju šećernu bolest (19). Dijagnoza koronarne bolesti temeljena je na anamnestičkim podacima (anamneza IM, aortokoronarnog premoštenja ili prethodna intervencija na koronarnoj arteriji), elektrokardiografskom zapisu, ultrazvučnom nalazu srca, stress ehokardiografiji i/ili nalazu koronarografije. Dijagnoza arterijske hipertenzije postavljena je u skladu sa smjernicama Europskog kardiološkog društva (1). Bubrežna funkcija procijenjena je pomoću Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) jednadžbe ($186 \times \text{serumski kreatinin}^{1.154} \times \text{dob}^{0.203} \times 0.742$ [ženski spol]) (110). Kronična bubrežna bolest definirana je kao procijenjena stopa glomerularne filtracije (eGFR) manja od 60 ml/h/1,73m² (111). Istisna frakcija lijeve klijetke procijenjena je putem transtorakalne ehokardiografije (Simpsonova metoda) te su bolesnici s istisnom frakcijom većom od 50% (EFLV > 50%) smatrani da imaju očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke. Bolesnici su liječeni u skladu s dobrom kliničkom praksom i važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva o PAB (1).

4.5. Praćenje

Bolesnici su praćeni do pojave prvog MACE-a zaključno s 1. siječnja 2019. godine. Navedeno je uključivalo jedan od sljedećih ishoda: nefatalni IM, moždani udar te KV smrt. Zabilježen je podatak i o ukupnom mortalitetu. Intervencije na perifernim krvnim žilama i amputacije nisu smatrane sastavnicama velikog nepovoljnog KV događaja. Medijan praćenja bolesnika iznosio je 49 mjeseci (intervartilni raspon, IQR: 29 - 78 mjeseci). Bolesnici su praćeni putem redovitih kontrolnih kardioloških pregleda, bolničke dokumentacije i/ili telefonskih poziva. Mortalitet pojedinih bolesnika utvrđen je uvidom u medicinsku dokumentaciju ili putem informacija prikupljenih iz matice umrlih Republike Hrvatske.

4.6. Statistička analiza

Inicijalno je učinjena deskriptivna statistika. Distribucija podataka analizirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Većina varijabli nije pratila normalnu distribuciju. Kontinuirane normalno distribuirane varijable izražene su kao srednja vrijednost (\pm standardna devijacija), a varijable koje nisu pratile normalnu distribuciju izražene su kao medijani (IQR). Razlika između grupa analizirana je t testom i Mann-Whitney testom za kontinuirane varijable, a hi-kvadrat testom za kategorijske varijable. Cox-ova multivarijatna regresijska analiza korištena je u svrhu utvrđivanja nezavisnih pretkazatelja za nastanak velikih KV događaja i ukupnog mortaliteta, a rezultati su izraženi kao omjer rizika (HR) i 95% interval pouzdanosti (CI). U multivarijatnu analizu uvršteni su poznati čimbenici nepovoljnog KV ishoda kao i oni utvrđeni kao značajni u univarijatnoj analizi ($p < 0,01$): dob, spol, tradicionalni KV faktori rizika, KB, koronarna bolest, KBB, CLI, upalni biomarkeri kao binarne varijable (CRP i NLR), terapija statinima te anemija. Kaplan-Meierovim krivuljama prikazane su razlike u preživljenju i pojavnosti velikih KV događaja ovisno o prisutnosti KB, koronarne bolesti, šećerne bolesti, CLI te KBB. Vrijednost $P < 0,050$ smatrana je statistički značajnom. Za statističku obradu podataka korišten je programski paket Statistica V.13.2. (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA).

5. Rezultati

5.1. Deskriptivna analiza

Osnovne karakteristike bolesnika sa simptomatskom PAB uključujući demografske podatke, kliničke i laboratorijske pokazatelje, prikazane su u tablici 5.1.

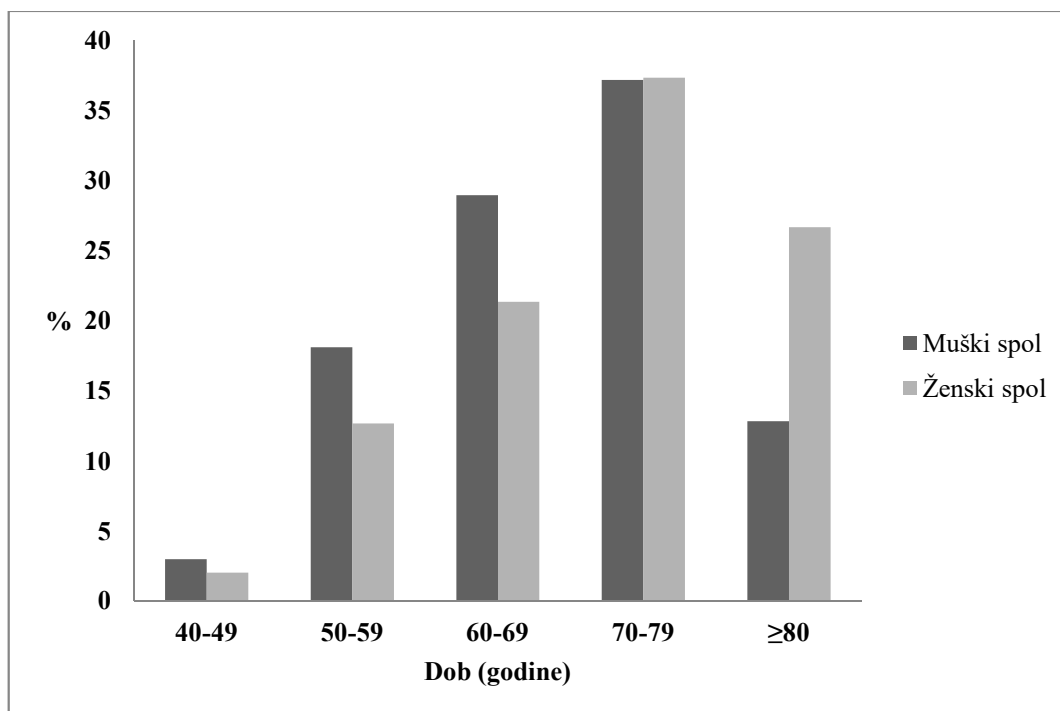
Tablica 5.1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije (N=454)

Varijabla	Vrijednost
Demografski pokazatelji	
Dob (godine)*	71 (63 - 78)
Spol (M), n (%)	304 (67)
Klinički pokazatelji	
ITM (kg/m ²)*	27,0 (24,7 - 29,8)
Sistolički tlak (mmHg)*	140 (130 - 150)
Dijastolički tlak (mmHg)*	80 (80 - 90)
Puls (otkucaj/min)*	75 (67 - 81)
CLI, n (%)	180 (40)
Rutherford 4	87 (48)
Rutherford 5 - 6	93 (52)
Laboratorijski pokazatelji	
CRP (mg/L)*	4,8 (2,2 - 11,5)
fibrinogen (g/L)*	4,3 (3,5 - 5,1)
SE (mm/3,6 ks)*	18,0 (9,0 - 38,0)
Leukociti (x10 ¹² /L)*	8,5 (7,0 - 10,6)
NLR*	2,8 (2,1 - 4,2)
Trombociti (x10 ⁹ /L)*	224,0 (184,0 - 277,5)
TLR*	119,7 (87,8 - 160,7)

Ukupni kolesterol (mmol/L)*	4,9 (4,0 - 6,0)
HDL kolesterol (mmol/L)*	1,1 (0,9 - 1,3)
LDL kolesterol (mmol/L)*	3,1 (2,3 - 3,9)
Trigliceridi (mmol/L)*	1,6 (1,2 - 2,2)

*medijan (interkvartilni raspon, IQR); °srednja vrijednost (minimum-maksimum); ITM - indeks tjelesne mase; CLI - od eng. critical limb ischemia; CRP - od eng. C-reactive protein; SE - sedimentacija eritrocita; NLR - omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio); TLR - omjer trombocita i limfocita (od eng. platelet-lymphocyte ratio); HDL - od eng. high-density lipoprotein; LDL - od eng. low-density lipoprotein

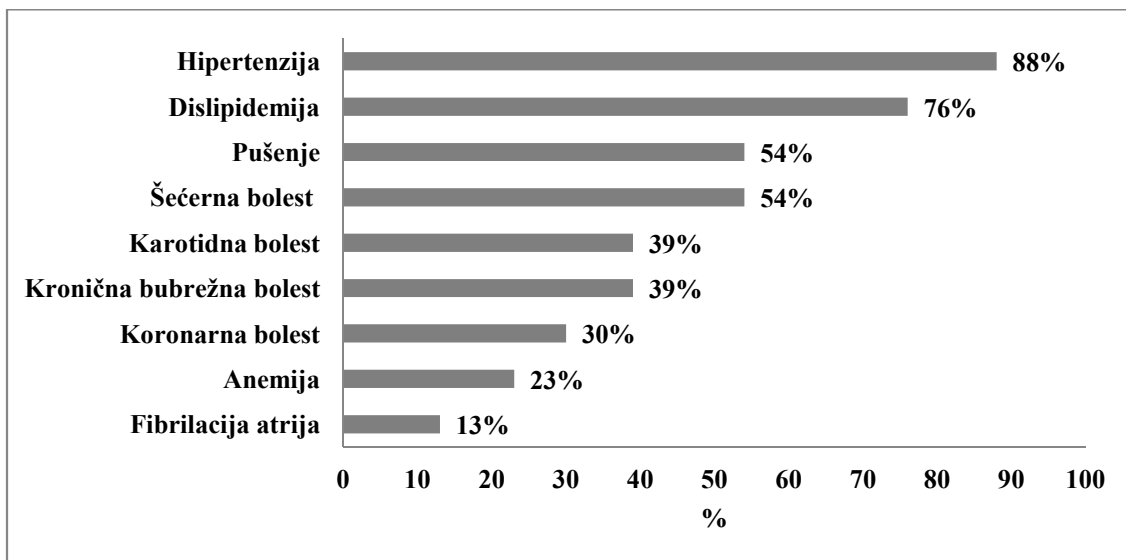
Iz tablice 5.1. vidljivo je da je među ispitivanom populacijom (prosječna dob 71 godina, 67% muškaraca), 40% bolesnika imalo CLI. Prosječan ITM iznosio je 27 kg/m² što odgovara prekomjernoj tjelesnoj težini, a prosječan krvni tlak je bio povišen (140/80 mmHg). Od laboratorijskih pokazatelja upale, fibrinogen je bio povišen. Vidljivo je i da je prosječna vrijednost LDL kolesterola bila visoka (3,1 mmol/L) s obzirom na preporučenu vrijednost LDL kolesterola koja iznosi 1,4 mmol/L prema ESC smjernicama (1).



Slika 5.1. Raspodjela bolesnika prema dobnim skupinama i spolu

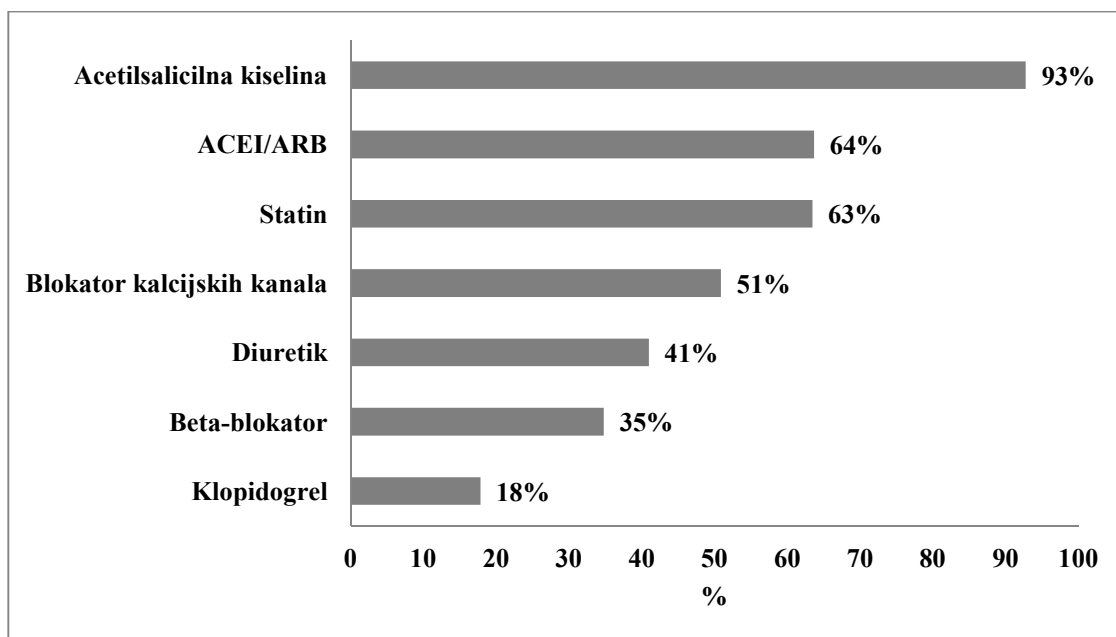
Prikazana je analiza ispitanika prema dobnim skupinama i spolu. Najviše ispitanika bilo je u dobnoj skupini od 70 do 79 godina u kojoj je bila podjednaka zastupljenost oba spola. U dobnoj skupini od 60

do 69 godina prevladavali su muškarci, a u dobnoj skupini 80 godina i više, prevladavale su osobe ženskog spola (slika 5.1.).



Slika 5.2. Prevalencija kardiovaskularnih faktora rizika i pridruženih bolesti u ispitivanoj populaciji

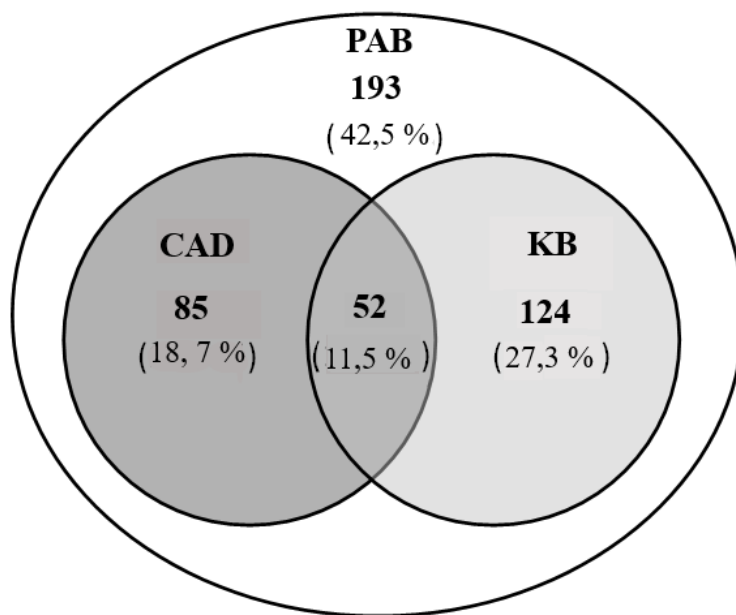
Prikazana je analiza tradicionalnih KV faktora rizika iz koje je vidljivo da su hipertenzija i dislipidemija bile najučestalije, a zatim slijede šećerna bolest i pušenje s jedankom učestalošću (54%). Karotidna bolest i KBB bile su češće prisutne u odnosu na koronarnu bolest, dok su anemija i fibrilacija atrijska bile najrjeđe zastupljene (slika 5.2.).



Slika 5.3. Zastupljenost pojedinih antihipertenziva i antitrombocitnih lijekova u ispitivanoj populaciji; ACEI - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (od eng. angiotensin-converting enzyme inhibitor), ARB - blokator angiotenzinskih receptora (od eng. angiotensin-receptor blocker)

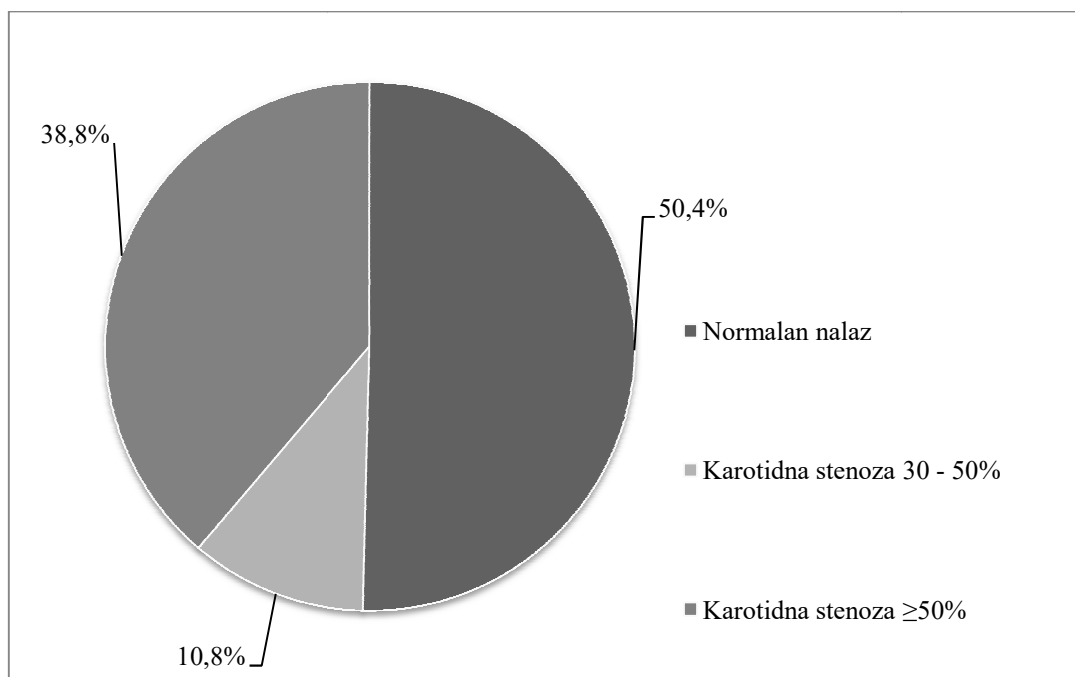
Analiza antihipertenzivne terapije, koja je prikazana na slici 5.3., pokazuje da su blokatori renin-angiotenzin-aldosteron sustava (ACE inhibitor ili ARB) bili najzastupljeniji, nakon čega slijede blokatori kalcijevih kanala te diuretici. Prosječan broj antihipertenziva po bolesniku iznosio je dva.

U daljnjoj deskriptivnoj analizi, prikazani su bolesnici ovisno o aterosklerozom zahvaćenim vaskularnim teritorijima. Polivaskularna bolest zabilježena je u 261 ispitanika (58%), od kojih je aterosklerotsku bolest na dva vaskularna teritorija imalo 209 (46%) ispitanika, a 52 (12%) ispitanika imala su zahvaćena sva tri vaskularna teritorija (slika 5.4).



Slika 5.4. Raspodjela bolesnika s obzirom na broj zahvaćenih vaskularnih teritorija; PAB - periferna arterijska bolest, CAD - koronarna bolest (od eng. coronary artery disease, KB - karotidna bolest

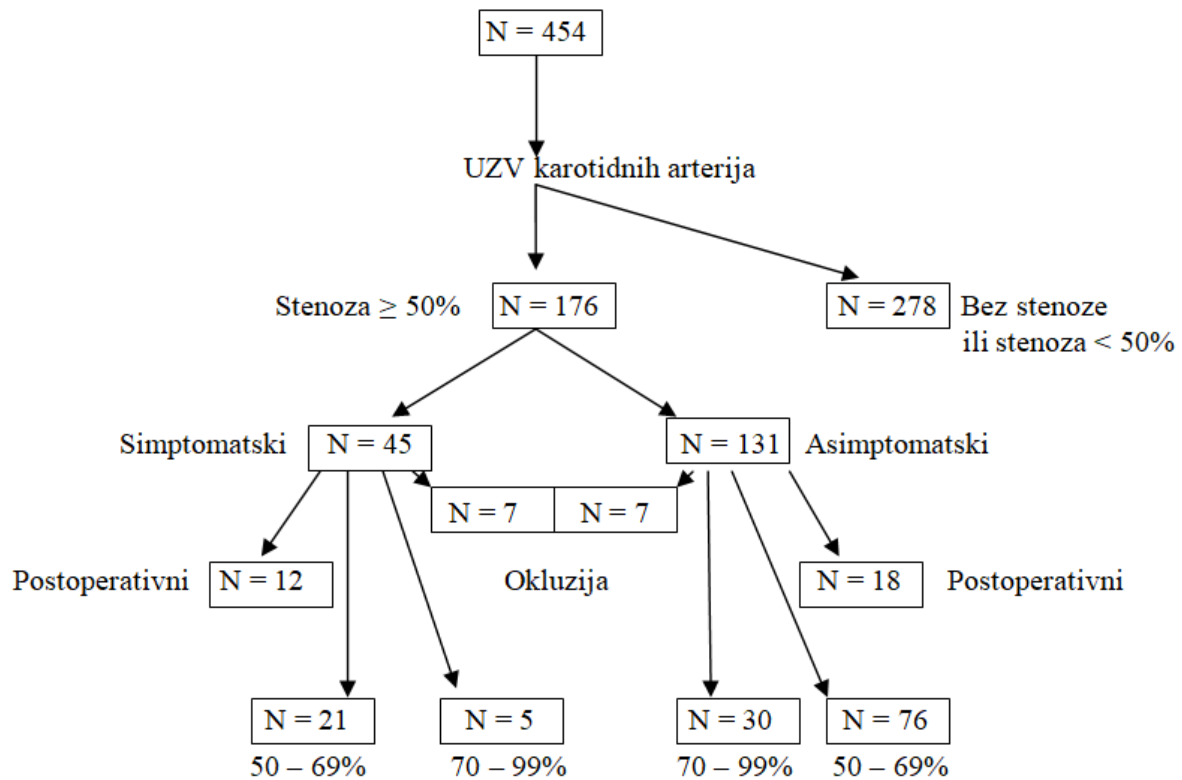
U svih ispitanika učinjen je UZV s kolor doplerom karotidnih arterija radi procjene stenoze unutarnje karotidne arterije.



Slika 5.5. Raspodjela bolesnika s obzirom na prisutnost karotidne stenoze

Vidljivo je da je kod polovice ispitanika nađena karotidna stenoza pri čemu je u većine zabilježen značajan stupanj stenoze unutarnje karotidne arterije (50% i više) tj. KB (slika 5.5.).

Potom su analizirani bolesnici s KB ovisno o kliničkoj slici (simptomatska KB ili asimptomatska KB), proširenosti (jednostrana KB ili obostrana KB) te stupnju karotidne stenozе odnosno anamnezi endovaskularnog i/ili operativnog zahvata nad jednom ili obje karotidne arterije (Slika 5.6.).



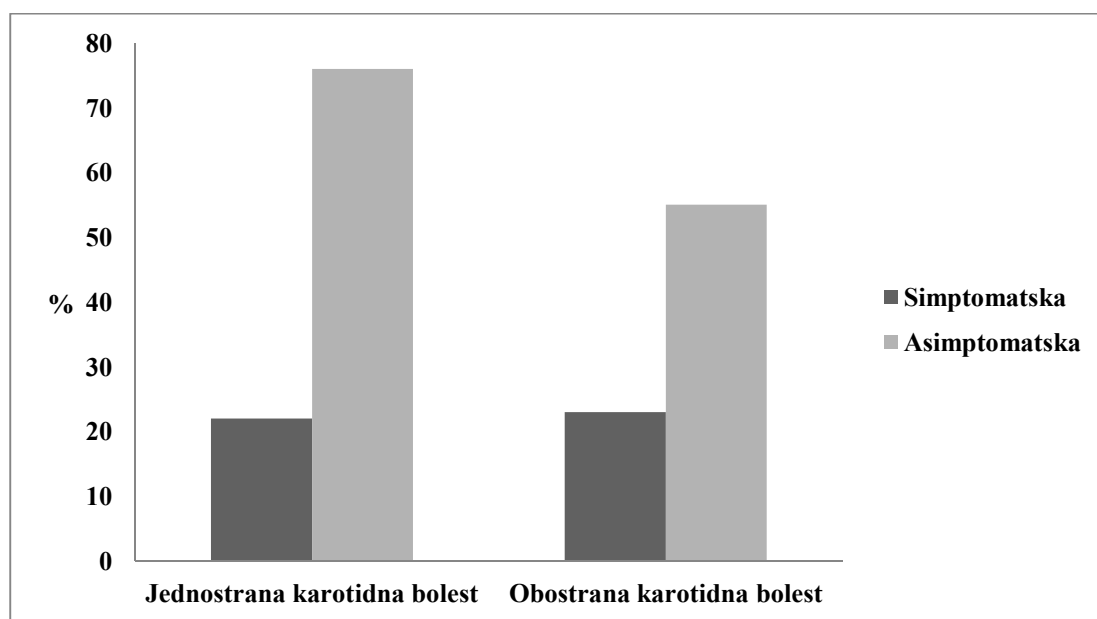
Slika 5.6. Karakteristike ispitanika s karotidnom bolešću; UZV – ultrazvuk

Vidljivo je da je više od polovice ispitanika s KB imalo stupanj stenozе 50 - 69%, 20% ih je imalo stupanj stenozе 70 - 99%, u 8% ispitanika nađena je okluzija, a 17% ih je operirano ili ima implantiranu endovaskularnu potpornicu u barem jednoj karotidnoj arteriji. Četvrtina ispitanika imala je simptomatsku bolest. Među ispitanicima sa simptomatskom bolešću kao i među asimptomatskim bolesnicima, najviše ih je imalo stenozu karotidne arterije između 50% i 69% (slika 5.6.).

