

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Radislav R. Aščerić

**POUZDANOST PEDO-BRAHIJALNIH
INDEKSA U DETEKCIJI KLINIČKI
ZNAČAJNE PERIFERNE ARTERIJSKE
OKLUZIVNE BOLESTI DONJIH
EKSTREMITETA KOD BUBREŽNIH
BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2020.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL SCHOOL

Dr Radislav R. Aščerić

**RELIABILITY OF ANKLE-BRACHIAL
INDEX IN THE DETECTION OF
CLINICALLY SIGNIFICANT PERIPHERAL
ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE OF
LOWER EXTREMITIES IN KIDNEY
PATIENTS ON HEMODIALYSIS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2020.

Mentor :

Prof. dr Nenad Ilijevski, specijalista opšte hirurgije, subspecijalista vaskularne hirurgije,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

Članovi komisije:

1. Prof. dr Dragoslav Nenezić, specijalista opšte hirurgije, subspecijalista vaskularne hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
2. Prof. dr Nada Dimković, specijalista interne medicine, subspecijalista nefrolog u penziji, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,
3. Prof. dr Vladan Popović, specijalista opšte hirurgije, subspecijalista vaskularne hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu,

Zahvaljujem se mojim učiteljima hirurgije.

Posebnu zahvalnost dugujem mentoru prof. dr Nenadu Ilijevskom na ideji i svestranoj pomoći u realizaciji ovog rada.

Veliku zahvalnost dugujem pokojnom prof. dr Goranu Trajkoviću koji mi je pokazao tajne objavljivanja naučnog rada, bez čije nesebične i nemerljive pomoći ovaj rad ne bi bio završen.

Zahvaljujem se mojim roditeljima i mojoj porodici na velikoj podršci i strpljenju za mene tokom izrade ovog rada.

Ovaj rad posvećujem mojoj deci Urošu, Anđeli i Rastku koji su moja inspiracija.

Rezime

Pouzdanost pedo-brahijalnih indeksa u detekciji klinički značajne periferne arterijske okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi

Uvod: Periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB) je učestala kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne bolesti na hemodijalizi, ali je često nedovoljno dijagnostikovana. Faktori rizika za PAOB (starost, dijabetes mellitus, pušenje, hiperlipidemija i hipertenzija) su dobro poznati u opštoj populaciji, ali su nešto različiti kod pacijenata na hemodijalizi. Primarni i osnovni test za dijagnostikovanje PAOB su pedo-brahijalni indeksi (PBI) sa vrednošću < 0.9 koja važi za opštu populaciju sa visokom senzitivnošću i specifičnošću testa. Zbog izraženih kalcifikacija i krutosti krvnih sudova kod pacijenata na hemodijalizi, rezultati PBI često su lažno povišeni a senzitivnost testa je značajno niža. Zbog toga smo ispitivali prevalencu PAOB, faktore rizika kao i pouzdanost PBI u dijagnostikovanju PAOB kod pacijenata na hemodijalizi u poređenju sa CT angiografijom kao zlatnim standardom.

Metode: Radili smo studiju preseka kako bi ispitali prevalencu PAOB, faktore rizika i kliničke karakteristike među 156 pacijenata na hemodijalizi. Analizirali smo komorbiditet i laboratorijske parametre. Nakon kliničkog pregleda sa palpacijom pulseva i auskultacijom femoralnog šuma, mereni su PBI kod svih pacijenata. PAOB je dijagnostikovana na osnovu kliničkih nalaza, vrednosti PBI < 0.9 i simptoma PAOB. Izračunavali smo PBI na tri načina kao PBI min, PBI max i PBI prosek i određivali senzitivnost, specifičnost i ukupnu tačnost testa u odnosu na CT angiografski nalaz kao zlatni standard. Od statističkih analiza koristili smo deskriptivne statističke metode, Studentov t-test, Mann-Vhitney U test, Pearsonov hi-kvadrat test, Fisher-ov test i multivarijantni logistički regresioni model.

Rezultati: PAOB je bila prisutna kod 55 od 156 (35.3%) pacijenata. Pacijenti sa PAOB bili su značajno stariji (67 ± 11 naspram 63 ± 11 godina, $p = 0.014$) u odnosu na pacijente bez PAOB, imali su češće dijabetes mellitus 38.2% ($p = 0.022$) i anemiju 98% ($p = 0.042$). Pacijenti sa PAOB su imali značajno niže vrednosti albumina ($p = 0.005$),

ukupnog holesterola ($p = 0.024$), gvožđa ($p = 0.004$), Kt/V ($p = 0.04$), viši nivo glukoze ($p = 0.002$) i veće vrednosti C-reaktivnog proteina ($p = 0.0004$) u poređenju sa pacijentima bez PAOB. Pacijenti sa Hickman vaskularnim pristupom za hemodijalizu imali su značajno češće PAOB u odnosu na pacijente sa AV fistulom ($p < 0.005$). Intermitentne klaudikacije (Fontaine IIb) su registrovane kod 19 (34.5%) bolesnika sa i 2 (2.0%) bolesnika bez PAOB, ($p < 0.001$). Femoralni šum je registrovan kod 37 (69.8%) bolesnika sa PAOB i kod 31 (30.8%) bolesnika bez PAOB, ($p < 0.001$). Istovremeno, pulsacije na ADP (arteriji dorsalis pedis) i ATP (arteriji tibialis posterior) su bile odsutne kod 37 (67.3%) i 41 (74.5%) pacijenata sa PAOB u poređenju sa 9 (8.9%) i 9 (8.9%) kod pacijenata bez PAOB, ($p < 0.001$). Prosečne vrednosti PBI min indeksa bile su značajno niže kod pacijenata sa PAOB (0.86 ± 0.18) u odnosu na pacijente bez PAOB (1.10 ± 0.16), ($p < 0.001$). Svi klinički nalazi i vrednosti PBI bili su značajno lošiji kod pacijenata sa PAOB u poređenju sa pacijentima bez PAOB, ($p < 0.001$). PBI min su imali najbolju senzitivnost (63.9%) i sveukupnu tačnost (77%) od tri metode računanja PBI u detekciji PAOB u poređenju sa CT angiografijom. Multivarijantnom regresionom analizom je pokazano da su nezavisni prediktori za PAOB kod naših pacijenata na hemodijalizi bili: CRP (odds ratio [OR], 1.03; 95% confidence interval [CI], (1.00–1.06); $p = 0.030$), Hickmanov kateter (OR 4.66; 95% CI, (1.03–21.0); $p = 0.045$) i prisustvo PAOB simptoma po Fontaine-ovoj skali (OR, 5.20; 95% CI, (2.60–10.4); $p < 0.001$).

Zaključak: PAOB je veoma rasprostranjena kod naših bolesnika na hemodijalizi. Prisustvo simptoma PAOB