Tablica 5.2. Morfologija i zastupljenost plaka u ispitanika s karotidnom bolešću

Jednostrana karotidna bolest		Obostrana karotidna bolest		
			lijevo	desno
Vrsta plaka	Broj (n)	Vrsta plaka	Broj (n)	Broj (n)
Kalcificirani	40	Kalcificirani	32	29
Mješoviti	36	Mješoviti	22	27
Meki (hipoehogeni)	15	Meki (hipoehogeni)	11	7
Postoperativni	7	Postoperativni	12	15

Iz tablice 5.2., koja prikazuje ispitanike s KB prema proširenosti bolesti i morfologiji plaka, vidljivo je da su među ispitanicima s jednostranom KB (56%) kao i među ispitanicima s obostranom KB (44%), najučestaliji bili kalcificirani i mješoviti plakovi. Operativni zahvat na karotidnoj arteriji imalo je više ispitanika s obostranom KB.



Slika 5.7. Raspodjela ispitanika s jednostranom i obostranom karotidnom bolešću ovisno o kliničkoj slici

Na slici 5.7. vidljivo je da su čak tri četvrtine ispitanika s jednostranom KB imali asimptomatsku bolest. Simptomatska bolest je bila podjednako zastupljena u obje skupine.

Tablica 5.3. A). Ispitanici s jednostranom karotidnom bolešću i B) Ispitanici s obostranom karotidnom bolešću (nisu prikazani bolesnici koji su imali operativni zahvat na karotidnoj arteriji)

A)

Jednostrana karotidna bolest			
Vrsta plaka	Stenoza	Broj bolesnika (n)	Simptomatski (n)
Kalcificirani	50 - 69%	29	3
	≥ 70%	11	3
Mješoviti	50 - 69%	30	9
	≥ 70%	6	1
Meki (hipohogeni)	50 - 69%	12	2
	≥ 70%	3	1

B)

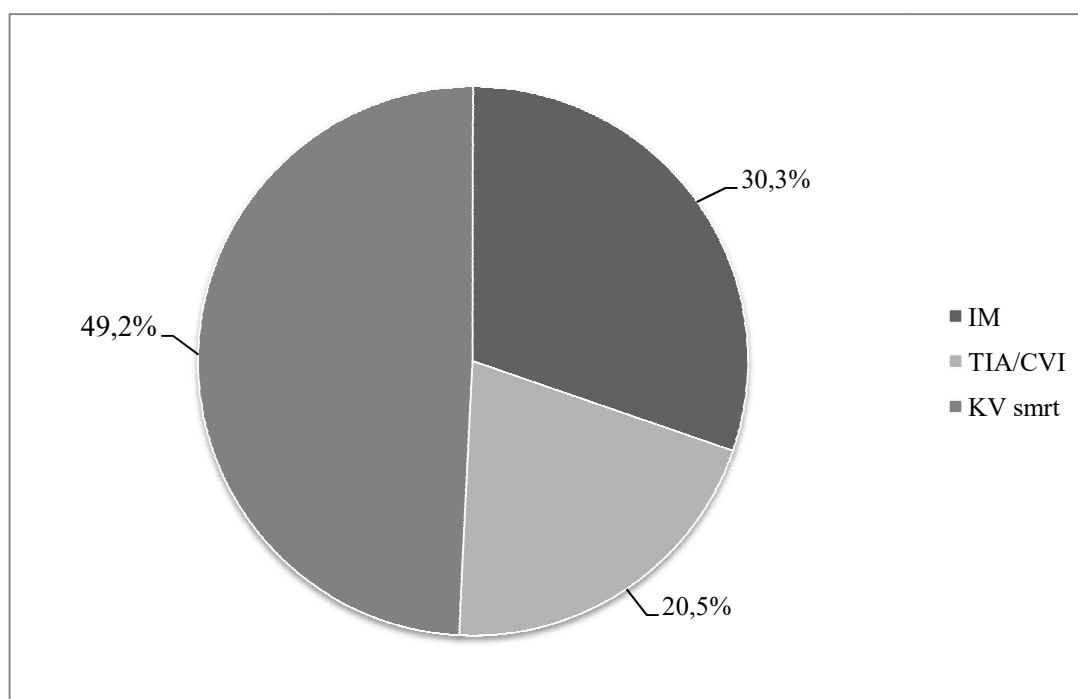
Obostrana karotidna bolest					
		Lijeva strana	Desna strana	Simptomatski (n)*	
Vrsta plaka	Stenoza	Broj bolesnika (n)	Broj bolesnika (n)	Vrsta plaka	Broj bolesnika (n)
Kalcificirani	50 - 69%	13	14	Kalcificirani	11
	≥ 70%	14	11	Kalcificirani + Mješoviti	4
Mješoviti	50 - 69%	12	17	Mješoviti	4
	≥ 70%	3	9		
Meki (hipohogeni)	50 - 69%	3	2	Meki + mješoviti	3
	≥ 70%	7	3		

U tablici 5.3., koja prikazuje ispitanike s jednostranom KB i obostranom KB ovisno o vrsti plaka, stupnju stenozе i kliničkoj slici, vidljivo je da je među ispitanicima s jednostranom KB najveći udio

simptomatskih ispitanika imalo mješoviti plak (27%) uz umjerenu karotidnu stenozu (50 - 69%), petina simptomatskih ispitanika imali su meki plak uz umjerenu karotidnu stenozu, a najniža zastupljenost simptomatske KB bila je među ispitanicima s kalcificiranim plakom (15%). Među ispitanicima s obostranom KB, najveći udio simptomatskih ispitanika imalo je kalcificirani plak ili kombinaciju kalcificiranog i mješovitog plaka (29%), a zatim slijede ispitanici s mekim plakom ili kombinacijom mekog i mješovitog plaka (20%).

Operativni zahvat na karotidnoj arteriji imalo je sedam ispitanika s jednostranom KB, te 23 ispitanika s obostranom KB (lijeva strana: osam ispitanika; desna strana: 11 ispitanika; obje strane: četiri ispitanika).

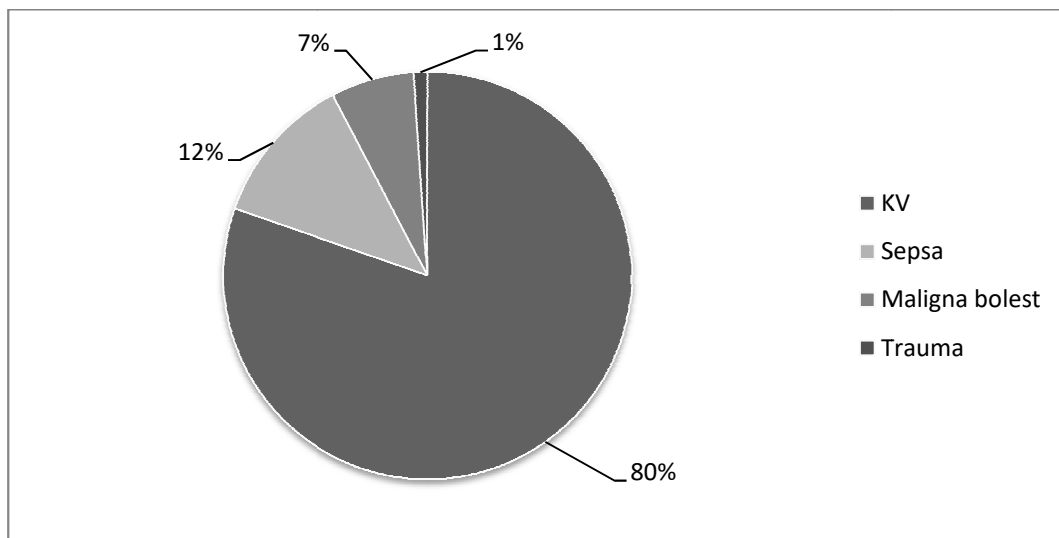
Svi ispitanici praćeni su do prvog MACE-a. Tijekom vremena praćenja od 49 mjeseci (IQR 29 - 78 mjeseci), 195 (43%) ispitanika doživjeli su MACE.



Slika 5.8. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrstu MACE-a. MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (od eng. major adverse cardiovascular event); IM - infarkt miokarda, TIA - tranzitorna ishemijska ataka; CVI - cerebrovaskularni inzult; KVsmrt- kardiovaskularna smrt.

Vidljivo je da je trećina ispitanika doživjela IM, petina CVI ili TIA-u, a ostatak KV smrt (slika 5.8.). U daljnjem tijeku praćenja, od ispitanika koji su doživjeli nefatalni događaj, polovica je umrla.

Tijekom vremena praćenja, 183 (40%) ispitanika je umrlo, od kojih je 147 (80%) od KV uzroka. Uzroci smrti prikazani su na slici 5.9.



Slika 5.9. Raspodjela ispitanika s obzirom na uzrok smrti; KV – kardiovaskularni

5.2. Univarijatna analiza

U daljnjoj obradi podataka korištena je univarijatna analiza. Učinjena je usporedba ispitanika s obzirom na prisutnost KB. Terapija u tablicama prikazana je pri otpustu iz bolnice. Analizirajući demografske pokazatelje, KV faktore rizika i upalne parametre, ispitanici s KB u odnosu na ispitanike bez KB bili su stariji (medijan, IQR: 73 (64 - 78) g. vs 70 (61 - 78) g.; $p = 0,023$), rjeđe su bili pušači (46,6% vs 58,6%; $p = 0,015$), češće su imali pridruženu KBB (46% vs 35%; $p = 0,023$) te anemiju (28% vs 19%, $p = 0,029$). Nije nađena značajna razlika s obzirom na druge KV faktore rizika odnosno pridružene bolesti, uključujući hipertenziju, šećernu bolest, dislipidemiju, koronarnu bolest i fibrilaciju atrijsa. Analiza upalnih parametara (CRP, fibrinogen, NLR i TLR) pokazala je da su ispitanici s KB imali višu vrijednost CRP-a (medijan, IQR: 6,0 (2,2 - 15,1) vs 4,0 (2,1 - 9,3); $p = 0,027$) i NLR-a (medijan, IQR: 3,1 (2,3 - 4,3) vs 2,7 (2,1 - 4,0); $p = 0,027$). Pronađen je trend prema višoj vrijednosti TLR (medijan, IQR: 127,1 (92,4 - 176,7) vs 118,5 (84,7 - 156,5); $p = 0,056$). Razlike u vrijednosti fibrinogena nije nađeno između ove dvije skupine (tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Usporedba bolesnika s obzirom na prisutnost karotidne bolesti

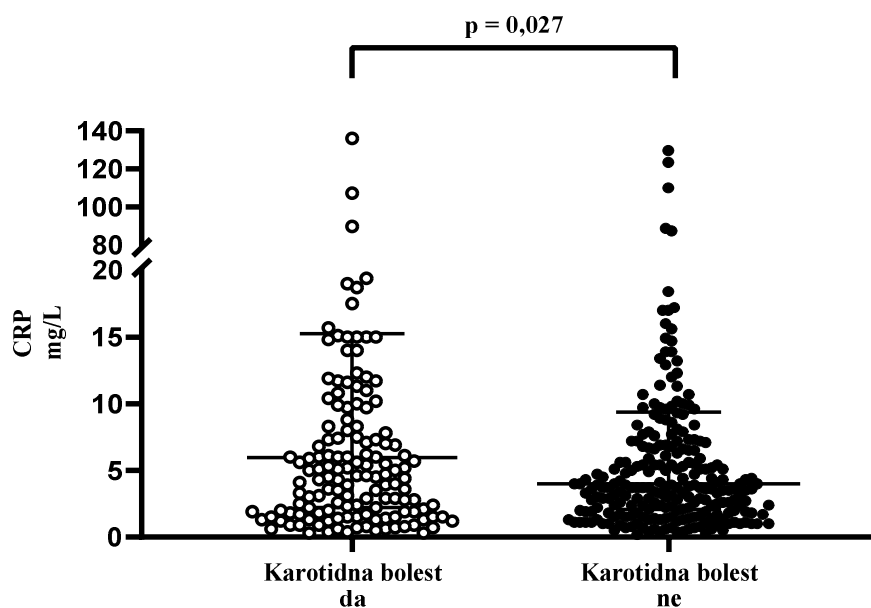
Varijabla	Bolesnici s karotidnom bolešću (n = 176)	Bolesnici bez karotidne bolesti (n = 278)	P vrijednost
Dob (godine)	73 (64 - 78)	70 (61 - 78)	0,023
spol (M), n (%)	119 (68)	185 (67)	0,814
ITM kg/m ² *	27,0 (24,7 - 29,3)	27,5 (24,5 - 30,1)	0,450
Sistolički tlak mmHg*	140 (130 - 150)	140 (130 - 150)	0,615
Dijastolički tlak mmHg*	80 (75 - 90)	80 (80 - 90)	0,097
Puls (otkucaj/min)	75 (67 - 82)	74 (67 - 80)	0,571
CLI, n (%)	79 (45)	101 (36)	0,069
Pušenje, n (%)	82 (47)	163 (59)	0,015
Šećerna bolest, n (%)	104 (59)	143 (51)	0,111
Hipertenzija, n (%)	157 (89)	243 (87)	0,565
Dislipidemija, n (%)	130 (74)	213 (77)	0,506
Koronarna bolest, n (%)	51 (29)	86 (31)	0,658
KBB, n (%)	80 (46)	97 (35)	0,023
Fibrilacija atrijska, n (%)	28 (16)	30 (11)	0,111
Anemija, n (%)	49 (28)	53 (19)	0,029
ASK, n (%)	159 (90)	262 (94)	0,127
Beta-blokator, n (%)	62 (35)	96 (35)	0,867
ACEI/ARB, n (%)	116 (66)	173 (62)	0,409
Statin, n (%)	111 (63)	177 (64)	0,919
Kalcijski blokator, n (%)	93 (53)	138 (50)	0,491
Diuretik, n (%)	76 (43)	110 (40)	0,434
CRP (mg/L)	6,0 (2,2 - 15,1)	4,0 (2,1 - 9,3)	0,027
Fibrinogen (g/L)	4,2 (3,7 - 5,3)	4,3 (3,3 - 5,1)	0,162

Leukociti (x10 ¹² /L)	8,8 (7,3 - 10,4)	8,4 (6,9 - 10,7)	0,366
NLR	3,1 (2,3 - 4,3)	2,7 (2,1 - 4,0)	0,027
Trombociti (x10 ⁹ /L)	231,5 (194,0 - 288,0)	219,0 (179,0 - 271,0)	0,045
MPV (fL)	8,5 (7,9 - 9,3)	8,6 (7,8 - 9,4)	0,825
TLR	127,1 (92,4 - 176,7)	118,5 (84,7 - 156,5)	0,056
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,9 (4,1 - 6,0)	4,9 (4,0 - 5,9)	0,509
HDL kolesterol (mmol/L)	1,1 (0,9 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,3)	0,573
LDL kolesterol (mmol/L)	3,1 (2,4 - 4,0)	3,1 (2,3 - 3,9)	0,494
Trigliceridi (mmol/L)	1,6 (1,1 - 2,2)	1,6 (1,2 - 2,2)	0,811

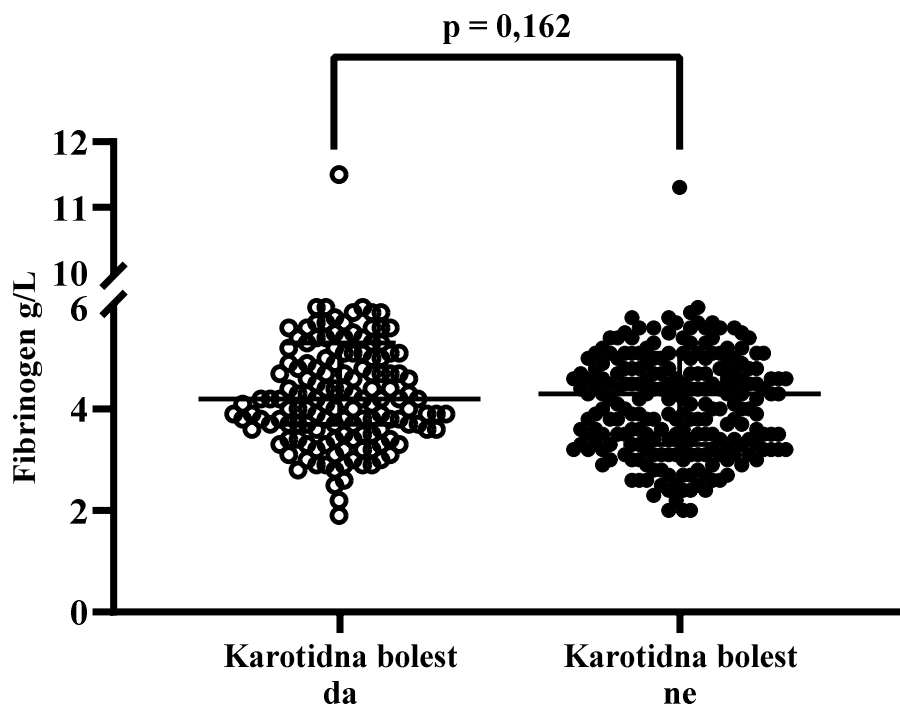
ITM - indeks tjelesne mase; CLI - kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia); ASK - acetilsalicilna kiselina; ACEI - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (od eng. angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB - blokator angiotenzinskih receptora (od eng. angiotensin-receptor blocker); KBB - kronična bubrežna bolest; CRP - C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein); NLR - omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio); TLR - omjer trombocita i limfocita (od eng. platelet-lymphocyte ratio); HDL - lipoprotein visoke gustoće (od eng. high-density lipoprotein); LDL - lipoprotein niske gustoće (od eng. low-density lipoprotein)

Shematski prikaz povezanosti četiri biomarkera (CRP, fibrinogen, NLR i TLR) ovisno o pridruženoj KB prikazan je na slici 5.10. (A, B, C, D).

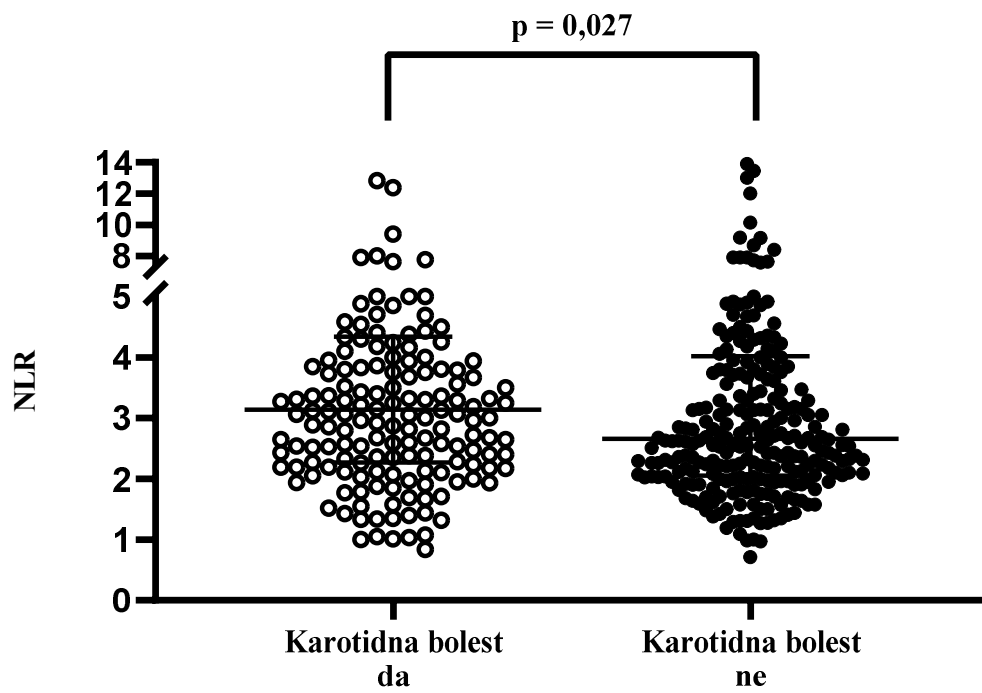
A)



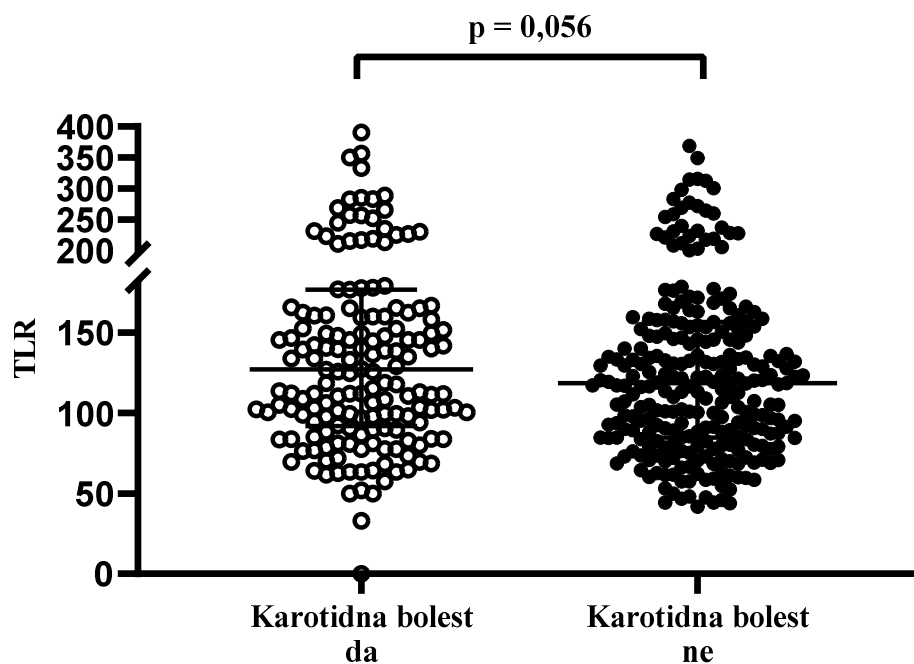
B)



C)



D)



Slika 5.10. Usporedba biomarkera u ispitanika s karotidnom bolešću i bez karotidne bolesti: vrijednosti su iskazane kao medijan uz IQR; CRP - C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein); NLR - omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio); TLR - omjer trombocita i limfocita (od eng. platelet-lymphocyte ratio)

U daljnjoj analizi, ispitanici s KB podijeljeni su u dvije skupine ovisno o stupnju karotidne stenoze:: skupina s karotidnom stenozom 50 - 69% i skupina s karotidnom stenozom $\geq 70\%$ u koju su uključeni i ispitanici koji su imali operativni ili endovaskularni zahvat na karotidnoj arteriji (tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Usporedba bolesnika s karotidnom bolešću ovisno o stupnju stenoze karotidne arterije

Varijabla	Stenoza 50 - 69% (n = 101)	Stenoza $\geq 70\%$ (n = 73)	P vrijednost
Dob, godine	74 (65 - 79)	70 (63 - 77)	0,992
Spol (M), n (%)	63 (62)	54 (74)	0,109
Simptomatska CVB, n (%)	21 (21)	22 (30)	0,160
CLI, n (%)	50 (50)	28 (39)	0,146
Pušenje, n (%)	43 (43)	38 (52)	0,218

Šećerna bolest, n (%)	61 (60)	41 (57)	0,578
Hipertenzija, n (%)	92 (91)	64 (88)	0,468
Dislipidemija, n (%)	73 (72)	55 (75)	0,653
Koronarna bolest, n (%)	29 (29)	22 (30)	0,841
KBB, n (%)	46 (46)	34 (47)	0,942
Fibrilacija atrijska, n (%)	15 (15)	12 (16)	0,778
Anemija, n (%)	31 (31)	16 (22)	0,200
ASK, n (%)	92 (91)	65 (89)	0,510
ACEI/ARB pri otpustu, n (%)	57 (56)	59 (81)	0,001
Statin pri otpustu, n (%)	59 (58)	52 (71)	0,099
CRP (mg/L)	6,1 (2,9 - 21,4)	5,2 (1,8 - 14,8)	0,809
fibrinogen (g/L)	4,4 (3,8 - 5,4)	4,2 (3,4 - 5,1)	0,199
NLR	3,3 (2,4 - 4,4)	3,0 (2,1 - 4,2)	0,437
TLR	136,4 (97,7 - 166,7)	112,0 (83,9 - 176,9)	0,999

CLI - kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia); ASK - acetilsalicilna kiselina; ACEI - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (od eng. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ARB - blokator angiotenzinskog receptora (od eng. angiotensin-receptor blocker); KBB - kronična bubrežna bolest; CRP - C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein); NLR - omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio); TLR - omjer trombocita i limfocita (od eng. platelet-lymphocyte ratio)

Iz tablice 5.5. vidljivo je da se ispitanici s umjerenom stenozom karotidne arterije (50 - 69%) nisu razlikovali od ispitanika sa značajnom stenozom karotidne arterije ($\geq 70\%$ i više) s obzirom na demografske pokazatelje, tradicionalne faktore rizika ili upalne biomarkere. Nađeno je da je značajno više ispitanika s karotidnom stenozom 70% i više, imalo ACE inhibitor ili ARB u terapiji prilikom otpusta iz bolnice u usporedbi s ispitanicima koji su imali stupanj karotidne stenoze 50 - 69% (81% vs 56%; $p = 0,001$).

Potom je učinjena logistička regresijska analiza s ciljem određivanja varijabli koje su nezavisno povezane s KB. U analizu su uključeni dob, spol te značajne varijable dobivene univarijantnom analizom. C-reaktivni protein, NLR i TLR su analizirani kao binarne varijable.

Tablica 5.6. Analiza faktora povezanih s karotidnom bolešću

Varijabla	OR (95% CI)	P vrijednost
Dob (godine)	1,023 (1,022 - 1,043)	0,030
Spol (M)	0,866 (0,556 - 1,348)	0,523
Pušenje	0,747 (0,468 - 1,191)	0,221
KBB	1,253 (0,812 - 1, 935)	0,308
Anemija	1,195 (0,717 - 1,992)	0,494
CRP	1,860 (1,197 - 2,888)	0,006
NLR	0,987 (0,609 - 1,597)	0,957
TLR	1,248 (0,727 - 2,145)	0,421

OR = omjer izgleda (od eng. odds ratio)

Iz tablice 5.6. vidljivo je da su dob i CRP bili nezavisno povezani s KB (dob: OR 1,023, 95% CI 1,022 - 1,043; p = 0,030; CRP: OR 1,860, 95% CI 1,197 - 2,888; p = 0,006).

U daljnjoj obradi podataka učinjena je univarijatna analiza faktora rizika za MACE, a rezultati su prikazani u tablici 5.7.

Tablica 5.7. Usporedba bolesnika koji su doživjeli MACE i koji nisu doživjeli MACE

Varijabla	MACE da (n = 195)	MACE ne (n = 259)	P vrijednost
Dob (godina)	75 (66 - 80)	68 (60 - 76)	<0,001
Spol (M), n (%)	124 (64)	180 (70)	0,184
ITM (kg/m ²)	26,6 (24,2 - 29,8)	27,2 (25,0 - 29,8)	0,476
Sistolički tlak (mmHg)	140 (130 -150)	140 (130 -150)	0,855
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (80 - 90)	80 (80 - 90)	0,853
Puls (otkucaj/min)	75 (67 - 82)	73 (67 - 90)	0,187
Anamneza CVB, n (%)	43 (22)	25 (10)	<0,001
CLI, n (%)	100 (51)	80 (31)	<0,001
Pušenje, n (%)	79 (41)	166 (64)	<0,001

Šećerna bolest, n (%)	120 (62)	127 (49)	0,008
Hipertenzija, n (%)	180 (92)	220 (85)	0,016
Dislipidemija, n (%)	135 (69)	208 (80)	0,007
Koronarna bolest, n (%)	73 (37)	64 (25)	0,003
Karotidna bolest, n (%)	89 (46)	87 (34)	0,009
KBB, n (%)	99 (51)	78 (30)	<0,001
Fibrilacija atrijska, n (%)	40 (21)	18 (7)	<0,001
Anemija, n (%)	61 (31)	41 (16)	<0,001
PVB, n (%)	128 (66)	133 (51)	0,002
ASK pri otpustu, n (%)	178 (91)	243 (94)	0,311
Beta-blokator pri otpustu, n (%)	74 (38)	84 (32)	0,218
ACEI/ARB pri otpustu, n (%)	127 (65)	162 (63)	0,558
Statin pri otpustu, n (%)	111 (57)	177 (68)	0,013
Kalcijski-blokator pri otpustu, n (%)	99 (51)	132 (51)	0,978
CRP (mg/L)	6,8 (2,7 - 16,5)	3,9 (1,9 - 7,7)	<0,001
fibrinogen (g/L)	4,4 (3,7 - 5,4)	4,1 (3,3 - 5,0)	0,003
Leukociti (x10 ¹² /L)	8,6 (7,0 - 10,6)	8,4 (7,2 - 10,6)	0,880
NLR	3,3 (2,3 - 4,7)	2,6 (2,0 - 3,7)	<0,001
Trombociti (x10 ⁹ /L)	224,0 (188,0 - 282,0)	223,0 (181,0 - 271,0)	0,205
TLR	135,4 (98,9 - 177,5)	112,0 (80,0 - 148,2)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,8 (4,0 - 5,9)	5,0 (4,1 - 6,0)	0,241
HDL kolesterol (mmol/L)	1,1 (0,9 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,3)	0,959
LDL kolesterol (mmol/L)	2,8 (2,2 - 3,9)	3,2 (2,4 - 3,9)	0,173
Trigliceridi (mmol/L)	1,6 (1,2 - 2,2)	1,6 (1,1 - 2,0)	0,779

ITM - indeks tjelesne mase; CLI - kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia); PVB - polivaskularna bolest; ASK - acetilsalicilna kiselina; ACEI - inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (od eng. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ARB - blokator angiotenzinskog receptora (angiotensin-receptor blocker); KBB - kronična bubrežna bolest; CRP - C-reaktivni protein (od eng.

C-reactive protein); NLR - omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio); MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (od eng. major adverse cardiovascular event); MPV - prosječni volumen trombocita (od eng. mean platelet volume); TLR - omjer trombocita i limfocita (od eng. platelet-lymphocyte ratio); HLD - lipoprotein visoke gustoće (od eng. high-density lipoprotein); LDL - lipoprotein niske gustoće (od eng. low-density lipoprotein)

Iz tablice 5.7. vidljivo je da su ispitanici koji su doživjeli MACE u usporedbi s ispitanicima koji nisu doživjeli MACE bili stariji (medijan, IQR: 75 (66 - 80) vs 68 (60 - 76); $p < 0,001$), češće su imali pridružene KV faktore rizika uključujući šećernu bolest (62% vs 49%; $p = 0,008$) i hipertenziju (92% vs 85%; $p = 0,016$), ali su rjeđe imali dislipidemiju (69% vs 80%; $p = 0,007$), statin u terapiji (57% vs 68%; $p = 0,013$) te bili pušači (41% vs 64%; $p < 0,001$). Analiza pridruženih bolesti pokazala je da su ispitanici koji su doživjeli MACE češće imali koronarnu bolest, KB, KBB, fibrilaciju atriya i anemiju u odnosu na bolesnike koji nisu doživjeli MACE. Očekivano, teži oblik PAB tj. CLI kao i PVB bili su zastupljeniji u MACE skupini. Upalni i trombogeni biomarkeri, poput CRP, NLR, fibrinogena i TLR, bili su viši u skupini bolesnika koji su doživjeli MACE u usporedbi s bolesnicima koji nisu doživjeli MACE. Nije pronađeno razlike s obzirom na vrijednost leukocita i trombocita između ovih dviju skupina.

Kada su bolesnici s KB podijeljeni su u dvije skupne s obzirom stenozu karotidne arterije (skupina s karotidnom stenozom 50 - 69% i skupina s karotidnom stenozom $\geq 70\%$), nije nađeno značajne razlike u učestalosti MACE-u između ovih dvije skupina (50% vs 52%; $p = 0,742$) (rezultati nisu prikazani u tablici).

U daljnjoj obradi podataka, analizirani su faktori rizika povezani s ukupnim mortalitetom, a rezultati su prikazani u tablici 5.8.

Tablica 5.8. Povezanost pojedinika faktora rizika i ukupnog mortaliteta

Varijabla	Ukupni mortalitet da (n = 183)	Ukupni mortalitet ne (n = 271)	P vrijednost
Dob (godina)	75 (69 - 80)	67 (59 - 75)	<0,001
Spol (M), n (%)	116 (63)	188 (69)	0,184
ITM (kg/m ²)	26,4 (23,5 - 29,1)	27,5 (25,2 - 30,1)	0,007
Sistolički tlak (mmHg)	140 (130 - 150)	140 (130 - 150)	0,790
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (75 - 90)	80 (80 - 90)	0,307
Puls (otkucaj/min)	75 (67 - 84)	74 (66 - 80)	0,113
CLI, n (%)	101 (55)	79 (29)	<0,001

Pušenje, n (%)	70 (38)	175 (65)	<0,001
Šećerna bolest, n (%)	113 (62)	134 (50)	0,010
Hipertenzija, n (%)	168 (92)	232 (86)	0,046
Dislipidemija, n (%)	123 (67)	220 (81)	0,001
Koronarna bolest, n (%)	71 (39)	66 (24)	0,001
Karotidna bolest, n (%)	80 (44)	96 (35)	0,075
KBB, n (%)	95 (52)	82 (30)	<0,001
Fibrilacija atrijsa, n (%)	41 (22)	17 (6)	<0,001
Anemija, n (%)	66 (36)	36 (13)	<0,001
PVB, n (%)	118 (65)	143 (53)	0,013
ASK pri otpustu, n (%)	166 (91)	255 (94)	0,182
Beta-blokator pri otpustu, n (%)	73 (40)	85 (31)	0,059
ACEI/ARB pri otpustu, n (%)	119 (65)	170 (63)	0,599
Statin pri otpustu, n (%)	97 (53)	191 (71)	<0,001
Kalcijski-blokator pri otpustu, n (%)	93 (51)	138 (51)	0,998
CRP (mg/L)	6,8 (3,1 - 19,8)	3,9 (1,9 - 7,9)	<0,001
fibrinogen (g/L)	4,6 (3,8 - 5,4)	4,0 (3,3 - 5,0)	<0,001
Leukociti ($\times 10^{12}/L$)	8,7 (6,8 - 10,9)	8,4 (7,2 - 10,5)	0,784
NLR	3,4 (2,3 - 4,9)	2,6 (2,0 - 3,6)	<0,001
Trombociti ($\times 10^9/L$)	229,0 (185,0 - 284,0)	222,0 (183,0 - 226,0)	0,202
TLR	143,6 (100,0 - 184,7)	108,8 (80,7 - 145,5)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,8 (4,0 - 5,8)	5,0 (4,1 - 6,1)	0,035
HDL kolesterol (mmol/L)	1,1 (0,9 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,3)	0,919
LDL kolesterol (mmol/L)	2,8 (2,3 - 3,8)	3,2 (2,4 - 4,0)	0,027
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 (1,1 - 2,1)	1,7 (1,2 - 2,3)	0,125

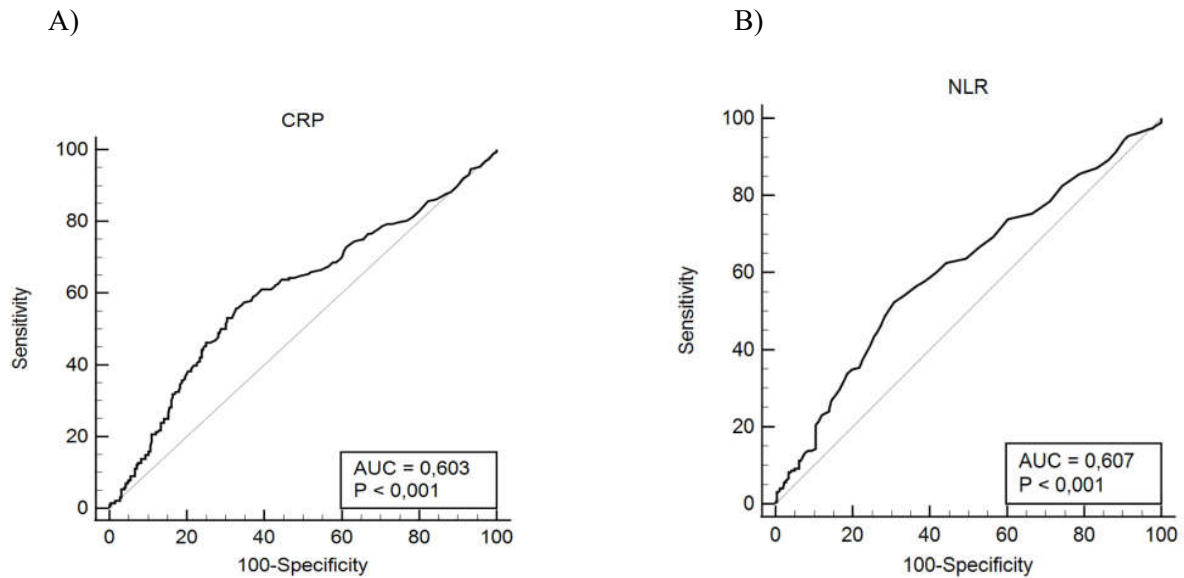
ITM - indeks tjelesne mase; CLI – kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia); PVB - polivaskularna bolest; ASK - acetylsalicylic acid; ACEI – inhibitor angiotenzin

konvertirajućeg enzima (od eng. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ARB – blokator angiotenzinskog receptora (od eng. angiotensin-receptor blocker); KBB - kronična bubrežna bolest; CRP – C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein); NLR – omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio); MPV – prosječni volumen trombocita (od eng. mean platelet volume); TLR – omjer trombocita i limfocita (od eng. platelet-lymphocyte ratio); HLD – lipoprotein visoke gustoće (od eng. high-density lipoprotein); LDL – lipoprotein niske gustoće (od eng. low-density lipoprotein)

Iz tablice 5.8. vidljivo je da je ukupni mortalitet bio veći među starijom populacijom (medijan, IQR: 75 (66,9 - 57,3) vs 67 (59 - 75); $p < 0,001$), kao i među bolesnicima s nižim ITM (medijan, IQR: 264 (23,5 - 29,1) vs 27,5 (25,2 - 30,1); $p = 0,007$). Analizirajući pojedine KV faktore rizika, šećerna bolest i hipertenzija bile su učestalije u ispitanika koji su umrli (šećerna bolest: 62% vs 50%; $p = 0,010$; hipertenzija: 92% vs 86%; $p = 0,046$). Također, pridružene bolesti, uključujući koronarnu bolest (39% vs 24%; $p = 0,001$), KBB (52% vs 30%; $p < 0,001$), anemiju (36% vs 13%, $p < 0,001$) i fibrilaciju atriya (22% vs 6%; $p < 0,001$), bile su češće u skupini umrlih ispitanika. Za razliku od ispitanika koji su doživjeli MACE, nije bilo značajne razlike u prevalenciji KB s obzirom na smrtni ishod (44% vs 35%; $p = 0,075$). Kritična ishemija ekstremiteta i PVB bile su češće među umrlim bolesnicima (CLI: 55% vs 29%; $p < 0,001$; PVB: 65% vs 53%; $p = 0,013$). Vrijednosti proupalnih i protrombogenih faktora (CRP, fibrinogen, NLR i TLR) su također bile više među umrlim ispitanicima. Zastupljenost statina je bila veća u skupini preživjelih ispitanika (71% vs 53%; $p < 0,001$). Nije pronađeno razlike u zastupljenosti pojedinih antihipertenziva između ove dvije skupine ispitanika.

5.3. ROC analiza

U daljnjoj analizi podataka učinjena je ROC analiza kako bi se dodatno procijenila mogućnost i valjanost upotrebe CRP-a i NLR-a kao nezavisnih pretkazatelja MACE-a.



Slika 5.11. Prikaz rezultata ROC analize za CRP (A) i NLR (B)

Na slici 5.11. vidljivo je da je površina ispod krivulje (AUC, od eng. area under curve) iznosila je 0,603 za CRP i 0,607 za NLR; $p < 0,001$.

5.4. Multivarijantni modeli

U multivarijantnu analizu uključeni su poznati faktori povezani s MACE-om odnosno ukupnim mortalitetom kao i faktori dobiveni kao značajni u univarijantnoj analizi uključujući dob, spol, šećernu bolest, CLI, KB, koronarnu bolest, KBB, anemiju, terapiju statinima, CRP i NLR. C-reaktivni proteini NLR analizirani su kao binarne varijable. Za njihovu graničnu vrijednost uzeta je vrijednost dobivena na temelju analize kvartila tj. Q4 vs Q1 - Q3 (Q4 za CRP iznosio je 11,5 mg/L, za NLR 4,2).

Tablica 5.9. Multivarijantna analiza demografskih, kliničkih i laboratorijski parametara značajnih za MACE.

Varijabla	HR (95% CI)	P vrijednost
Dob (godina)	1,046 (1,029 - 1,063)	< 0,001
Spol (M), n (%)	-	-
Šećerna bolest, n (%)	1,404 (1,042 - 1,892)	0,026
CLI, n (%)	1,388 (1,004 - 1,919)	0,048
Koronarna bolest, n (%)	1,545 (1,144 - 2,084)	0,005
Karotidna bolest, n (%)	-	-
KBB, n (%)	-	-
Anemija, n (%)	-	-
Statin, n (%)	-	-
CRP > 11,5 mg/L, n (%)	1,598 (1,139 - 2,242)	0,007
NLR > 4,2, n (%)	-	-

HR = omjer rizika (od eng. hazard ratio), CI - interval pouzdanosti (od eng. confidence interval); CLI – kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia); KBB - kronična bubrežna bolest; CRP – C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein); NLR – omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio)

Iz tablice 5.9. vidljivo je da su koronarna bolest (HR = 1,545; 95% CI: 1,144 - 2,084; p = 0,005), šećerna bolest (HR= 1,404; 95% CI: 1,042 - 1,892; p = 0,026), CLI (HR = 1,388; 95% CI: 1,004 - 1,919; p = 0,048), CRP (HR = 1, 598; 95% CI: 1,139 - 2,242; p = 0,007) i dob (HR = 1,046; 95% CI: 1,029 - 1,063; p < 0,001), bili nezavisni pretkazatelji MACE-a.

Tablica 5.10. Multivarijatna analiza demografskih, kliničkih i laboratorijski parametara značajnih za ukupni mortalitet.

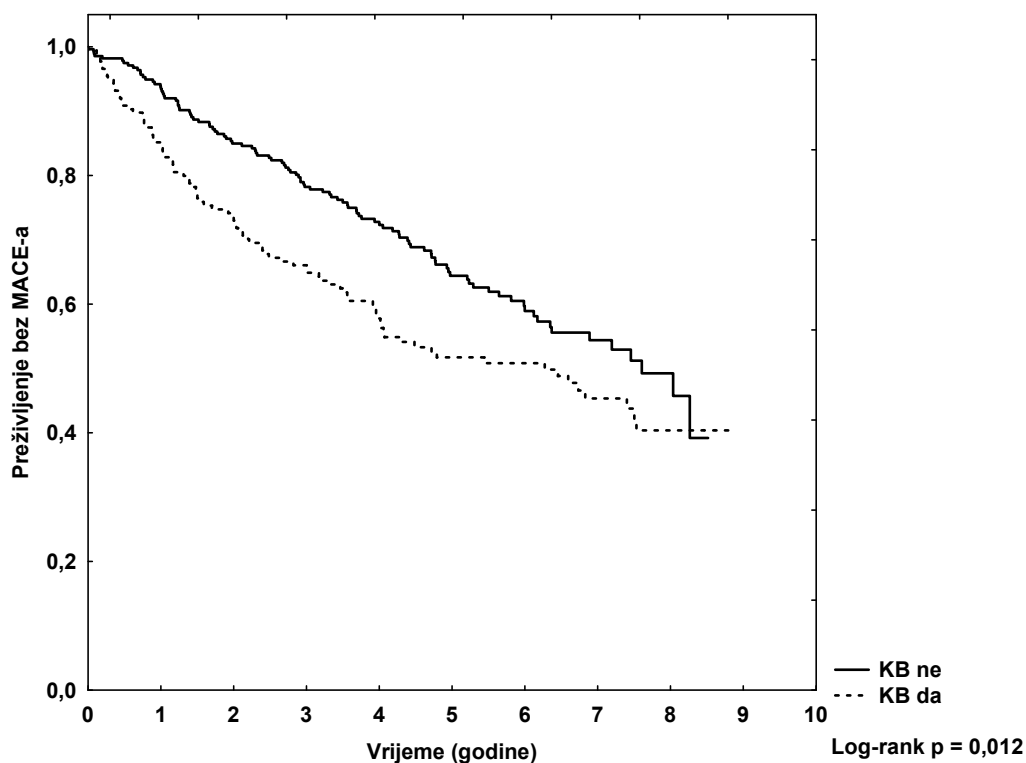
Varijabla	HR (95% CI)	P vrijednost
Dob (godina)	1,061 (1,042 - 1,081)	< 0,001
Spol (M), n (%)	-	-
Šećerna bolest, n (%)	1,404 (1,032 - 1,910)	0,031
CLI, n (%)	1,562 (1,121 - 2,175)	0,008
Koronarna bolest, n (%)	1,486 (1,094 - 2,018)	0,011
Karotidna bolest, n (%)	-	-
Anemija, n (%)	1,538 (1,088 - 2,174)	0,015
KBB, n (%)	-	-
CRP > 11,5 mg/L, n (%)	1,440 (1,005 - 2,063)	0,047
NLR > 4,2, n (%)	-	-

HR - omjer rizika (od eng. hazard ratio), CI - interval pouzdanosti (od eng. confidence interval); CLI – kritična ishemija ekstremiteta (od eng. critical limb ischemia); KBB - kronična bubrežna bolest; CRP – C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein); NLR – omjer neutrofila i limfocita (od eng. neutrophil-lymphocyte ratio)

Iz tablice 5.10. vidljivo je da su CLI (HR = 1,562; 95% CI: 1,121 - 2,175; p = 0,008), anemija (HR = 1,538; 95% CI: 1,088 - 2,174; p = 0,015), koronarna bolest (HR = 1,486; 95% CI: 1,094 - 2,018; p = 0,011), šećerna bolest (HR= 1,404; 95% CI: 1,032 - 1,910; p = 0,031), CRP (HR = 1,440; 95% CI: 1,005 - 2,063; p = 0,047) i dob (HR = 1,061; 95% CI: 1,042 - 1,081; p < 0,001) bili nezavisni pretkazatelji ukupnog mortaliteta.

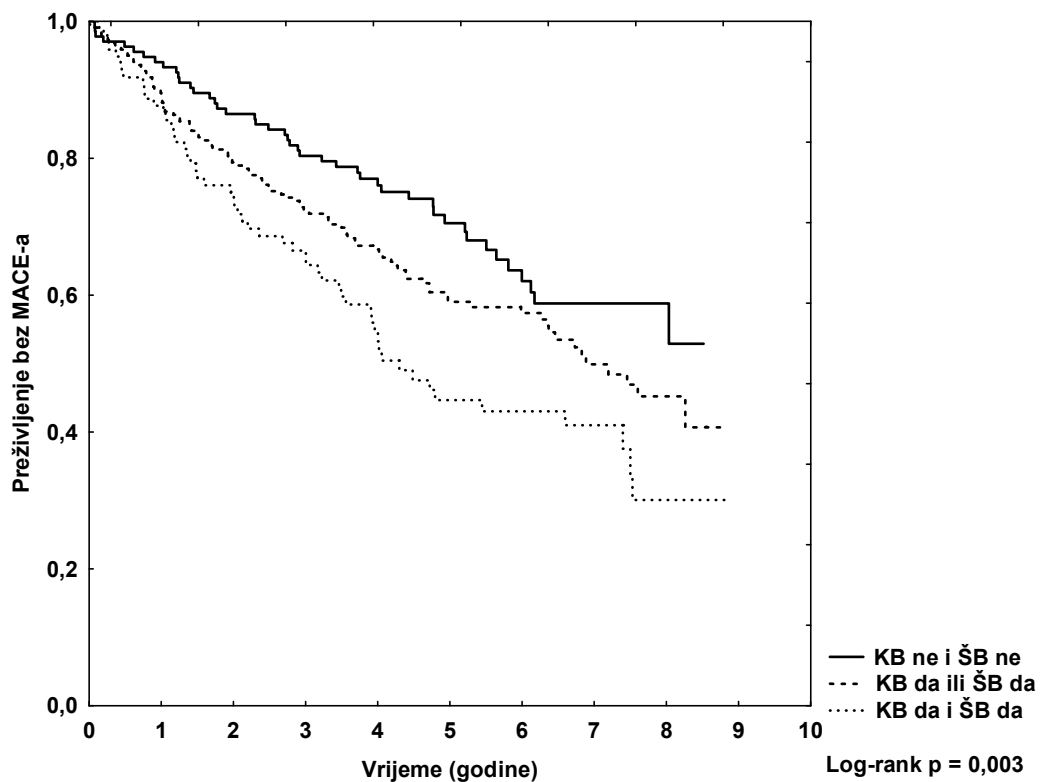
5.5. Krivulje preživljenja

Učinjene su krivulje preživljenja za MACE ovisno o pridruženoj KB, koronarnoj bolesti, šećernoj bolesti i CRP-u.



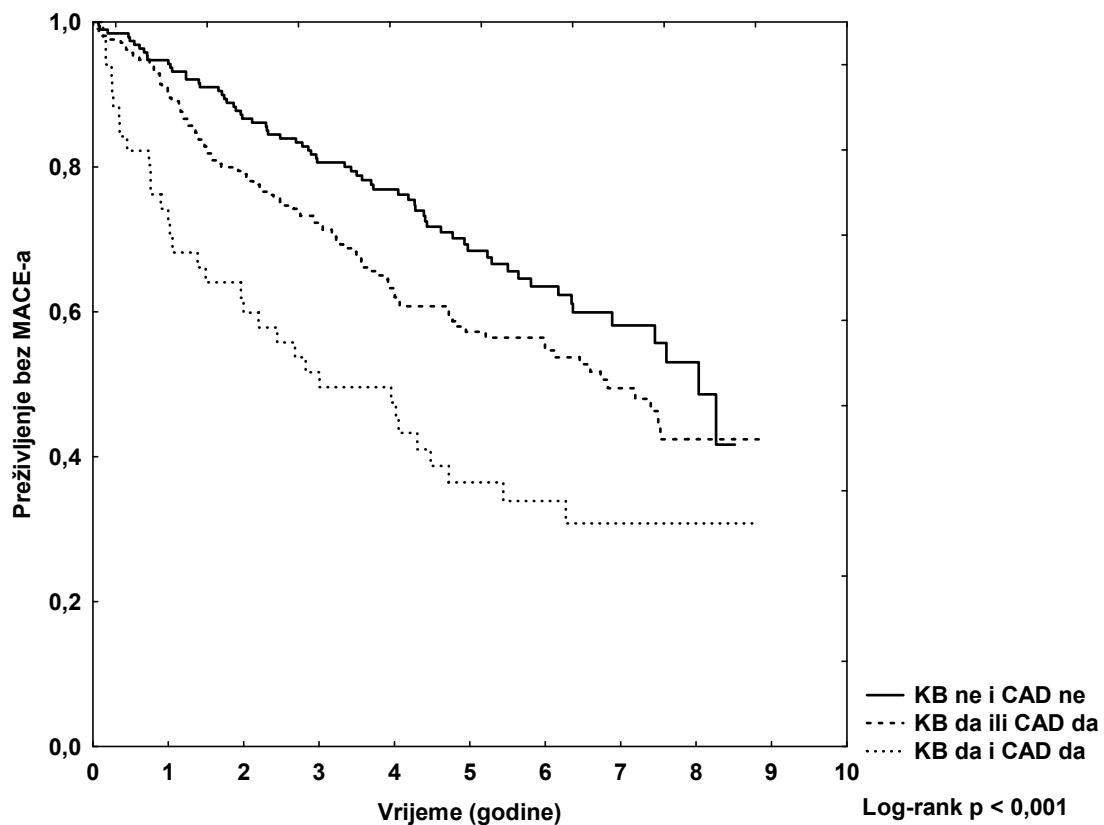
Slika 5.12. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji u ispitanika s karotidnom bolešću i bez karotidne bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj; KB - karotidna bolest

Na slici 5.12. vidljivo je da je polovica ispitanika s KB doživjela MACE nakon šest godina, a u skupini bez KB polovica ispitanika doživjela je MACE nakon sedam i pol godina. Ispitanici s KB su imali 1,5 puta veći rizik za MACE u odnosu na ispitanike bez KB ($p = 0,012$).



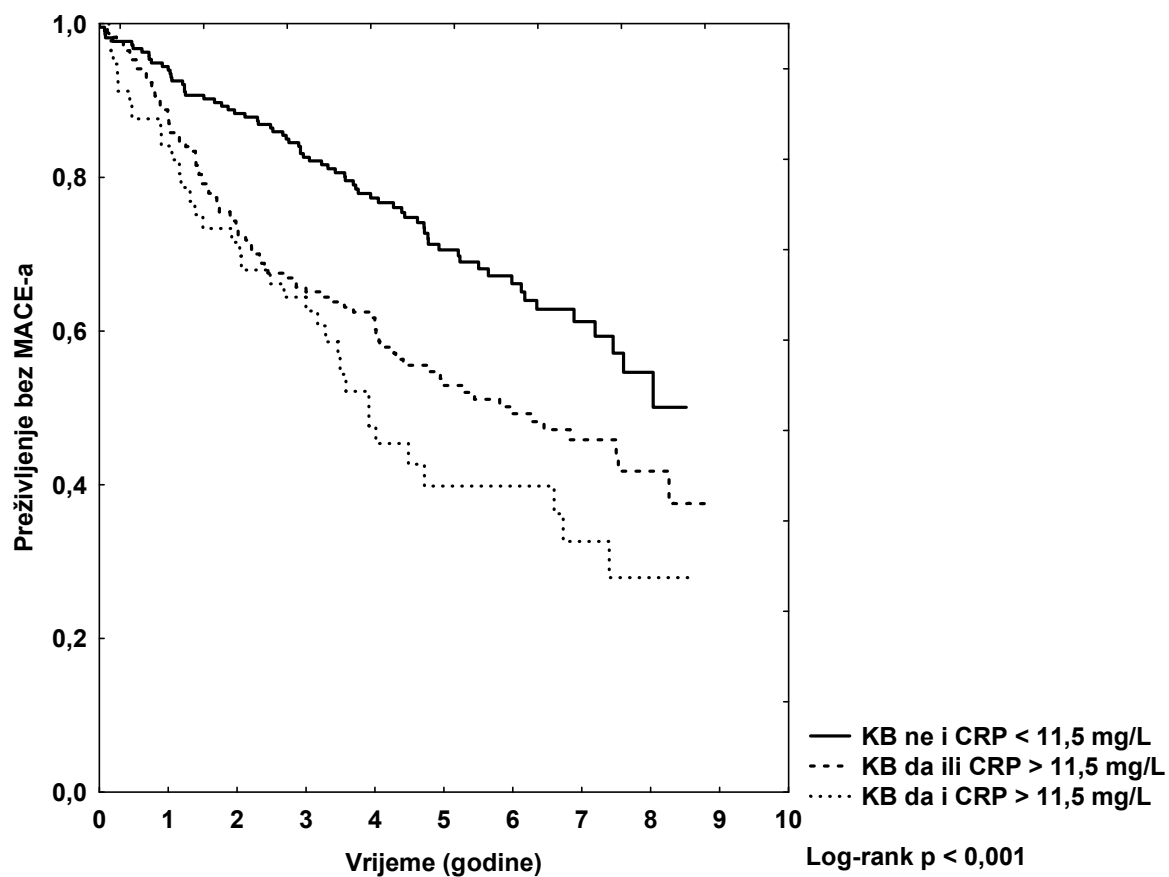
Slika 5.13. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti i šećernoj bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, KB - karotidna bolest, ŠB - šećerna bolest

Na slici 5.13. vidljivo je da su najlošije preživljenje imali ispitanici s KB i šećernom bolešću. Njih polovica je doživjela MACE za četiri i pol godine za razliku od ispitanika bez KB ili šećerne bolesti kod kojih je polovica doživjela MACE nakon devet godina.



Slika 5.14. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti i koronarnoj bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, KB - karotidna bolest; CAD - koronarna bolest (od eng. coronary artery disease)

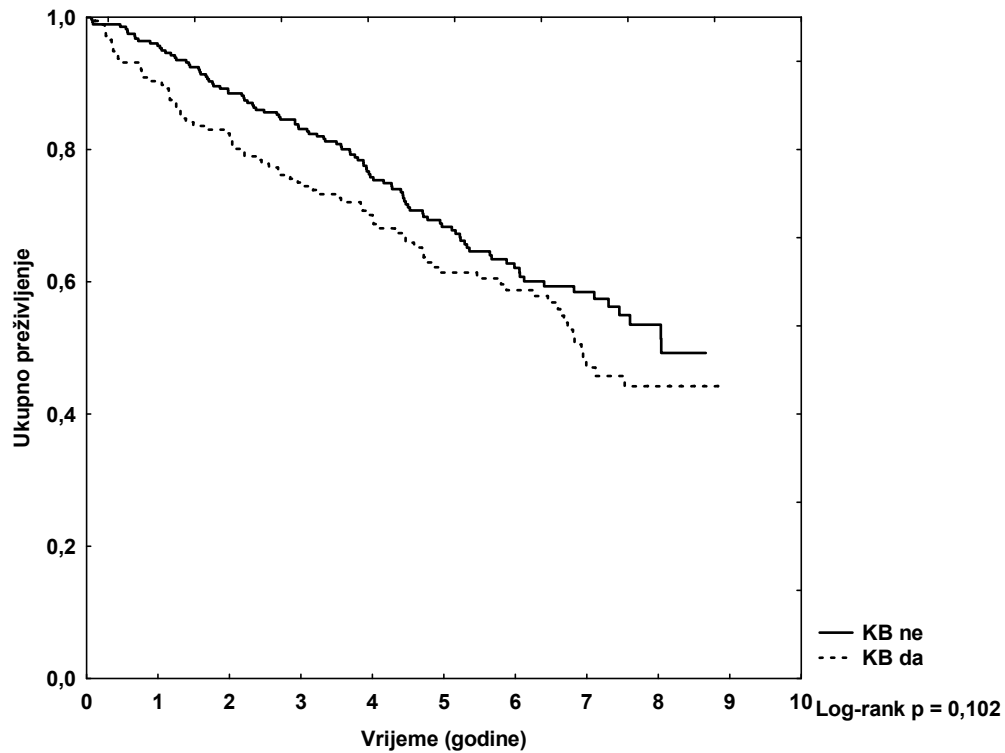
Na slici 5.14. vidljivo je da je polovica ispitanika s KB i koronarnom bolešću doživjela MACE već nakon tri godine za razliku od ispitanika koji nisu imali KB niti koronarnu bolest od kojih je polovica doživjela MACE nakon osam godina.



Slika 5.15. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti i CRP-u. MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj; KB - karotidna bolest, CRP- C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein)

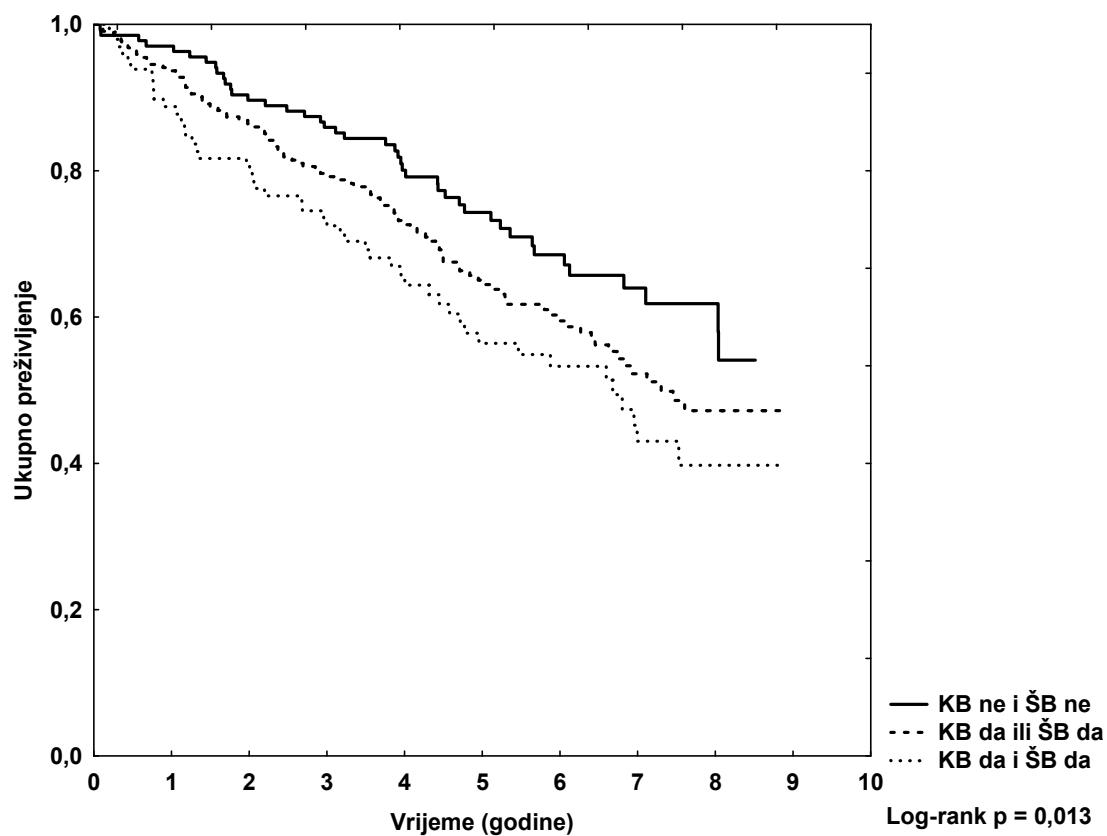
Na slici 5.15. vidljivo je da je polovica ispitanika s KB i CRP > 11,5 mg/L doživjela MACE nakon četiri godine za razliku od ispitanika koji nisu imali KB niti CRP > 11,5 mg/L od kojih je polovica doživjela MACE nakon osam godina.

Druga istraživana mjera ishoda bila je ukupno preživljenje. Učinjene su krivulje preživljena za ukupno preživljenje ovisno o pridruženoj KB, šećernoj bolesti, koronarnoj bolesti i CRP-u.



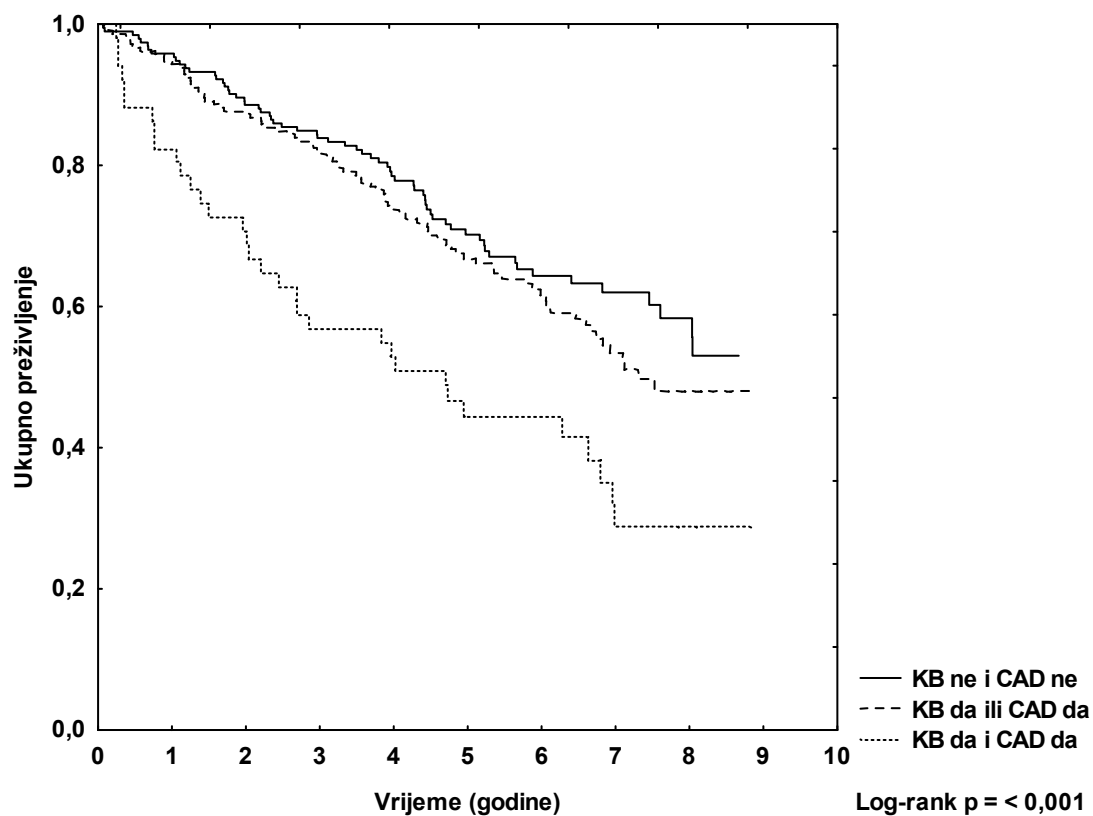
Slika 5.16. Ukupno preživljenje ispitanika ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; KB - karotidna bolest

Slika 5.16. prikazuje vjerojatnost preživljenja u ispitanika bez KB i ispitanika s KB. Vidljivo je da KB nije značajno utjecala na preživljenje. Petogodišnje preživljenje u skupini bez KB iznosilo je 69%, a u skupini s KB 62% ($p = 0,102$).



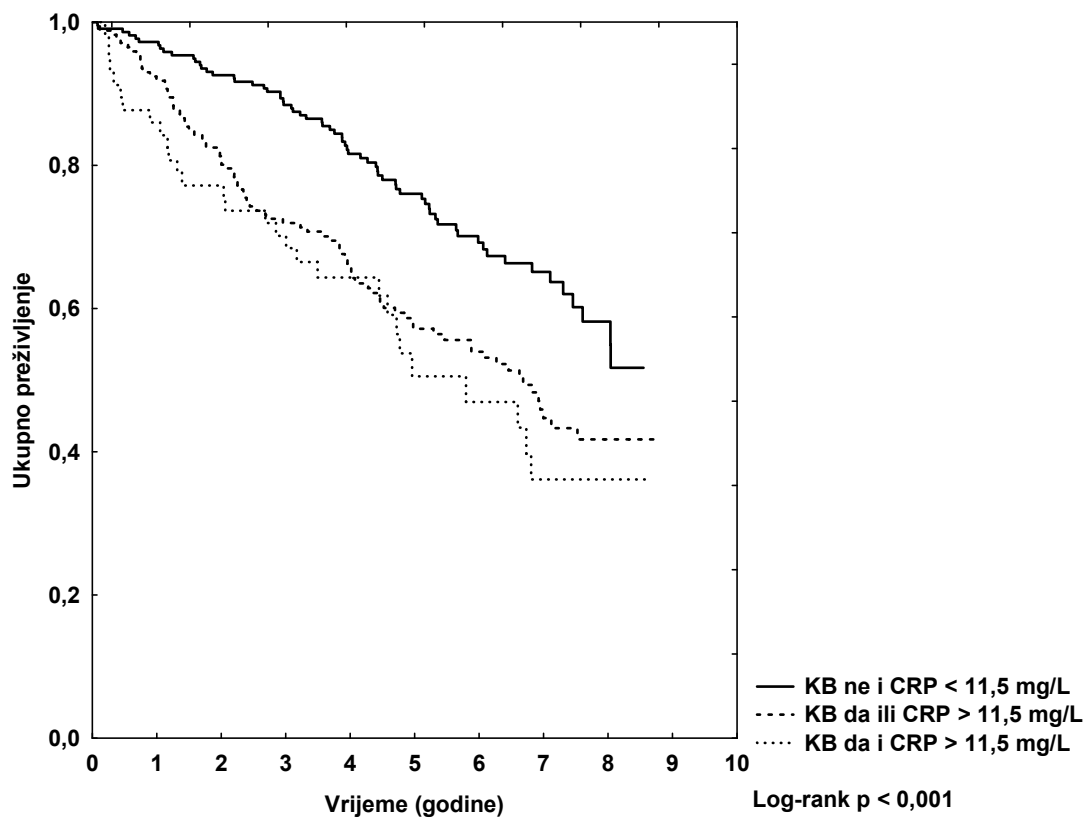
Slika 5.17. Ukupno preživljenje ispitanika ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti i šećernoj bolesti; KB - karotidna bolest; ŠB - šećerna bolest

Na slici 5.17. vidljivo je da su najlošije preživljenje imali ispitanici s prisutne obje bolesti - KB i šećernom bolešću. Petogodišnje preživljenje u skupini bez KB i šećerne bolesti iznosilo je 75%, u skupini s KB ili šećernom bolešću 65%, a u skupini s KB i šećernom bolešću 55% ($p = 0,013$).



Slika 5.18. Ukupno preživljenje ispitanika ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti i koronarnoj bolesti; KB - karotidna bolest; CAD - koronarna bolest (od eng. coronary artery disease)

Na slici 5.18. vidljivo je da su ispitanici s KB i koronarnom bolešću imali lošije preživljenje u odnosu na ispitanike samo s KB ili s koronarnom bolešću kao i u odnosu na ispitanike bez KB i bez koronarne bolesti. Petogodišnje preživljenje u skupini s KB i koronarnom bolešću bilo je 47%, u skupini s KB ili koronarnom bolešću 67%, a u skupini bez KB ili koronarne bolesti 70%.



Slika 5.19. Ukupno preživljenje ispitanika ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti i CRP-u; KB - karotidna bolest; CRP - C-reaktivni protein (od eng. C-reactive protein)

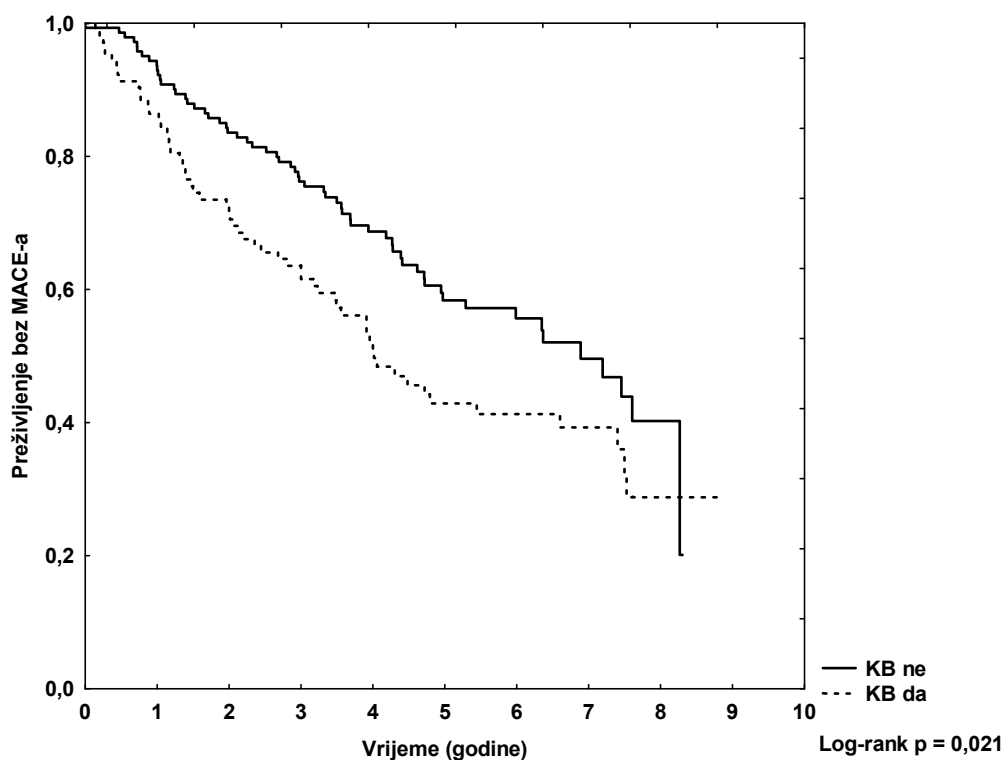
Na slici 5.19. vidljivo je da su bolesnici s KB i CRP > 11,5 mg/L imali petogodišnje preživljenje 54%, a bolesnici bez KB ili CRP < 11,5 mg/L 76%.

5.5.1. Krivulje preživljenja u različitim subpopulacijama bolesnika

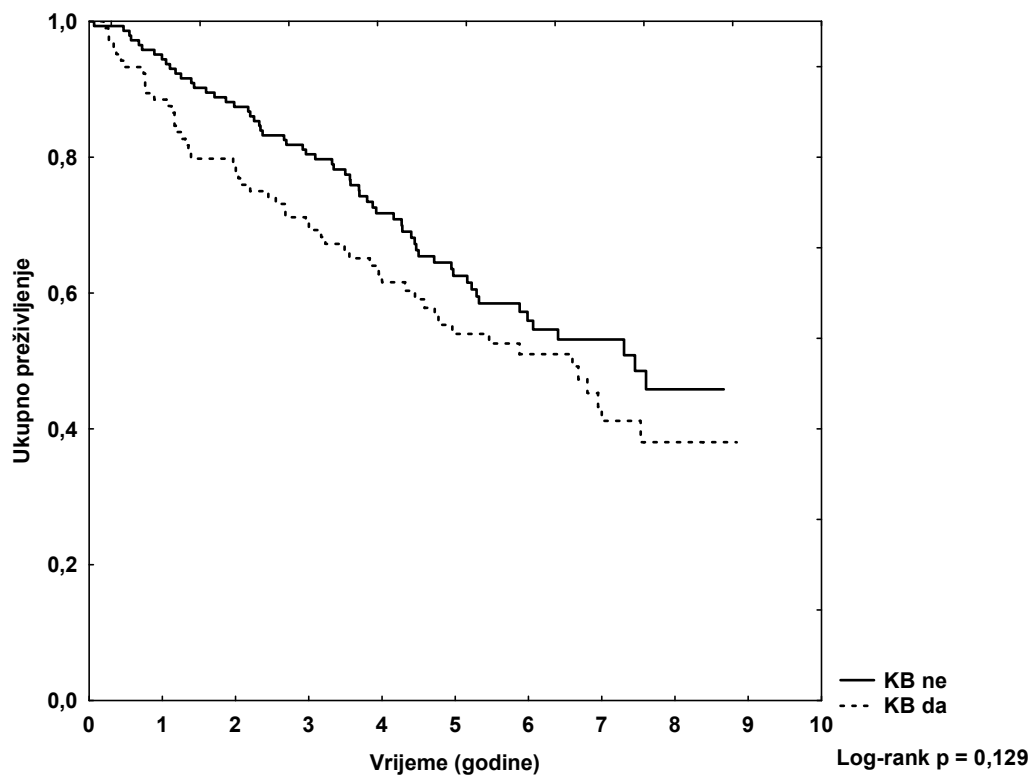
Sekundarni cilj rada bio je istražiti prognostičko značenje KB u sljedećim subpopulacijama bolesnika sa simptomatskom PAB: bolesnici s pridruženom šećernom bolesti, bolesnici s pridruženom koronarnom bolesti, bolesnici s CLI, te bolesnici s pridruženom KBB. Analizirani su MACE i ukupni mortalitet.

5.5.1.1. Bolesnici s pridruženom šećernom bolešću

Krivulje preživljenja za MACE i ukupno preživljenje u ispitanika s pridruženom šećernom bolešću prikazane su na slici 5.20. (A i B).



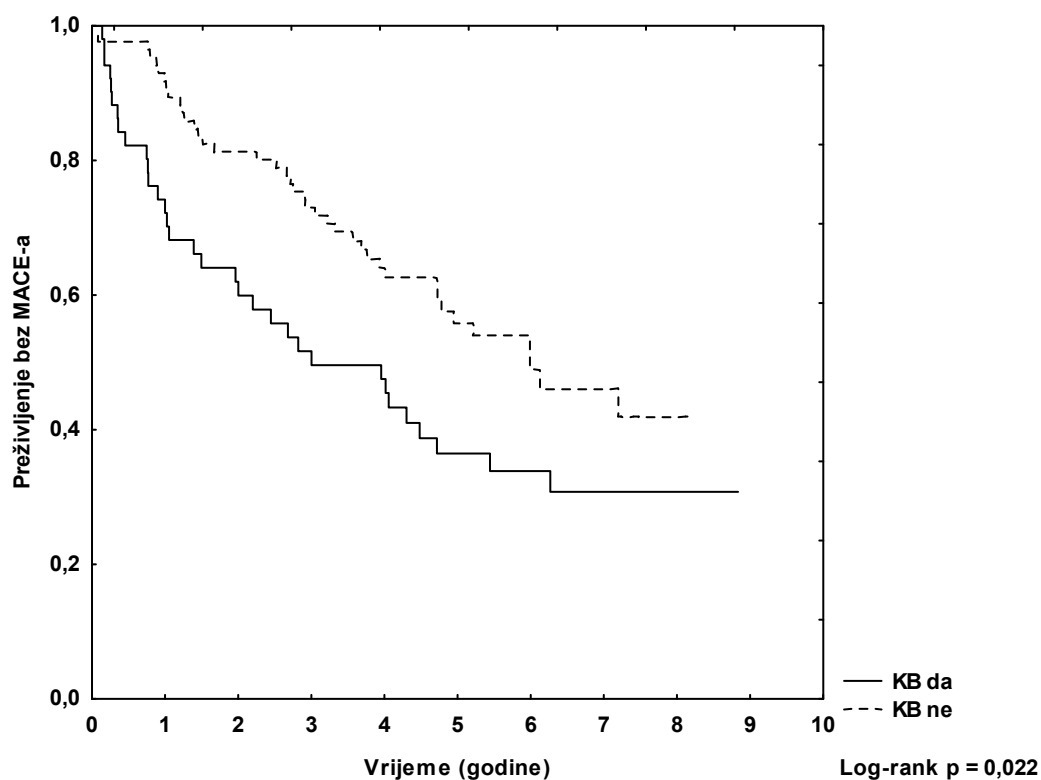
Slika 5.20. A) Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji u ispitanika sa šećernom bolešću ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, KB - karotidna bolest



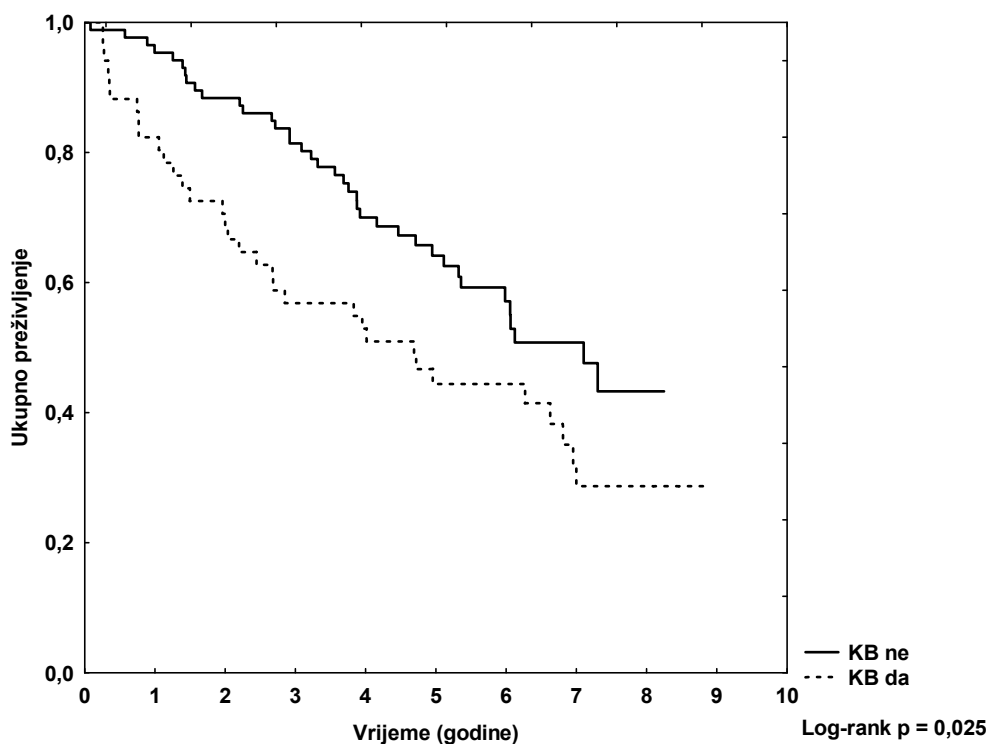
Slika 5.20. B) Ukupno preživljenje ispitanika sa šećernom bolešću ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; KB - karotidna bolest

Na slici 5.20. A) vidljivo je da su ispitanici sa šećernom bolešću uz pridruženu KB imali veću stopu MACE-a u odnosu na ispitanike bez pridružene KB ($p = 0,012$). Polovica dijabetičara s pridruženom KB doživjela je MACE nakon četiri godine, a polovica dijabetičara bez pridružene KB, MACE je doživjela nakon sedam godina. Na slici 5.20. B) vidljivo je da nije bilo razlike u preživljenju među dijabetičarima ovisno o pridruženoj KB ($p = 0,129$).

5.5.1.2. Ispitanici s pridruženom koronarnom bolešću



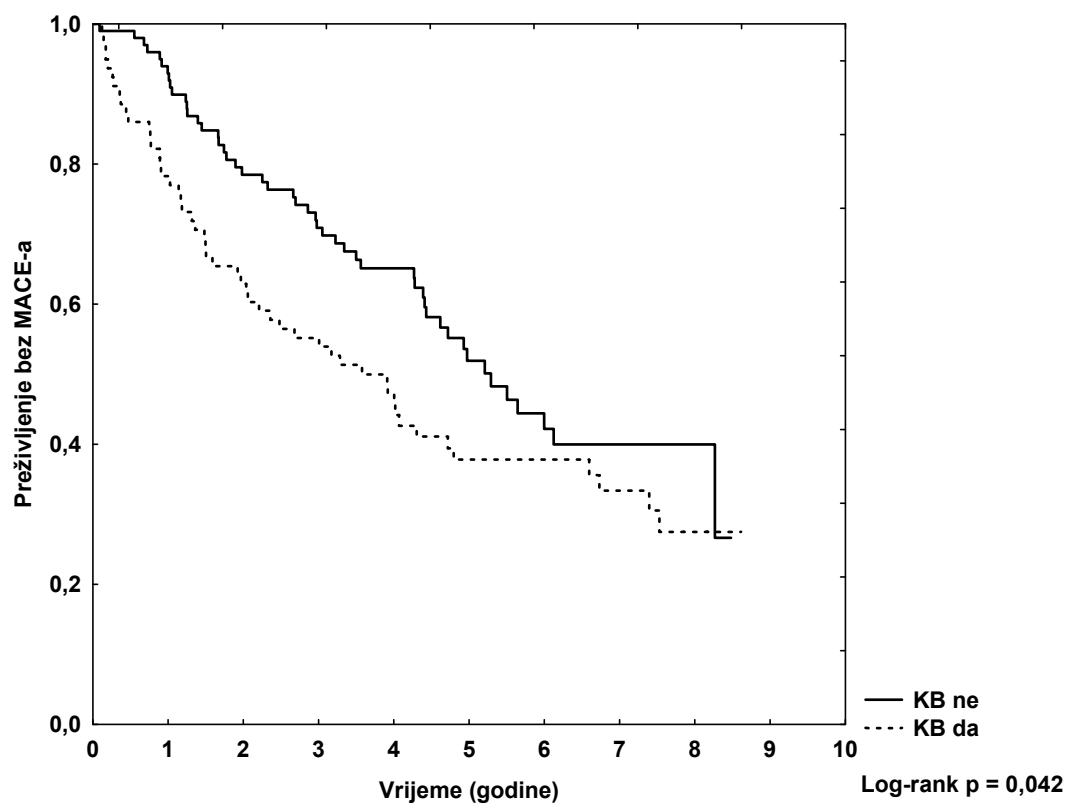
Slika 5.21. A) Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji u ispitanika s koronarnom bolešću ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, KB - karotidna bolest



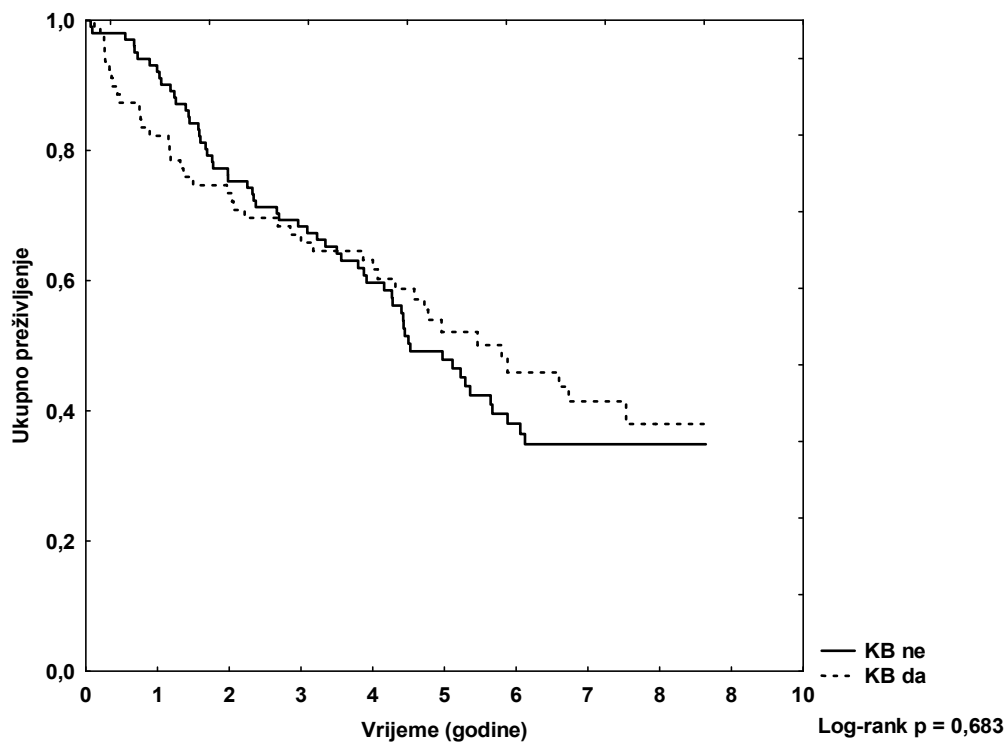
Slika 5.21. B) Ukupno preživljenje u ispitanika s koronarnom bolešću ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; KB - karotidna bolest

Na slici 5.21. A) vidljivo je da su veću stopu MACE-a imali ispitanici s koronarnom bolešću i KB u odnosu na ispitanike samo s koronarnom bolešću ($p = 0,022$). Petogodišnje preživljenje bez MACE-a u skupini ispitanika s pridruženom KB iznosilo je 36%, a u skupini ispitanika bez KB 57%. Na slici 5.21. B) vidljivo je da je i ukupno preživljenje bilo lošije u skupini ispitanika s pridruženom KB u odnosu na ispitanike bez KB ($p = 0,025$). Petogodišnje preživljenje u skupini s KB iznosilo je 47%, a u skupini bez KB 66%.

5.5.1.3. Ispitanici s pridruženom kritičnom ishemijom ekstremiteta



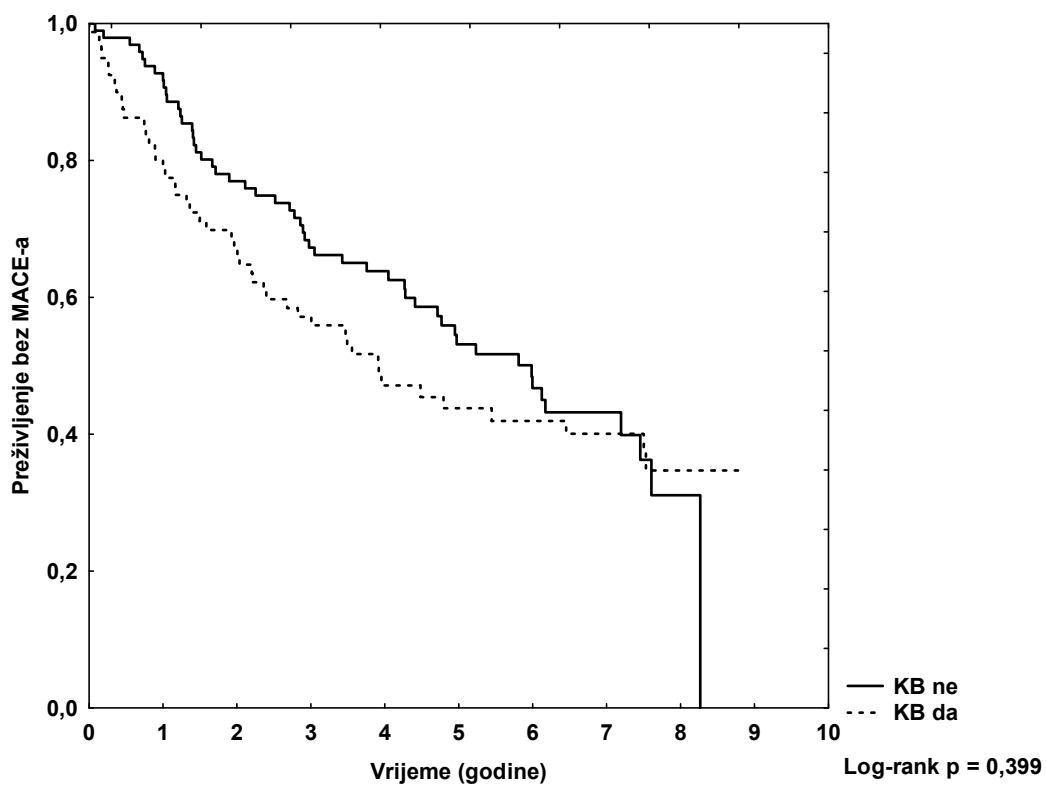
Slika 5.22. A) Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji u ispitanika s kritičnom ishemijom ekstremiteta ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj; KB - karotidna bolest



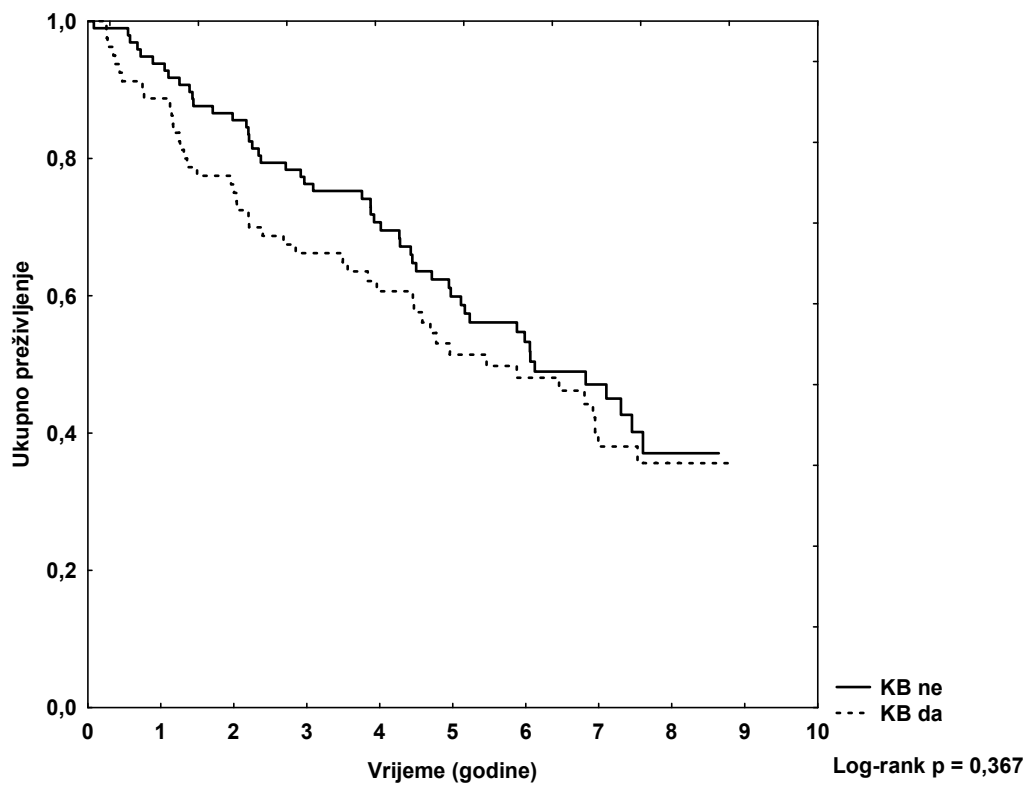
Slika 5.22. B) Ukupno preživljenje u ispitanika s kritičnom ishemijom ekstremiteta ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; KB - karotidna bolest

Na slici 5.22. A) vidljivo je da je među ispitanicima s CLI veća stopa MACE-a zabilježena kod onih s pridruženom KB u odnosu na ispitanike bez KB ($p = 0,042$). Polovica ispitanika s CLI i KB doživjela je MACE nakon tri godine, a polovica ispitanika s CLI bez KB, MACE je doživjela nakon pet godina. Na slici 5.22. B) vidljivo je da nije bilo razlike u ukupnom preživljenju među ispitanicima s CLI ovisno o pridruženoj KB ($p = 0,683$).

5.5.1.4. Ispitanici s pridruženom kroničnom bubrežnom bolešću



Slika 5.23. A) Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji u ispitanika s kroničnom bubrežnom bolešću ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; MACE - veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, KB - karotidna bolest



Slika 5.23. B) Ukupno preživljenje u ispitanika s kroničnom bubrežnom bolešću ovisno o pridruženoj karotidnoj bolesti; KB karotidna bolest

Na slici 5.23. A) i B) vidljivo je da među ispitanicima s KBB nije bilo razlike u stopi MACE-a niti u ukupnom preživljenju ovisno o pridruženoj KB (MACE: $p = 0,399$; ukupno preživljenje: $p = 0,367$).

6. Rasprava

6.1. Bolesnici sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću

U istraživanju koje je uključilo 454 ispitanika sa simptomatskom PAB, najučestaliji faktor rizika bila je hipertenzija (88%), nakon čega slijedi dislipidemija (76%), a nešto više od polovice ispitanika bili su pušači. Prevalencija dijabetesa bila je podjednaka prevalenciji pušenja. Analiza faktora rizika među bolesnicima s PAB u zemljama Europske Unije pokazala je visoku učestalost hipertenzije u Nizozemskoj (92%), za razliku od Švicarske (67%) (6). Prevalencija dislipidemije u Grčkoj iznosila je 76%, isto kao i u našoj ispitivanoj populaciji, dok je u Italiji zabilježena niža prevalencija dislipidemije (43%). Temeljem rezultata našeg istraživanja, može se zaključiti da je prevalencija pušenja u našoj populaciji i dalje visoka (54%), slično kao i u Grčkoj (47%), za razliku od Nizozemske i Francuske u kojima je prevalencija pušenja iznosila oko 20% (6). Iako se šećerna bolest i pušenje navode kao najsnažniji faktori rizika za razvoj PAB, ne smije se zanemariti niti hipertenzija, s obzirom na njezinu visoku prevalenciju u općoj populaciji (1). Prema podacima kliničkih studija učestalost hipertenzije u bolesnika s PAB kreće se između 50% i 90% (112). Zastupljenost dislipidemije podjednaka je hipertenziji (53% - 85%), ali je zastupljenost terapije statinima uglavnom niža (1,112). Pušenje, kao jedan od najznačajnijih faktora rizika za PAB, je prisutno u 30% do 80% bolesnika, a šećerna bolest u 30% do 55% bolesnika (1,112). Također, vrlo slična prevalencija faktora rizika kao u našoj studiji, nađena su i među bolesnicima iz registra REACH među kojima je učestalost hipertenzije iznosila 82%, dislipidemije 72%, a šećerne bolesti 44% (113). Stoga, možemo reći da naši bolesnici prema zastupljenosti pojedinih faktora rizika odgovaraju ispitivanim populacijama s PAB.

Svi bolesnici uključeni u istraživanje bili su simptomatski, a analiza stupnja težine PAB pokazala je da se 60% ispitanika prezentiralo intermitentnim kludikacijama, a njih 40% imalo je CLI. Među bolesnicima s CLI zastupljenost Rutherford 4 i Rutherford 5 i 6 stadija bolesti bila je podjednaka. U prospektivnoj studiji koja je analizirala prirodni tijek PAB kroz vrijeme od 49 mjeseci, klinička progresija bolesti nastupila je u 20% ispitanika, a progresija bolesti temeljena određivanjem PBI u 30% bolesnika (114).

Poznato je da je ateroskleroza sistemska bolest, te da PAB dijeli zajedničke faktore rizika s drugim KV bolestima, a posljedica toga je da bolesnici s PAB često imaju pridruženu aterosklerotsku bolest na drugom vaskularnom teritoriju (25,109). U našem istraživanju 58% ispitanika imalo je PVB, pri

čemu su dva vaskularna teritorija (PAB + KB ili PAB + koronarna bolest) bila zahvaćena u 209 (46%) ispitanika, a 52 (12%) ispitanika imali su bolest na sva tri vaskularna teritorija (PAB + KB + koronarna bolest). Rezultati registra REACH vrlo su slični našima - 43% bolesnika s PAB imalo je PVB na dva vaskularna teritorija, a 11% ih je imalo PVB na sva tri vaskularna teritorija (109). U *post hoc* sekundarnoj analizi studije EUCLID (*Examining Use of ticagrelor In peripheral artery Disease*), PVB bila je zastupljena u 44% ispitanika (34% - dva vaskularna teritorija, 10% - tri vaskularna teritorija) (115). U našem istraživanju bolesnici s PAB, češće su imali pridruženu KB (39%) u odnosu na koronarnu bolest (30%). Prevalencija koronarne bolesti dva do četiri puta je veća u bolesnika s PAB u odnosu na bolesnike bez PAB, a stupanj težine PAB povezan je s prevalencijom koronarne bolesti (1). Prema dosadašnjim studijama najmanje trećina bolesnika s PAB preboljela je IM i/ili imala elektrokardiografske znakove koronarne bolesti (1). Prema podacima multicentričnog registra CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International: Multicenter registry*), prevalencija koronarne bolesti iznosila je 25% (116). U studiji EUCLID, 30% bolesnika imalo je uz PAB pridruženu i koronarnu bolest (115). Naši rezultati o prevalenciji koronarne bolesti među bolesnicima sa simptomatskom PAB slični su rezultatima prethodno navedenih studija. Veća prevalencija koronarne bolesti zabilježena je među ispitanicima u registru REACH, u kojem je 57% bolesnika s PAB imalo i koronarnu bolest (109).

Dosadašnje studije pokazale su da KBB i PAB dijele zajedničke faktore rizika, posebice hipertenziju i šećernu bolest (1). Stoga nije neuobičajeno da bolesnici s PAB imaju često prisutnu KBB. Za razliku od tradicionalnih faktora rizika (hipertenzija, dislipidemija, pušenje) za koje su podaci o prevalenciji u bolesnika s PAB znatno češće istraživani, podaci o zastupljenosti KBB su oskudniji (1,49,50). U našem istraživanju prevalencija KBB, definirana temeljem procijenjene glomerulske filtracije uporabom MDRD formule ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), iznosila je 39%. Slična prevalencija zabilježena je i u studiji Liew i sur. u kojoj je prevalencija KBB u bolesnika s PAB iznosila 35% (117). U nedavno publiciranoj studiji koja je istraživala aktivnost trombocita i KV rizik u bolesnika s PAB koji su bili podvrgnuti revaskularizaciji perifernih arterija, prevalencija KBB, definirana kao $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, iznosila je 40% (118).

Zastupljenost anemije i fibrilacije atriya manje je česta među bolesnicima s PAB u odnosu na prethodno spomenute faktore rizika odnosno pridružene bolesti (1). Međutim, njihova uloga kao prognostičkih faktora za neželjene ishode dobro je poznata, posebice u koronarnoj bolesti, ali isto tako i u PAB (119-121). U našem istraživanju anemiju je imalo 23% ispitanika, a među bolesnicima s CLI 36% ispitanika. U jednom istraživanju koje je uključilo bolesnike sa simptomatskom PAB, prevalencija anemije iznosila je 13%, a u drugom istraživanju u kojem su bili uključeni bolesnici s težim oblikom PAB (Rutherford stadij 3 - 6 i akutna ishemija ekstremiteta), anemiju je imalo njih 51% što odgovara i našim rezultatima (120,121). Iz navedenog možemo zaključiti da je teži oblik

PAB povezan s većom učestalošću anemije. Poznato je i da je prevalencija anemije u bolesnika s PAB češća ukoliko su pridruženi šećerna bolest i/ili KBB (122,123).

Fibrilacija atrijsa i PAB dijele zajedničke faktore rizika, poput hipertenzije, šećerne bolesti i pretilosti, a također obje bolesti povezane su i s povišenim upalnim biomarkerima (1). Prema dosadašnjim studijama, prevalencija fibrilacije atrijsa među bolesnicima s PAB iznosila je između 8% i 18% (124). U našoj populaciji, fibrilacija atrijsa zabilježena je u 13% bolesnika.

Prema trenutnim europskim preporukama za PAB, uz nefarmakološke mjere, poput prestanka pušenja i tjelesne aktivnosti, najvažnije farmakološke mjere uključuju antitrombocitnu terapiju, antihipertenzivnu terapiju i statine, a u bolesnika sa šećernom bolešću i optimalnu regulaciju glikemije (1). Unatoč ovim preporukama, istraživanja pokazuju da bolesnici s PAB i dalje primaju suboptimalnu terapiju (29,31). Analiza podataka iz američkog registra NHANES u razdoblju od 1999. do 2004. godine, pokazala je da je među bolesnicima s $PBI \leq 0,9$ uporaba aspirina bila 36%, statina 31%, a ACE inhibitora ili ARB 24%, iz čega su autori studije zaključili da čak 4,5 milijuna bolesnika ne uzima aspirin, 5 milijuna ih ne uzima statin, a 5,4 milijuna bolesnika ne uzima ACE inhibitor ili ARB (125). Među našim ispitanicima zastupljenost za tri gore navedene skupine lijekova, bila je nešto bolja, posebice za antitrombocitnu terapiju, ali također suboptimalna, posebice za primjenu statina. Više od 90% naših ispitanika u terapiji je imalo acetisalicilnu kiselinu, 64% ih je imalo ACE inhibitor ili ARB, a 63% statin. U registru REACH 62% bolesnika bilo je na terapiji statinom (31).

6.2. Karotidna bolest u bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću

Prevalencija KB u općoj populaciji, prema rezultatima studije CHS (*Cardiovascular Healthy Study*) i Framinghamske studije relativno je niska i iznosi 6% odnosno 8% (11,12). Bolesnici s PAB imaju veću prevalenciju KB (32% - 33%) u odnosu na opću populaciju (126,127). U našem istraživanju prevalencija KB među bolesnicima sa simptomatskom PAB iznosila je 39%, od kojih je četvrtina imala simptomatsku bolest. Slična prevalencija KB pronađena je u studiji Bez i sur. koji su analizirali 100 bolesnika sa simptomatskom PAB među kojima je karotidna stenoza $\geq 50\%$ bila prisutna u 40% bolesnika, a karotidnu stenozu ($\geq 70\%$) imalo je 17% ispitanika (99). U našoj kohorti prevalencija karotidne stenozе 70% i više, iznosila je 28%, a 17% ispitanika imalo je operaciju ili endovaskularni zahvat na barem jednoj karotidnoj arteriji. Također, u našem istraživanju veći udio bolesnika imao je simptomatsku KB (26%) u odnosu na ispitanike u studiji Bez i sur. (7%) (99). U registru REACH, prevalencija karotidne ateroskleroze (bolesnici s aterosklerotskim plakom u karotidnoj cirkulaciji neovisno o stupnju stenozе) iznosila je između 34% i 80%, ovisno o faktorima rizika i broju aterosklerozm zahvaćenih vaskularnih teritorija što upućuje da postoji preklapanje između PAB, KB i koronarne bolesti (109). U prospektivnoj studiji provedenoj na 486 bolesnika s PAB, asimptomatska KB pronađena je u 35% ispitanika, od kojih je 23% imalo značajnu KB (stenozа $\geq 70\%$) (128). U dvije retrospektivne studije provedene među bolesnicima sa simptomatskom PAB, prevalencija KB iznosila je 27% odnosno 53% (129,130). Prema rezultatima meta-analize koja je uključila 19 studija (4573 bolesnika) prevalencija KB, definirana kao stenoza karotidne arterije $\geq 50\%$ među bolesnicima s asimptomatskom i simptomatskom PAB, iznosila je 28% (131). Veća prevalencija zabilježena je u studijama koje su uključile više ispitanika i imale dulje vrijeme praćenja (131). Maksimalno vrijeme praćenja bolesnika u našoj studiji iznosilo je devet godina te je 40% bolesnika imalo najteži oblik PAB, tj. CLI, što je vjerojatno utjecalo na veću prevalenciju težeg stupnja KB. Prema rezultatima gore navedenih istraživanja, prevalencija KB među bolesnicima s PAB iznosi između 27% i 53%, a navedeni raspon vjerojatno je posljedica razlika u istraživanim populacijama kao i načinu definiranja karotidne bolesti, s obzirom da je poznato da prevalencija KB bolesti raste sa stupnjem težine PAB i dobi bolesnika (99,109,129-131).

Uspoređujući bolesnike s KB i bolesnike bez KB, u našem istraživanju bolesnici s KB su bili stariji, češće su imali pridruženu KBB, anemiju i povišene upalne biomarkere (CRP i NLR).

Kada smo analizirali tradicionalne faktore rizika, pronašli smo da je gotovo 90% bolesnika s KB imalo je hipertenziju, koja je ujedno bila i najzastupljeniji faktor rizika. Bolesnici su u prosjeku imali dva antihipertenziva u terapiji, od kojih su najčešći bili ACE inhibitor ili ARB (66%), zatim blokatori

kalcijskih kanala (53%) te diuretici (43%). Nije zabilježena razlika između bolesnika s KB i bez KB s obzirom na učestalost hipertenzije ili pojedini antihipertenzivni lijek. Ranije studije pokazale su sličnu prevalenciju hipertenzije među bolesnicima s PAB i KB (99,130). U multicentričnoj, prospektivnoj randomiziranoj studiji CREST-2 (*Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial*) u 1458 bolesnika s asimptomatskom KB, 26% bolesnika imalo jedan antihipertenziv, 31% dva, a 43% bolesnika tri ili više antihipertenziva (132). Autori studije zaključili su da je među bolesnicima s KB i hipertenzijom često prisutna neadherencija prema važećim smjernicama u liječenju hipertenzije (132). Slična zastupljenost antihipertenzivne terapije pronađena je i u našoj populaciji u kojoj je najviše ispitanika imalo tri ili više antihipertenziva (37%), 28% ih je imalo dva antihipertenziva, a 20% jedan antihipertenziv. S obzirom na vrstu antihipertenziva u našem istraživanju najčešći su bili ACE inhibitor ili ARB.

Drugi najučestaliji faktor rizika u bolesnika s KB bila je dislipidemija (74%), pri čemu nije bilo razlike u prevalenciji između bolesnika s KB i bolesnika bez KB. Također, nije nađeno razlike niti u prevalenciji statina između prethodno navedene dvije skupine. Slična prevalencija dislipidemije pronađena je i u drugim studijama (99,128). Poznato je da statini imaju povoljan učinak na smanjenje progresije PAB, nižu stopu neželjenih perifernih događaja kao i KV događaja što ih čini jednim od temeljnih lijekova u liječenju PAB i KB (1,31). Također, uloga statina u smanjenju progresije karotidne stenoze, razvoju cerebrovaskularnih simptoma i ukupnom KV riziku je nedvojbeno (1). Prema tome, statini predstavljaju zlatni standard kako u liječenju PAB tako i u liječenju KB (133). Podaci iz registra REACH pokazuju suboptimalnu zastupljenost statina među bolesnicima s visokim rizikom za aterosklozu ili poznatom aterosklerotskom bolešću (31). U prospektivnoj populacijskoj studiji OxVasc (*Oxford Vascular Study*), koja je istraživala povezanost stupnja asimptomatske karotidne stenoze s rizikom za moždani udar, 43% ispitanika na početku studije su imali statin u terapiji. Nakon optimizacije medikamentne terapije i godinu dana od uključanja u studiju, čak 89% ispitanika primalo je statin (134). U našem istraživanju 63% ispitanika s KB i 64% ispitanika bez KB imali su statin u terapiji.

Po učestalosti treći faktor rizika bila je šećerna bolest koja je povezana s povećanom prevalencijom i težinom KB, PVB, kao i većim rizikom lošijeg ishoda nakon endarterektomije karotidne arterije ili implantacije endovaskularne potpornice u karotidnu arteriju (135). U studiji koja je uključila bolesnike sa šećernom bolešću, aterosklerotski plak u karotidnoj arteriji nađen je u 66% bolesnika s PAB, u usporedbi s 11% bolesnika bez PAB ($p < 0,001$) (136). Nadalje, prisutnost karotidnog plaka bila je nezavisni pretkazatelj PAB (136). U našem istraživanju šećernu bolest imalo je gotovo 60% bolesnika s KB, te nije nađeno razlike u učestalosti iste s obzirom na prisutnost KB, što je slično rezultatima ranijih studija (99,129).

Sljedeći faktor rizika po učestalosti među bolesnicima s KB bilo je pušenje. Studije pokazuju da se prevalencija pušenja smanjuje (1,4,6). U 2000. godini prevalencija aktivnog pušenja u bolesnika s asimptomatskom KB, većinom iz Sjeverne Amerike i Europe, iznosila je oko 60%, a 2010. godine oko 20% (57). Povezanost pušenja s PAB snažnija je u usporedbi s KB i koronarnom bolešću (1). U zemljama s oko 30% pušača, 50% rizika za razvoj PAB je zbog pušenja (137). U našoj populaciji prevalencija pušenja u bolesnika s PAB i KB iznosila je 47% što ukazuje na još uvijek visoku prevalenciju ovog faktora rizika.

Gotovo polovica bolesnika s KB imala je pridruženu KBB koja predstavlja važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u općoj populaciji, što potvrđuje činjenica da i oni bolesnici s blago sniženom bubrežnom funkcijom (stadij 1 i 2 KBB) imaju veću vjerojatnost za KV smrt nego da dožive završni stadij KBB (1,138). Jedno od objašnjenja je da su KBB i hipertenzija često udružene bolesti koje sinergistički pogoršavaju endotelnu disfunkciju i ubrzavaju aterosklerotski proces (1). U japanskoj studiji Suita KBB bila je povezana s karotidnom aterosklerozom samo u hipertoničara (138). Prema rezultatima našeg istraživanja pronađena je značajno veća prevalencija KBB u bolesnika s KB u odnosu na bolesnike bez KB (46% vs 35%; $p = 0,023$). U studiji Jung i sur. bolesnici s PAB i KBB su imali osam puta veći rizik za značajnu KB u odnosu na bolesnike bez KBB (129). Kronična bubrežna bolest često je praćena i anemijom, a prisutnost anemije ima neželjeni učinak na ishode u PAB (120,121). Kronična anemija negativno utječe na remodeliranje miokarda i velikih krvnih žila. U našem istraživanju anemija je bila češća u bolesnika s KB (28%) u odnosu na bolesnike bez KB (19%), $p = 0,029$.

Upala igra važnu ulogu u svim stadijima ateroskleroze, od inicijacijskog procesa, progresije pa do rupture plaka i tromboze (1,2,3,9,25). Iako su brojne studije pokazale povezanost upale i KB, malo ih je istraživalo utjecaj u bolesnika s PAB i njihovu povezanost s KB (99-102,128-130). U našem istraživanju, u univarijantnoj analizi, pronađena je značajno viša vrijednost upalnih biomarkera (CRP i NLR) u bolesnika s KB u odnosu na bolesnike bez KB. Omjer trombocita i limfocita pokazao je trend prema višoj vrijednosti u bolesnika s KB, ali nije dosegao statistički značajnu razinu. C-reaktivni protein jedan je od najistraživanijih upalnih biomarkera u PAB, a osim što je povezan s razvojem i progresijom PAB, važnu ulogu ima i kao prognostički faktor za neželjene KV događaje i mortalitet (25,30,49). U KB, CRP je povezan s progresijom karotidne stenozе, hipoehogenim plakovima i moždanim udarom što ukazuje da je taj biomarker pokazatelj aktivne aterosklerotske bolesti (1,139). Pridružena KB u bolesnika sa simptomatskom PAB pokazatelj je uznapredovale aterosklerotske bolesti što vjerojatno utječe na razinu upalnog procesa, odnosno povišenu razinu upalnih biomarkera (1).

Drugi jeftin i lako dostupan biomarker je NLR, koji je do sada istraživan u različitim populacijama, uključujući zdrave ispitanike, bolesnike s akutnim stanjima, poput plućne embolije i akutne ishemijske ekstremiteta, ali i bolesnike s kroničnim manifestacijama aterosklerotske bolesti (36). U našem istraživanju bolesnici s PAB i KB imali su značajnu višu vrijednost NLR u usporedbi s bolesnicima bez KB. Ranije studije pokazale su da je NLR marker proširenosti odnosno težine PAB (35,36). Bolesnici s $NLR > 3,95$ češće su imali CLI (49%) u odnosu na bolesnike s $NLR \leq 3,95$ (24,3%) (140). U našem istraživanju, među bolesnicima s CLI, zabilježena je viša vrijednost NLR u odnosu na ispitanike bez CLI (3,8 vs 2,6). Osim kao pokazatelj težine aterosklerotske bolesti, NLR se pokazao dobar prognostički marker u PAB, te posljednjih godina poprima sve veću pozornost u stratifikaciji rizika za MACE i mortalitet (141). Viša vrijednost NLR, čak i uz normalnu vrijednost leukocita, povezana je s neželjenim aterosklerotskim događajima (142). U podskupini bolesnika s CLI, NLR je bio nezavisni pretkazatelj amputacije i/ili mortaliteta. Bolesnici s CLI i $NLR \geq 5,3$ imali su dva puta veći rizik za smrtni ishod od bolesnika s nižom vrijednosti NLR (143). Massiot i sur. istraživali su klinički značaj preoperativnog NLR u bolesnika s karotidnom stenozom prije endarterektomije (75). Pronašli su da su bolesnici s $NLR > 3,0$ imali značajno češće simptomatsku KB u odnosu na bolesnike s $NLR < 1,5$. Nije bilo razlike u stupnju karotidne stenozе s obzirom na vrijednosti NLR (75). Slijedom navedenog, slični rezultati pronađeni su u studiji Köklü i sur. u kojoj je $NLR > 2,6$ bio nezavisni pretkazatelj simptomatske KB u bolesnika s umjerenom stenozom karotidne arterije (76). U našem istraživanju bolesnici s KB i $NLR > 4,2$ su također imali češće simptomatsku KB. Osim s kliničkom slikom, NLR je povezan i s morfologijom plaka pri čemu je viša vrijednost pronađena u bolesnika s nekalcificiranim plakovima u odnosu na one s kalkificiranim plakovima (2,6 vs 2,1) (144).

Najzastupljenija vrsta plaka u našoj populaciji bili su kalkificirani, zatim mješoviti te meki plakovi, kako u bolesnika s jednostranom KB, tako i u bolesnika s obostranom KB. Brevetti i sur. pronašli su da je prevalencija mekih karotidnih plakova bila veća u bolesnika s PAB u odnosu na bolesnike s koronarnom bolešću (84). Studije koje su analizirale morfologiju karotidnih plakova pokazale su obrnuto proporcionalnu povezanost stabilnosti plaka i dobi (145). Sa starenjem raste udio kalkificiranih plakova. U jednoj studiji muški spol bio je povezan s većim upalnim infiltratom i manjim udjelom kalcifikata u plaku (145). Prisutnost plaka bolji je pretkazatelj KV bolesti nego debljina intime-medije karotidnih arterija (ITM, od eng. Intima-Media Thickness) (103). Morfologija plaka igra važnu ulogu i u prognozi neželjenih KV događaja. Nestabilni plakovi karakterizirani su visokim lipidnim sadržajem, infiltracijom upalnim stanicama, krvarenjem unutar plaka i tankom fibroznom ovojnicom (54,80). Hellings i sur. histološki su analizirali plakove bolesnika nakon karotidne endarterektomije (146): Tijekom vremena praćenja od tri godine, 24% bolesnika doživjelo je neželjeni KV događaj za koji su veći rizik imali oni bolesnici s krvarenjem u plaku i

neovaskularizacijom plaka (146). Veći rizik za KV događaje nije bio povezan s infiltracijom makrofagima, veličinom lipidne jezgre ili kalcifikatima u plaku (146).

Nadalje, kada smo analizirali determinatne KB, u logističkoj regresijskoj analizi, jedino su dob i CRP bili značajno povezani s KB. Ispitanici s CRP višim od 11,5 mg/L imali su gotovo dvostruko veći rizik za prisutnost KB u odnosu na bolesnike s nižim vrijednostima CRP-a. Iz navedenog možemo zaključiti da je sistemska upala povezana s proširenošću aterosklerotske bolesti. U studiji koja je istraživala povezanost upale i progresije karotidne ateroskleroze, ispitanici s CRP-om 7,4 mg/L i višim imali su gotovo četiri puta veći rizik za progresiju bolesti tijekom vremena praćenja od sedam i pol mjeseci (147). Osim s progresijom bolesti na jednom vaskularnom teritoriju, povišene vrijednosti CRP-a povezane su i s većim rizikom za PVB (105). Iz navedenog možemo reći da postoji uska povezanost između CRP-a i broja aterosklerozom zahvaćenih vaskularnih teritorija. Razina sistemske upale mogla bi upućivati na tzv. "vulnerabilnog" bolesnika koji ima više aktivnih aterosklerotskih lezija prisutnih na različitim vaskularnim teritorijima. Rano prepoznavanje navedenih bolesnika od iznimne je važnosti s obzirom da su oni skloniji neželjenim KV događajima.

6.3. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji i preživljenje bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću - uloga karotidne bolesti

Bolesnici s PAB imaju veći rizik za MACE i ukupni mortalitet u usporedbi s općom populacijom (1). Također, snižena vrijednost PBI povezana je s većom učestalošću pridružene koronarne bolesti i KB (1,42,109). Štoviše, bolesnici s PAB imaju veći rizik nepovoljnog ishoda u odnosu na bolesnike s koronarnom bolešću ili preboljelim moždanim udarom (33).

6.3.1. Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji

U našem istraživanju dob, CLI, šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija, koronarna bolest, KB, KBB, fibrilacija atrijske, anemija, statini pri otpustu, CRP, fibrinogen, NLR i TLR bili su povezani s MACE-om u univarijantnoj analizi. Međutim, u multivarijantnoj analizi, samo su dob, šećerna bolest, CLI, koronarna bolest i CRP bili nezavisni pretkazatelji MACE-a.

Šećerna bolest povećava rizik za velike neželjene KV događaje u bolesnika s PAB (1,14,15,148). U prospektivnoj studiji COPART (*CO*horte de *P*atients *ART*ériopathes) provedenoj na 2494 bolesnika s PAB, od kojih su 49,5% bili dijabetičari, tijekom vremena praćenja od godinu dana, oni sa šećernom bolešću imali su 1,6 puta veći rizik za MACE u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti (149). U podanalizi studije EUCLID istraživani su neželjeni KV događaji i periferni događaji u bolesnika sa simptomatskom PAB ovisno o pridruženoj šećernoj bolesti. Studija je uključila 13 885 bolesnika od kojih je 5345 (39%) imalo šećernu bolest i pokazala da su bolesnici s PAB i šećernom bolešću imali 1,6 puta veći rizik za MACE u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali šećernu bolest (148). Porast HbA1c za 1% bio je povezan s 14% većim relativnim rizikom za MACE (148). Činjenica da bolesnici s PAB i šećernom bolešću imaju veći KV rizik pronađena je i u opservacijskoj studiji ADVANCE-ON (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicron MR Controlled Evaluation Post Trial Observational Study*) koja je istraživala bolesnike sa šećernom bolešću, a pridružena PAB bila je povezana s većim rizikom za MACE (omjer rizika 1,5) (150). U nedavnoj opservacijskoj studiji Golledge i sur. istraživali su povezanost kontrole promjenjivih faktora rizika izraženih kao skupni zbroj i učestalosti MACE-a u bolesnika s PAB i šećernom bolešću (151). Pokazali su da su bolesnici s boljom kontrolom faktora rizika imali značajno manju učestalost MACE-a (omjer rizika 0,79) pri čemu je jedino prestanak pušenja, kao pojedinačni faktor, bio povezan s manjim rizikom za MACE (omjer rizika 0,61). Autori su kao najvažniji zaključak studije naveli da većina bolesnika s

PAB i šećernom bolešću nema optimalnu kontrolu promjenjivih faktora rizika (151). Naši rezultati slični su rezultatima gore navedenih studija. Bolesnici sa šećernom bolešću imali su 1,4 puta veći rizik za MACE u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti.

Kritična ishemija ekstremiteta (CLI) predstavlja najteži oblik PAB i povezana je s vrlo lošim ishodom (1). Nažalost, bolesnici s PAB mogu se prvi puta prezentirati tek u stadiju CLI, što je znatno učestalije među dijabetičarima i bolesnicima s KBB (1,49,50). U našem istraživanju 40% ispitanika imalo je CLI koja je bila nezavisno povezana s MACE-om. Ispitanici s CLI imali su 1,4 puta veći rizik za MACE u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama. Među bolesnicima s CLI koji su bili podvrgnuti endovaskularnoj revaskularizaciji periferne arterije, četvrtina ih je razvila ozljedu miokarda koja je bila nezavisno povezana s jednogodišnjim rizikom za MACE i ukupnim mortalitetom (152). U skladu s našim rezultatima su i rezultati studije provedene u Njemačkoj koja je uključila 41 882 bolesnika s PAB, od kojih je 49% imalo CLI, te je tijekom vremena praćenja od tri godine, pokazala da su bolesnici s CLI imali imali 1,3 puta veći rizik za IM te 1,6 puta veći rizik za moždani udar u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama (153). Također, Kim i sur. su pokazali da je CLI bila povezana s 1,6 puta većim rizikom za MACE (154). Višestruki su razlozi koji mogu objasniti povezanost CLI i neželjenih KV događaja. Kritična ishemija ekstremiteta predstavlja manifestaciju uznapredovale aterosklerotske bolesti i kao takva povezana je s aterosklerozom u koronarnim i karotidnim arterijama (1). Značajan udio bolesnika s CLI ima i šećernu bolest (19). Također, CLI je povezana s upalom i povišenim trombotskim rizikom što dodatno povećava rizik neželjenih KV događaja (153,154).

Sistemska upala je jedan od mehanizama koji je u podlozi razvoja, progresije i komplikacija aterosklerotske bolesti (2). Prema rezultatima jedne studije upala je bila odgovorna za 20% povezanosti PAB i KV morbiditeta odnosno mortaliteta (155). C-reaktivni protein najčešći je upalni biomarker istraživan kako u razvoju PAB, tako i u prognozi za neželjene KV događaje (10,25,27,49): Do sada su objavljeni oprečni rezultati s obzirom na njegovu prognostičku ulogu u bolesnika s PAB što je moguće posljedica stupnja težine PAB, duljine praćenja bolesnika kao i uključenih faktora rizika (49,156). U našem istraživanju CRP je bio nezavisno povezan s rizikom za MACE tijekom vremena praćenja od 49 mjeseci. Bolesnici s CRP-om većim od 11,5 mg/L imali su 1,6 puta veći rizik za MACE u odnosu na bolesnike s nižim vrijednostima CRP-a, a ukoliko su uz povišen CRP imali pridruženu i CLI, rizik je bio dvostruko veći u odnosu na bolesnike bez pridružene CLI. Bolesnici koji su uz povišen CRP imali CLI i šećernu bolest, imali su četiri i pol puta veći rizik za MACE u odnosu na bolesnike s nižim CRP-om, bez CLI i bez šećerne bolesti. Naši rezultati pokazuju da svako od ovih stanja (upala, CLI, šećerna bolest) predstavlja nezavisan faktor rizika za MACE, a svi faktori zajedno imaju sinergistički učinak na neželjene KV ishode. Slični rezultati objavljeni su u studiji koja je uključila bolesnike sa simptomatskom PAB koji su bili podvrgnuti endovaskularnom zahvatu gdje su

bolesnici s CRP-om višim od 8,8 mg/L imali veći rizik za MACE (153). S druge strane, Brevetti i sur. pokazali su da CRP nije bio pretkazatelj IM ili moždanog udara (157). Singh i sur. proveli su meta-analizu koja je uključila osam studija i pokazala da su bolesnici s PAB i višim CRP-om imali značajno veći rizik za MACE u usporedbi s bolesnicima s nižim CRP-om (omjer rizika 2,26) pri čemu je vrijeme praćenja bilo ograničeno na dvije godine ili manje (112). U drugoj meta-analizi koja je obuhvatila 13 studija s ukupno 3866 bolesnika i vremenom praćenja od najmanje godinu dana, relativni rizik za MACE iznosio je 1,9 u bolesnika s višim CRP-om (158). Temeljem većine dosadašnjih publikacija, uključujući i naše istraživanje kao i rezultate meta-analiza, može se zaključiti da je CRP nezavisno povezan s MACE-om u bolesnika s PAB.

Bolesnici s PAB imaju veći rizik subkliničke koronarne bolesti, a KV rizik povezan je s težinom PAB (159,160). U populacijskoj studiji provedenoj na više od 100.000 bolesnika u Danskoj, oni s koronarnom bolešću imali su dva i pol puta veći rizik za PAB i gotovo dva puta veći rizik za amputaciju (161). U bolesnika s koronarnom bolešću i pridruženom šećernom bolešću, rizik za PAB i amputaciju bio je još veći (tri i pol puta za PAB odnosno devet i pol puta za amputaciju) (161). U bolesnika sa simptomatskom PAB učestalost IM bila je dva i pol puta veća u odnosu na bolesnike bez PAB (11). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, PAB povezana je s lošijim ishodom i težim oblikom koronarne bolesti (162). Općenito, bolesnici s koronarnom bolešću i pridruženom PAB skloniji su neželjenim KV događajima u odnosu na bolesnike s izoliranom koronarnom bolešću (160). Težina PAB korelira s razvojem i komplikacijama koronarne bolesti, a mehanizam je najvjerojatnije multifaktorijalan (1). U nedavnoj publiciranoj meta-analizi koja je uključila osam studija s ukupno 5313 bolesnika s PAB, povišena vrijednost troponina bila je nezavisno povezana s MACE-om (omjer rizika 2,5) (163). Također, viša vrijednost troponina češće je bila zabilježena u bolesnika s CLI u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama (163). I druge studije potvrdile su da bolesnici s PAB i pridruženom koronarnom bolešću imaju veći rizik za MACE u odnosu na bolesnike s PAB bez koronarne bolesti (164,165). U studiji EUCLID bolesnici s PAB i koronarnom bolešću imali su 1,7 puta veći rizik za MACE u odnosu na bolesnike samo s PAB (115). Iz prethodno navedenih studija kao i iz naših rezultata možemo zaključiti da bolesnici s PAB često imaju pridruženu koronarnu bolest, a prisutnost aterosklerotske bolesti na više od jednog vaskularnog teritorija povezana je s lošijim ishodom.

Periferna arterijska bolest i KB predstavljaju manifestacije aterosklerotskog procesa i u skladu s navedenim objavljeni su radovi o njihovoj učestalosti i zajedničkim faktorima rizika (1,99,101). Međutim, vrlo malo studija istraživalo je prognostičko značenje KB isključivo u bolesnika s PAB (99,128-130). Nekoliko studija istraživalo je utjecaj KB na neželjene KV događaje u sljedećim populacijama: opća populacija, bolesnici s koronarnom bolešću, bolesnici s visokim rizikom za aterosklerotsku bolest ili nekom od manifestacija aterosklerotske bolesti (koronarna bolest, PAB ili

CVB) (96,109,166). Među bolesnicima s koronarnom bolešću, karotidni plak bio je pretkazatelj KV smrti i MACE-a, i to snažniji u odnosu na IMT (166). S druge strane, Steinvil i sur. istraživali su prognostičko značenje KB u bolesnika koji su bili podvrgnuti angiografiji koronarnih arterija i pokazali da je KB bila povezana s MACE-om i ukupnim mortalitetom u bolesnika bez koronarne bolesti, ali ne i u bolesnika s koronarnom bolešću (96). U mješovitoj populaciji ispitanika uključenih u registar REACH, ateroskleroza karotidnih arterija bila je povezana s jednim od neželjenih KV događaja (KV smrt, nefatalni IM, nestabilna angina ili revaskularizacija koronarnih arterija) među bolesnicima s koronarnom bolešću, CVB i PAB, pri čemu je rizik najveći bio u bolesnika s CVB, a najmanji u bolesnika s koronarnom bolešću (109). Tijekom četiri godine praćenja, ateroskleroza karotidnih arterija bila je povezana s 22% većim rizikom neželjenog koronarnog događaja (93). U studiji koja je istraživala povezanost PAB, ovisno o segmentu zahvaćene periferne arterije, i CVB, najmanje petogodišnje ukupno preživljenje imali su bolesnici s potkoljениčnom PAB (32%), zatim bolesnici s femoropolitealnom PAB (48%), a najbolje preživljenje imali su bolesnici s aortoiliakalnom PAB (65%). Zahvaćenost potkoljениčkog segmenta bila je nezavisno povezana s ukupnim mortalitetom (omjer rizika 2,1) i cerebrovaskularnim događajima (omjer rizika 2,0) (167). Jedna studija istraživala je povezanost reaktivnosti karotidne arterije s neželjenim KV događajima, progresijom PAB i ukupnim mortalitetom u 172 bolesnika s PAB i pokazala da su bolesnici s karotidnom konstrikcijom imali četiri puta veću učestalost neželjenih KV događaja i dva puta veći rizik za progresiju PAB u odnosu na bolesnike s karotidnom dilatacijom (168). U studiji koja je analizirala 453 asimptomatskih bolesnika s blagom KB (30 - 49%) i umjerenom KB (50 - 69%), pokazala je da nije bilo razlike u MACE-u niti u ukupnom mortalitetu između ove dvije skupine tijekom vremena praćenja od osam godina (94). U našem istraživanju KB bila je povezana s MACE-om u univarijantnoj analizi (omjer rizika 1,6), međutim u multivarijantnoj analizi ta značajnost se izgubila.

S obzirom da su neželjeni KV događaji najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s PAB, jedna od strategija u prevenciji istih, je evaluacija i liječenje tradicionalnih faktora rizika poput povišenog krvnog tlaka, povišene razine glukoze i masnoća u krvi, prestanak pušenja, tjelesna aktivnost (1). Ove mjere, iako jednostavne i neinvazivne, imaju ograničenu prognostičku ulogu. Traganje za drugim sijelima aterosklerotske bolesti, poput koronarne bolesti i/ili KB, pruža mnogo više informacija o prognozi bolesnika s PAB. Stoga, arterije koje su dostupnije analizi, poput karotidnih, mogu dati vrijedne informacije u evaluaciji bolesnika s PAB. Karotidne i koronarne arterije osim što imaju strukturalne sličnosti, pokazuju i sličnost u vazomotoričkoj regulaciji te stoga, karotidna arterija može biti surogatni marker koronarne bolesti u evaluaciji bolesnika s PAB (169).

6.3.2. Ukupni mortalitet

U našem istraživanju dob, ITM, CLI, šećerna bolest, koronarna bolest, KBB, fibrilacija atrijske, anemija, statini pri otpustu, CRP, fibrinogen, NLR i TLR bili su povezani s ukupnim mortalitetom u univarijantnoj analizi. U multivarijantnoj analizi kao nezavisni pretkazatelji ukupnog mortaliteta ostali su dob, šećerna bolest, CLI, koronarna bolest, anemija i CRP.

Najčešći uzrok smrti u bolesnika s PAB je KV uzrok (170). Petogodišnji rizik smrti u bolesnika sa simptomatskom PAB je dva do četiri puta veći u odnosu na zdravu populaciju (171). Subpopulacija bolesnika s CLI ima lošiju prognozu u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama. Rizik ukupnog mortaliteta i IM je dvostruko veći, a rizik za veliku amputaciju četverostruko u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama (172). Prema rezultatima studije objavljene 2019. godine bolesnici s PAB imali su veću stopu ukupnog mortaliteta u odnosu na bolesnike s koronarnom bolešću (172). U našem istraživanju tijekom vremena praćenja od 49 mjeseci 40% ispitanika je umrlo. U studiji NHANES koja je uključila 556 bolesnika s PAB tijekom osam godina praćenja mortalitet je iznosio gotovo 50% (173). Studija koja je stratificirala bolesnike s PAB u četiri skupine, ovisno o pridruženoj šećernoj bolesti i dobi, pokazala je da je stopa mortaliteta tijekom praćenja od pet godina bila najmanja (10%) u nedijabetičara mlađih od 75 godina, a najveća (52%) u dijabetičara 75 godina i više (171).

Bolesnici sa šećernom bolešću imaju veći rizik za razvoj PAB, a progresija ateroskleroze kao i lošiji ishodi češći su u dijabetičara s PAB što je vjerojatno odraz patološkog metaboličkog stanja i povišene upalne i protrombotske aktivnosti (1,19-21). Dosadašnje prospektivne studije pokazale su da je ukupni mortalitet veći u bolesnika sa šećernom bolešću i PAB u usporedbi s nedijabetičarima s PAB (19,20). Vrsalović i sur. su u istraživanju provedenom na 319 bolesnika sa simptomatskom PAB pokazali da su bolesnici sa šećernom bolešću imali dvostruko veći rizik za smrtni ishod u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti tijekom medijana praćenja od dvije godine (21). Slične rezultate publicirali su Leibson i sur. u čijem je istraživanju šećerna bolest bila povezana s 2,2 puta većim ukupnim mortalitetom u bolesnika s PAB (174). Bolesnici s PAB i šećernom bolešću, koji nisu primali antidijabetičku terapiju, imali su 1,6 - 1,7 puta veći rizik ukupnog mortaliteta, a bolesnici na terapiji inzulinom 2,0 - 2,9 puta veći rizik ukupnog mortaliteta u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali šećernu bolest (175). Slijedom prethodno navedenih rezultata su i rezultati našeg istraživanja. Bolesnici sa simptomatskom PAB i šećernom bolešću imali su 1,4 puta veći rizik za smrtni ishod u odnosu na bolesnike samo sa simptomatskom PAB. Ukoliko su bolesnici uz šećernu bolest imali pridruženu CLI, rizik za smrt je bio trostruko veći u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti i CLI.

Stupanj težine PAB povezan je s rizikom za mortalitet pri čemu su bolesnici s CLI su izloženi najvećem riziku (1). Stopa velikih amputacija u ovoj skupini bolesnika smanjila se unazad nekoliko

godina (176). Međutim, stopa mortaliteta ostala je i dalje visoka i iznosi 25% u godini dana, a nakon tri godine doseže između 40% i 60% (1,47). Stope mortaliteta u bolesnika s CLI usporedive su sa stopama mortaliteta pojedinih agresivnih neoplazmi (177). U studiji koja je uključila bolesnike s CLI, četvrtina ih je doživjela MACE, a oni koji su doživjeli MACE imali su sedam puta veći rizik za mortalitet u odnosu na bolesnike koji nisu doživjeli MACE (178). U drugoj studiji, prethodni neželjeni KV događaj bio je povezan s tri i pol puta većim rizikom za mortalitet u prvih šest mjeseci (179). U našem istraživanju CLI je bila nezavisno povezana s ukupnim mortalitetom. Bolesnici s CLI imali su 1,6 puta veći rizik ukupnog mortaliteta u odnosu na bolesnike s intermitentnim klaudikacijama. Dugoročna prognoza bolesnika s CLI je loša. Osim visoke stope amputacija, pridružene bolesti poput šećerne bolesti i KBB dodatno utječu na povećan rizik za mortalitet (180).

Koronarna bolest najčešća je manifestacija KV bolesti koja je, ovisno o spolu, uzrokom 40 - 49% smrti u Europi (181). Učestalost koronarne bolesti u PAB iznosi do 70% (1,109). U nedavnoj publiciranoj meta-analizi koja je uključila osam studija s ukupno više od pet tisuća bolesnika s PAB, povišena vrijednost troponina bila je nezavisno povezana s ukupnim mortalitetom (omjer rizika 2,9) kroz vrijeme praćenja veće od dvije godine (163). U našoj studiji, koronarna bolest bila je nezavisni pretkazatelj ukupnog mortaliteta pri čemu su bolesnici s koronarnom bolešću imali jedan i pol puta veći rizik za mortalitet u odnosu na bolesnike bez koronarne bolesti. Ukoliko su uz koronarnu bolest imali i šećernu bolest, rizik za smrtni ishod bio je tri puta veći nego u bolesnika bez šećerne i koronarne bolesti. U studiji EUCLID koja je istraživala mortalitet među bolesnicima s PAB, 56% smrti bilo je KV uzroka, od čega je iznenadna srčana smrt bila najčešći uzrok (20%) (148). Prospektivna studija koja je uključila bolesnike s teškim oblikom simptomatske PAB pokazala je da su ti bolesnici tijekom vremena praćenja od 10 godina imali 15 puta veći rizik za mortalitet od KV bolesti (170). Na temelju ranijih publikacija i naših rezultata možemo zaključiti da bolesnici s PAB često imaju pridruženu koronarnu bolest koja je povezana s većim rizikom za smrtni ishod.

Prevalencija anemije u bolesnika s PAB raste s dobi i stupnjem težine PAB (120). Među bolesnicima s CLI prevalencija iznosi oko 30%, a među starijima od 75 godina s CLI, prevalencija seže do 62% (121). U bolesnika s intermitentnim klaudikacijama i šećernom bolešću anemija je češća u odnosu na bolesnike koji nemaju šećernu bolest (123). Prevalencija anemije veća je i u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom gdje predstavlja važan faktor rizika za neželjene ishode, uključujući i smrt. Anemija je povezana i s razvojem i progresijom hipertrofije lijeve klijetke koja je dobro poznati faktor rizika za smrt (119). Prospektivne studije pokazale su da je anemija nezavisni faktor rizika za kratkoročni i dugoročni mortalitet među bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom (119). U multicentričnoj, prospektivnoj studiji COPART anemija je bila nezavisni pretkazatelj smrti i amputacije među bolesnicima s PAB (182). Bolesnici s PAB imali su dvostruko veći rizik za smrtni ishod u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali anemiju (121). U toj studiji, anemija nije bila značajan

faktor rizika za IM ili amputaciju ekstremiteta (121). Slijedom gore navedenih studija su i naši rezultati, koji su pokazali da su bolesnici s anemijom imali jedan i pol puta veći rizik za smrt u odnosu na bolesnike bez anemije. U našem istraživanju anemija nije bila nezavisan pretkazatelj za MACE, ali je bila nezavisan faktor rizika za ukupni mortalitet.

Poznato je da je CRP faktor rizika za razvoj KV bolesti, uključujući i PAB (25). Prognozička uloga CRP kao nezavisnog pretkazatelja ukupnog mortaliteta, prema dosadašnjim studijama, je dvojbeno (157,171). U studiji koja je uključila 397 bolesnika s PAB, ukupni mortalitet iznosio je 11% tijekom vremena praćenja od dvije godine, a 65% tijekom prosječnog vremena praćenja od 6,6 godina (184). Bolesnici s povišenim CRP-om imali su 1,6 puta veći rizik smrti tijekom kraćeg vremena praćenja. Međutim, tijekom duljeg vremena praćenja CRP je izgubio svoju prognozičku ulogu, a drugi faktori rizika, poput dobi, koronarne bolesti, CVB i hipertenzije, pokazali su se važnijima (184). Studija NHANES pokazala je da tijekom vremena praćenja do osam godina, CRP nije bio povezan s mortalitetom (173). U navedenoj studiji, upalni biomarker NLR pokazao se kao značajan pretkazatelj ukupnog mortaliteta (173). Prema rezultatima našeg istraživanja CRP je bio nezavisni prognozički faktor ukupnog mortaliteta u bolesnika sa simptomatskom PAB tijekom vremena praćenja od gotovo četiri i pol godine. Bolesnici s CRP-om većim od 11,5 mg/L imali su jedan i pol puta veći rizik za smrtni ishod u usporedbi s bolesnicima s nižim vrijednostima CRP-a. U skladu s našim rezultatima su i podaci studije koja je istraživala bolesnike s PAB koji su bili podvrgnuti endovaskularnom liječenju. Tijekom vremena praćenja od 3,6 godina, bolesnici s CRP \geq 1,5 mg/L imali su 2,8 puta veći rizik ukupnog mortaliteta u usporedbi s bolesnicima koji su imali CRP $<$ 1,5 mg/L (185). Nedavno publicirana meta-analiza istraživala je povezanost biomarkera u plazmi s KV ishodima u bolesnika s PAB. Uključeno je bilo 47 studija s više 20.000 bolesnika s PAB koji su bili praćeni najmanje godinu. Rezultati su pokazali da su bolesnici s većim CRP-om imali tri i pol puta veći rizik za smrtni ishod u odnosu na bolesnike s nižim CRP-om (158).

Prognozički biomarker NLR u našem istraživanju pokazao se značajnim za ukupni mortalitet u univarijatnoj analizi, ali ne i u multivarijatnoj analizi. Randomizirane studije koje su istraživale prognozičku ulogu NLR za neželjene KV događaje i ukupni mortalitet provedene su na zdravoj populaciji, bolesnicima s preboljelim IM ili bolesnicima s prethodno preboljelim KV događajima te su pokazale da je NLR bio nezavisni pretkazatelj za MACE kao za ukupni mortalitet (115). Prognozička uloga NLR za ukupni mortalitet u bolesnika s PAB nedovoljno je istražena. Prema podacima iz registra NHANES, NLR je bio povezan s ukupnim mortalitetom i KV mortalitetom (173). Dvije studije koje su istraživale NLR i mortalitet u bolesnika s PAB pokazale su da je NLR bio nezavisno povezan s mortalitetom tijekom vremena praćenja do dvije godine, a jedna studija, koja je imala dulje vrijeme praćenja, također je pokazala da je NLR bio povezan s ukupnim mortalitetom (186-188). Međutim, niti jedna od tih studija nije u analizu uključila druge upalne biomarkere, poput CRP-a.

Unatoč tome što je nekoliko studija pokazalo povezanost NLR i ukupnog mortaliteta, ta povezanost je slabija u odnosu na povezanost mortaliteta i CRP-a (158).

7. Zaključak

Navedenim istraživanjem dobili smo dodatna saznanja o bolesnicima sa simptomatskom PAB. Istražili smo faktore rizika, učestalost KB, povezanost KB i upale. Također smo analizirali prognostičke markere u PAB. Bolesnici sa simptomatskom PAB imali su, od tradicionalnih faktora rizika, najčešće hipertenziju i dislipidemiju. Karotidna bolest bila je češće prisutna u odnosu na koronarnu bolest, a PVB zabilježena je u 58% bolesnika. Kritična ishemijska ekstremiteta bila je zastupljena u 40% bolesnika.

Među bolesnicima s KB, tri četvrtine ih je imalo asimptomatsku bolest. Najveći broj bolesnika, simptomatskih i asimptomatskih, imalo je umjerenu karotidnu stenozu (50 - 69%), a petina ih je imala značajnu stenozu karotidne arterije (70 - 99%). Jednostrana KB bila je zastupljenija od obostrane KB, pri čemu su u obje skupine najčešća vrsta karotidnog plaka bili kalcificirani i mješoviti. Analizirajući faktore rizika, pridružene bolesti i laboratorijske pokazatelje, bolesnici s KB bili su stariji, češće su imali KBB i anemiju te povišene vrijednosti upalnih biomarkera. U logističkoj regresijskoj analizi dob i CRP bili su nezavisno povezani s karotidnom bolešću. Iz navedenoga možemo zaključiti da je sistemska upala povezana s proširenošću aterosklerotske bolesti s posljedično lošijim ishodima.

Tijekom vremena praćenja od 49 mjeseci, 43% bolesnika doživjelo je neželjeni KV događaj. Dob, šećerna bolest, CLI, koronarna bolest i CRP bili su nezavisno povezani s MACE-om. Karotidna bolest bila je značajna za MACE u univarijantnoj analizi, ali ne i u multivarijantnoj analizi. Analizirajući faktore rizika povezane s ukupnim mortalitetom, dob, šećerna bolest, CLI, koronarna bolest, CRP i anemija su bili nezavisni pretkazatelji za smrtni ishod.

Bolesnici sa šećernom bolešću i KB, kao i bolesnici s CLI i KB, su imali su veću stopu MACE-a, ali ne i ukupnog mortaliteta u odnosu na bolesnike bez KB. Za razliku od njih, bolesnici s koronarnom bolešću i KB imali su veću stopu i MACE-a i ukupnog mortaliteta u odnosu na bolesnike bez KB. S druge strane, među bolesnicima s KBB, pridružena KB, nije imala utjecaj na učestalost niti MACE-a niti ukupnog mortaliteta.

Zaključno možemo reći da simptomatska PAB odražava uznapredovali stupanj aterosklerotskog procesa, u kojem bolesnici često imaju pridruženu KB i/ili koronarnu bolest te kao takvi predstavljaju subpopulaciju bolesnika s izrazito visokim rizikom za neželjene KV ishode i ukupni mortalitet što smo i pokazali našim istraživanjem. Nadalje, ateroskleroza je povezana s kroničnom sistemskom upalom s posljedičnim povećanim rizikom za neželjene ishode, uključujući MACE i mortalitet.

8. Sažetak

Uvod: Periferna arterijska bolest (PAB) jedna je od najčešćih manifestacija ateroskleroze. Iako su istraživanja pokazala da karotidna bolest (KB) i PAB dijele zajedničke faktore rizika, prognostičko značenje KB u bolesnika sa simptomatskom PAB, te njihova korelacija s upalnim biomarkerima, nedovoljno je istražena.

Cilj: Primarni cilj istraživanja bio je odrediti učestalost i prognostičko značenje KB u bolesnika sa simptomatskom PAB te povezanost KB s upalnim biomarkerima. Sekundarni ciljevi bili su istražiti prognostičko značenje KB u različitim subpopulacijama bolesnika sa simptomatskom PAB uključujući bolesnike sa šećernom bolešću, koronarnom bolešću, kritičnom ishemijom ekstremiteta (CLI) i kroničnom bubrežnom bolešću (KBB).

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 454 bolesnika sa simptomatskom PAB (Rutherford stadij 2 - 6). Tijekom hospitalizacije zabilježeni osnovni klinički i demografski podaci, podaci o KV faktorima rizika, te laboratorijski podaci. Učinjen je UZV pregled karotidnih arterija. Svi bolesnici praćeni su do pojave prvog velikog neželjenog KV događaja (MACE) koji je uključivao jedan od sljedećih ishoda: nefatalni infarkt miokarda (IM), moždani udar te smrt KV uzroka.

Rezultati: Među bolesnicima sa simptomatskom PAB, od kojih je 40% imalo CLI, najčešći faktori bili su hipertenzija i dislipidemija. Karotidna bolest bila je prisutna u 39% bolesnika, a PVB u 58% bolesnika. Među bolesnicima s KB, tri četvrtine je imalo asimptomatsku bolest. Većina bolesnika s KB imali su umjerenu karotidnu stenozu, a najzastupljenija vrsta karotidnog plaka bili kalcificirani i mješoviti. Bolesnici s KB bili su stariji, češće su imali KBB i anemiju te povišene upalne biomarkere. U logističkoj regresijskoj analizi dob i C-reaktivni protein (CRP) bili su nezavisno povezani s KB. Tijekom vremena praćenja od 49 mjeseci, 43% bolesnika doživjelo je MACE, a 40% smrtni ishod. Dob, šećerna bolest, CLI, koronarna bolest i CRP bili su nezavisno povezani s MACE-om. Karotidna bolest bila je povezana s MACE-om u univarijatnoj analizi, ali ne i u multivarijatnoj analizi. Analizirajući faktore povezane s ukupnim mortalitetom, dob, šećerna bolest, CLI, koronarna bolest, CRP i anemija bili su nezavisni pretkazatelji ukupnog mortaliteta.

Zaključak: Bolesnici sa simptomatskom PAB imaju često prisutnu KB koja je u većine bolesnika asimptomatska. Pridružena KB povezana je s kroničnom sistemskom upalom, a navedeni bolesnici često imaju pridružene komorbiditete poput KBB i anemije. Učestalost MACE-a i ukupnog mortaliteta među bolesnicima sa simptomatskom PAB je značajna te stoga traganje za pridruženom KB predstavlja dodatni alat u stratifikaciji rizika.

9. Summary

Prognostic significance of carotid disease in patients with symptomatic peripheral artery disease, Ksenija Vučur Šimić, 2023

Introduction: Peripheral artery disease (PAD) is one of the most common manifestations of atherosclerosis. Although PAD and carotid disease (CD) share common risk factors, the prognostic impact of CD in patients with PAD, is poorly studied.

Aim: We investigated prevalence and prognostic significance of CD in PAD patients, and its correlation with inflammatory biomarkers.

Methods: Study included 454 consecutive patients who were hospitalized for symptomatic PAD. Patients were followed up for the occurrence of the first major adverse cardiovascular event (MACE), defined as composite endpoint of nonfatal myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death.

Results: Carotid disease had 39% of patients. Age and CRP were independently associated with CD. During follow up of 49 months, 43% of patients experienced MACE, and 40% of patients died. Age, diabetes, critical limb ischemia (CLI), coronary artery disease (CAD), and C-reactive protein (CRP) independently predicted MACE. Carotid disease was associated with MACE in the univariate analysis, but not in the multivariate analysis. Age, diabetes, CLI, CAD, CRP, and anemia independently predicted all-cause mortality.

Conclusion: Patients with PAD have often concomitant CD which is associated with systemic inflammation. The occurrence of MACE and all-cause mortality among patients with PAD is significant, and hence looking for CD, may be useful risk stratification tool.

10. Popis literature

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T i sur. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) 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). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
2. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1862-75.
3. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-381.
4. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR i sur. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1020-e1030.
5. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M i sur. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-579.
6. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B i sur. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6(6):509-19.
7. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A i sur. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2018;37(4):327-334.
8. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):704-11.
9. Stehouwer CD, Clement D, Davidson C, Diehm C, Elte JW, Lambert M i sur. Peripheral arterial disease: a growing problem for the internist. *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):132-8.
10. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. 1990;82(6):1925-31.

11. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO i sur. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88:837-45.
12. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:44-9.
13. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
14. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:921-929.
15. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes - a review. *Diabet Med*. 2010;27:4-14.
16. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR i sur. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-431.
17. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995;38:86-96.
18. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D i sur. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(10):566-73.
19. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-3341.
20. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes - a review. *Diabet Med*. 2010;27:4-14.
21. Vrsalović M, Vučur K. Diabetes and Critical Limb Ischemia: The Deadly Duo in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Acta Clin Croat*. 2016;55(2):240-6.
22. Dawson I, van Bockel JH, Brand R. Late nonfatal and fatal cardiac events after infrainguinal bypass for femoropopliteal occlusive disease during a thirty-one-year period. *J Vasc Surg*. 1993;18:249-60.
23. Tiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6:961-9.

24. Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, Fabijanic D, Milosevic M. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):287-291.
25. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509–1526.
26. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA i sur. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension*. 2014;63:413–419.
27. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):156-170.
28. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H i sur. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865.
29. Golledge J, Ward NC, Watts GF. Lipid management in people with peripheral artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(6):470-476.
30. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285:2481-2485.
31. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S i sur. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864-72.
32. Tang W, Yao L, Roetker NS, Alonso A, Lutsey PL, Steenson CC, Lederle FA i sur. Lifetime risk and risk factors for abdominal aortic aneurysm in a 24-year prospective study: the ARIC study (atherosclerosis risk in communities). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2468–2477.
33. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E i sur. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018;137:338-350.
34. Vu JD, Vu JB, Pio JR, Malik S, Franklin SS, Chen RS i sur. Impact of C-reactive protein on the likelihood of peripheral arterial disease in United States adults with the metabolic syndrome, diabetes mellitus, and preexisting cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):655-8

35. Selvaggio S, Abate A, Brugaletta G, Musso C, Di Guardo M, Di Guardo C i sur. Platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and monocyte to HDL cholesterol ratio as markers of peripheral artery disease in elderly patients. *Int J Mol Med*. 2020;46(3):1210-1216.
36. Adamstein NH, MacFadyen JG, Rose LM, Glynn RJ, Dey AK, Libby P i sur. The neutrophil-lymphocyte ratio and incident atherosclerotic events: analyses from five contemporary randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(9):896-903.
37. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR i sur. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1638-1643.
38. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H i sur. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8(7):e67688.
39. Lee S, Hoberstorfer T, Wadowski PP, Kopp CW, Panzer S, Gremmel T. Platelet-to-lymphocyte and Neutrophil-to-lymphocyte Ratios Predict Target Vessel Restenosis after Infrainguinal Angioplasty with Stent Implantation. *J Clin Med*. 2020;9(6):1729.
40. Yalim Z, Aldemir M, Emren SV. Association of Inflammatory Markers with Multisite Artery Disease in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(2):55-61.
41. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic pressure blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci*. 1950;220:117-26.
42. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C i sur. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
43. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. A meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
44. Nicoloff AD, Taylor LM Jr, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA i sur. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2002;35:38-46.
45. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1818-1832.
46. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS i sur. Associations of ankle-brachial indeks with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical

carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131:115-125.

47. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL i sur. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:e463–e654.

48. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007;26:81-157.

49. Vrsalović M, Vučur K, Car B, Krčmar T, Vrsalović Presečki A. C-reactive protein, renal function, and cardiovascular outcome in patients with symptomatic peripheral artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Croat Med J*. 2015;56:351-6.

50. Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, Amighi J, Schlager O, Wagner O i sur. Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis*. 2004;175:361-7.

51. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D i sur. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51:747-55.

52. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;54(1):227-36.

53. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC i sur. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30:1751–1758.

54. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A. *Neurosonologija*. Zagreb. Školska knjiga, 2009.

55. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta regression analysis. *Stroke*. 2009;40:1105–1113.

56. Razzouk L, Rockman CB, Patel MR, Guo Y, Adelman MA, Riles TS i sur. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: peripheral artery disease and carotid artery stenosis-data from Life Line Screening. *Atherosclerosis*. 2015;241:687–691.
57. Högberg D, Kragsterman B, Björck M, Tjärnström J, Wanhainen A. Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old Swedish men - a population-based screening study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(1):5-10.
58. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH i sur. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014;45(8):2366-71.
59. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke*. 2012;43(7):1818-23.
60. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1993;24(3):355-61.
61. Forte G, De Pascalis V, Favieri F, Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;9(1):34.
62. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
63. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):150-7.
64. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA i sur. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992;19(6):717–720.
65. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK i sur. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1992;23:1752–1760.
66. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS i sur. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44(6):1046-50.
67. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L i sur. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-2561.

68. Scholtes VP, Peeters W, van Lammeren GW, Howard DP, de Vries JP, de Borst GJ i sur. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):418-23.
69. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA i sur. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):298-304.
70. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M i sur. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2215-2224.
71. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;218:50-58.
72. Rupprecht S, Finn S, Hoyer D, Guenther A, Witte OW, Schultze T i sur. Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and Autonomic Dysfunction. *Transl Stroke Res*. 2020;11(1):50-59.
73. Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA i sur. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2002;33(12):2750-5.
74. Perl ML, Finkelstein A, Revivo M, Berliner S, Herz I, Rabinovich I i sur. Variance in Biomarker Usefulness as Indicators for Carotid and Coronary Atherosclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(2):80-4.
75. Massiot N, Lareyre F, Voury-Pons A, Pelletier Y, Chikande J, Carboni J i sur. High Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio are Associated with Symptomatic Internal Carotid Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(1):76-83.
76. Köklü E, Yüksel İÖ, Arslan Ş, Bayar N, Çağırıcı G, Gencer ES i sur. Is Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Stroke in Patients with Intermediate Carotid Artery Stenosis? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(3):578-84.
77. Deşer SB, Yucel SM, Demirag MK, Guclu MM, Kolbakir F, Keceligil HT. The association between platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, and carotid artery stenosis and stroke following carotid endarterectomy. *Vascular*. 2019;27(6):604-611.

78. Varım C, Varım P, Acar BA, Vatan MB, Uyanık MS, Kaya T i sur. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of carotid artery stenosis in patients undergoing carotid angiography. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(2):86-90.
79. İdil Soylu A, Arıkan Cortcu S, Uzunkaya F, Atalay YO, Bekçi T, Güngör L i sur. The correlation of the platelet-to-lymphocyte ratio with the severity of stenosis and stroke in patients with carotid arterial disease. *Vascular.* 2017;25(3):299-306.
80. Demarin V. The burden of stroke: a growing health care and economy problem. *Acta Clin Croat.* 2004;43:9-141.
81. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg.* 1985;120(9):1010-2.
82. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988;29(6):676-81.
83. de Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V, Descamp-Le Chevoir J i sur. Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(5):273-7.
84. Brevetti G, Sirico G, Lanero S, De Maio JI, Laurenzano E, Giugliano G. The prevalence of hypoechoic carotid plaques is greater in peripheral than in coronary artery disease and is related to the neutrophil count. *J Vasc Surg.* 2008;47(3):523-9.
85. Hayward JK, Davies AH, Lamont PM. Carotid plaque morphology: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9(4):368-74.
86. World health organisation. *Cerebrovascular disorders (offset publications).* Geneva, 1978.
87. Brkljačić B. Dopler karotidnih i vertebralnih arterija i transkranijski dopler. *Zagreb, Medicinska naklada* 2010;161-208.
88. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379-87.
89. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995;273(18):1421-8.
90. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):295-8.

91. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):193-202.
92. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T i sur. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(3):275-84.
93. Sirimarco G, Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ, Alberts M, Goto S i sur. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke.* 2013;44(2):373-9.
94. Kwon H, Kim HK, Kwon SU, Lee SW, Kim MJ, Park JW i sur. The risk of major adverse cardiovascular events in subjects with asymptomatic mild carotid artery stenosis. *Sci Rep.* 2018;8(1):4700.
95. Noh M, Kwon H, Jung CH, Kwon SU, Kim MS, Lee WJ i sur. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):74.
96. Steinvil A, Sadeh B, Bornstein NM, Havakuk O, Greenberg S, Arbel Y i sur. Impact of carotid atherosclerosis on the risk of adverse cardiac events in patients with and without coronary disease. *Stroke.* 2014;45(8):2311-7.
97. Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P i sur. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke.* 2007;38(11):2887-94.
98. Simons PC, Algra A, Eikelboom BC, Grobbee DE, van der Graaf Y. Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: the SMART study. SMART study group. *J Vasc Surg.* 1999;30(3):519-25.
99. Bez LG, Navarro TP. Study of carotid disease in patients with peripheral artery disease. *Rev Col Bras Cir.* 2014;41(5):311-8.
100. Marek J, Mills JL, Harvich J, Cui H, Fujitani RM. Utility of routine carotid duplex screening in patients who have claudication. *J Vasc Surg.* 1996;24(4):572-7.
101. Razzouk L, Rockman CB, Patel MR, Guo Y, Adelman MA, Riles TS i sur. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis-Data from Life Line Screening. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):687-91.

102. Jahromi AS, Clase CM, Maggisano R, Bailey R, Safar HA, Cinà CS. Progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009;50(2):292-8.
103. Poredos P, Blinc A, Novo S, Antignani PL. How to manage patients with polyvascular atherosclerotic disease. Position paper of the International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2021;40(1):29-41.
104. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
105. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, Hoeks SE, Flu WJ, van Kuijk JP i sur. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):435-40.
106. Veeranna V, Froehlich J, Eagle KA. Treatment approach to pateinets with combined peripheral and coronary disease. *Vasc Dis Manag* 2010;7:e135–41. 21.
107. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rollé F, Cornu E i sur. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:815–20.
108. Li MF, Zhao CC, Li TT, Tu YF, Lu JX, Zhang R i sur. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:43.
109. Van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R i sur. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J.* 2010;31(8):992-9.
110. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–470.
111. Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;84(3):622-3.
112. Singh TP, Morris DR, Smith S, Moxon JV, Golledge J. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Major Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(2):220-233.

113. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL i sur. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.
114. Nicoloff AD, Taylor LM Jr, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA i sur. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2002;35(1):38-46.
115. Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, Rockhold FW, Baumgartner I, Berger JS i sur. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e185239.
116. Cho I, Chang H, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM i sur. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation*. 2012;126:304–313.
117. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1084-9.
118. Cofer LB, Soomro QH, Xia Y, Luttrell-Williams E, Myndzar K, Charytan DM i sur. Platelet Activity and Cardiovascular Risk in CKD and Peripheral Artery Disease. *Kidney Int Rep*. 2022;7(10):2242-2250.
119. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109:506-10.
120. Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GM, Vidakovic R, Winkel TA, Schouten O i sur. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome inpatients scheduled for elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008;101:1196-200
121. Perez P, Esteban C, Caballero PE, Mu-oz-Torrero JF, Soria MT, Aguilar E i sur. Anemia and Outcome in Outpatients With Peripheral Artery Disease. *Angiology*. 2016;67(5):484-9.
122. Vega de Céniga M, Bravo E, Izagirre M, Casco C, Estallo L, Esteban M i sur. Anemia, iron and vitamin deficits in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:828-30.
123. Tomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003;26:1164-9.

124. Vrsalović M, Presečki AV. Atrial fibrillation and risk of cardiovascular events and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Cardiol.* 2017;40(12):1231-1235.
125. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation.* 2011;124(1):17-23.
126. Cinà CS, Safar HA, Maggiano R, Bailey R, Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2002;36:75-82.
127. Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke* 1981;12:750-8
128. House AK, Bell R, House J, Mastaglia F, Kumar A, D'Antuono M. Asymptomatic carotid artery stenosis associated with peripheral vascular disease: a prospective study. *Cardiovasc Surg.* 1999;7(1):44-9.
129. Jung HJ, Lee SS, Kim HY, Park BS, Kim DI, Nam KJ i sur. Association between carotid artery stenosis and peripheral artery disease: Evaluation by screening carotid ultrasonography (cross-sectional study). *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14163.
130. Pan Z, Wang R, Li L, Zhang H. Correlation between significant asymptomatic carotid artery stenosis and severity of peripheral arterial occlusive disease in the lower limb: a retrospective study on 200 patients. *BMC Neurol.* 2019;19(1):259.
131. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):262-71.
132. Haley W, Shawl F, Charles Sternbergh W 3rd, Turan TN, Barrett K, Voeks J i sur. Non-Adherence to Antihypertensive Guidelines in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105918.
133. Paraskevas KI, Veith FJ, Eckstein HH, Ricco JB, Mikhailidis DP. Cholesterol, carotid artery disease and stroke: what the vascular specialist needs to know. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1265.
134. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke.* 2010;41(1):e11-7.

135. Katsiki N, Mikhailidis DP. Diabetes and carotid artery disease: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1280.
136. Zhang M, Wen X, Zhou C. Carotid intima-media thickness and plaques in internal carotid artery as surrogate markers of lower limb arterial lesions in Chinese patients with diabetic foot. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52:e8432.
137. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL i sur. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1158-65.
138. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M i sur. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke.* 2009;40(8):2674-9.
139. Martinez E, Martorell J, Riambau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2020;71(1):329-341.
140. Teperman J, Carruthers D, Guo Y, Barnett MP, Harris AA, Sedlis SP i sur. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and severity of lower extremity peripheral artery disease. *Int J Cardiol.* 2017;228:201-204.
141. Saenz-Pipaon G, Martinez-Aguilar E, Orbe J, González Miqueo A, Fernandez-Alonso L, Paramo JA i sur. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3601.
142. Horne BD, Anderson JL, John JM. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638–1643.
143. Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(7):871-5.
144. Yüksel İÖ, Köklü E, Arslan Ş, Çağırıcı G, Göksu EÖ, Koç P i sur. Association of Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Plaque Morphology in Patients with Asymptomatic Intermediate Carotid Artery Stenosis. *Korean Circ J.* 2016;46(5):699-705.
145. Wendorff C, Wendorff H, Pelisek J, Tsantilas P, Zimmermann A, Zerneck A i sur. Carotid Plaque Morphology Is Significantly Associated With Sex, Age, and History of Neurological Symptoms. *Stroke.* 2015;46(11):3213-9.

146. Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, Ackerstaff RG, Seldenrijk KA, Met R i sur. Atherosclerotic plaque composition and occurrence of restenosis after carotid endarterectomy. *JAMA*. 2008;299(5):547-54.
147. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R i sur. Inflammation and Carotid Artery--Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation*. 2005;111(17):2203-9.
148. Low Wang CC, Blomster JJ, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR i sur. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3274-3284.
149. Lapébie FX, Bongard V, Lacroix P, Abovans V, Constans J, Boulon C i sur. A. Mortality, Cardiovascular and Limb Events in Patients With Symptomatic Lower Extremity Artery Disease and Diabetes. *Angiology*. 2022;73(6):528-538.
150. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, ADVANCE Collaborative Group. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:129.
151. Golledge J, Drovandi A, Rowbotham S, Velu R, Quigley F, Jenkins J. Control of modifiable risk factors and major adverse cardiovascular events in people with peripheral artery disease and diabetes. *World J Diabetes*. 2021;12(6):883-892.
152. Szczeklik W, Krzanowski M, Maga P, Partyka Ł, Kościelniak J, Kaczmarczyk P i sur. Myocardial injury after endovascular revascularization in critical limb ischemia predicts 1-year mortality: a prospective observational cohort study. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):319-328.
153. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F i sur. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932-8.
154. Kim M, Yang YS, Ko YG, Choi M. Major Adverse Events in Patients with Peripheral Artery Disease after Endovascular Revascularization: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(9):2547.
155. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med*. 2013;18(4):176-84.
156. Schlager O, Amighi J, haumer M, sabeti s, Dick P, Mlekusch W i sur. In ammation and adverse cardiovascular outcome in patients with renal artery stenosis and peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;205:314-8.

157. Brevetti G, Schiano V, laurenzano E, Giugliano G, Petretta M, scopacasa F i sur. Myeloperoxidase, but not C-reactive protein, predicts cardiovascular risk in peripheral arterial disease. *Eur heart J*. 2008;29:224-30.
158. Kremers B, Wübbeke L, Mees B, Ten Cate H, Spronk H, Ten Cate-Hoek A. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):2018-2032.
159. Valentine RJ, Verstraete R, Clagett GP, Cohen JC. Premature cardiovascular disease is common in relatives of patients with premature peripheral atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1343-8.
160. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med*. 2013;18(4):176-84.
161. Olesen KKW, Gyldenkerne C, Thim T, Thomsen RW, Maeng M. Peripheral artery disease, lower limb revascularization, and amputation in diabetes patients with and without coronary artery disease: a cohort study from the Western Denmark Heart Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001803.
162. Andersen P, Kragholm K, Torp-Pedersen C, Jensen SE, Attar R. The impact of peripheral artery disease on major adverse cardiovascular events following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021;343:131-137.
163. Vrsalovic M, Vrsalovic Presecki A, Aboyans V. Cardiac troponins predict mortality and cardiovascular outcomes in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis of adjusted observational studies. *Clin Cardiol*. 2022;45(2):198-204.
164. Qamar A, Morrow DA, Creager MA, Scirica BM, Olin JW, Beckman JA i sur. Effect of vorapaxar on cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral artery disease with and without coronary artery disease: Analysis from the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Vasc Med*. 2020;25(2):124-132.
165. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J i sur. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719-2728.
166. Park HW, Kim WH, Kim KH, Yang DJ, Kim JH, Song IG i sur. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;166(3):658-63.

167. Virtanen J, Varpela M, Biancari F, Jalkanen J, Hakovirta H. Association between anatomical distribution of symptomatic peripheral artery disease and cerebrovascular disease. *Vascular*. 2020;28(3):295-300.
168. van Mil ACCM, Pouwels S, Wilbrink J, Warlé MC, Thijssen DHJ. Carotid Artery Reactivity Predicts Events in Peripheral Arterial Disease Patients. *Ann Surg*. 2019;269(4):767-773.
169. Peace A, Van Mil A, Jones H, Thijssen DHJ. Similarities and Differences Between Carotid Artery and Coronary Artery Function. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(4):254-263.
170. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ i sur. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-6.
171. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg*. 2014;59(5):1291-9.
172. Agnelli G, Belch JFF, Baumgartner I, Giovas P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2020;293:94-100.
173. Amrock SM, Weitzman M. Multiple biomarkers for mortality prediction in peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2016;21(2):105-12.
174. Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'fallon WM, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2843-9.
175. Golledge J, Quigley F, Velu R, Walker PJ, Moxon JV. Association of impaired fasting glucose, diabetes and their management with the presentation and outcome of peripheral artery disease: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:147.
176. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg*. 2009;50(1):54-60.
177. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30.
178. Gaisset R, Lin F, Borry O, Quemeneur C, Lazareth I, Emmerich J i sur. Incident cardiovascular events and early mortality in patients with revascularized critical limb ischemia. *J Med Vasc*. 2022;47(1):19-26.

179. Roijers JJP, Rakké BYS, Hopmans NCJ, Buimer TMG, Ho GGH, de Groot HHGW i sur. Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2020;66:486-492.
180. Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:187-208.
181. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-3245.
182. Desormais I, Aboyans V, Bura A, Constans J, Cambou JP, Messas E i sur. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Aug;48(2):202-7.
183. Criqui MH, Ho LA, Denenberg JO, Ridker PM, Wassel CL, McDermott MM. Biomarkers in peripheral arterial disease patients and near- and longer-term mortality. *J Vasc Surg.* 2010;52(1):85-90.
184. Fukase T, Dohi T, Kato Y, Chikata Y, Takahashi N, Endo H i sur. Long-term impact of high-sensitivity C-reactive protein in patients with intermittent claudication due to peripheral artery disease following endovascular treatment. *Heart Vessels.* 2021;36(11):1670-1678.
185. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O i sur. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol.* 2014;64(5):371-6.
186. Chan C, Puckridge P, Ullah S, Delaney C, Spark JJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):661-8.
187. Pourafkari L, Choi C, Garajehdaghi R, Tajlil A, Dosluoglu HH, Nader ND. Neutrophil-lymphocyte ratio is a marker of survival and cardiac complications rather than patency following revascularization of lower extremities. *Vasc Med.* 2018;23(5):437-444.

11. Biografija

Ksenija Vučur Šimić rođena je 24. srpnja 1987. godine u Slavonskom Brodu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala je 2006. godine, a tijekom studija započela je rad na Registru pod nazivom „Prognostičko značenje biomarkera u bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću“ bolešću pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Mislava Vrsalovića. Nakon diplomiranja 2012. godine na istoimenom fakultetu i jednogodišnjeg staža, radila je dvije godine u Zavodu za hitnu medicine Brodsko - posavske županije i Zavodu za hitnu medicine Zagrebačke županije. Specijalističko usavršavanje iz nefrologije započela je 2016. godine, a specijalistički ispit iz nefrologije položila 2021. godine te je zaposlena na Klinici za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur. Primarno područje rada joj je kronična bubrežna bolest i transplantacija bubrega.

Sudjeluje u nastavi na Medicinskom fakultetu u sklopu nastavnih jedinica “Temelji liječničkog umijeća”.

Članica je Društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) te Upravnog odbora Sekcije mladih nefrologa. Članica je Povjerenstva za mlade liječnike Hrvatske liječničke komore i uredničkog odbora Liječničkih novina u kojima uređuje rubriku “Mladi liječnici”. Prisustvovala je i aktivno sudjelovala na međunarodnim i domaćim kongresima, edukacijama i radionicama u organizaciji HDNDT-a.

Ksenija Vučur Šimić napisala je nekoliko znanstvenih članaka objavljenih u indeksiranim časopisima.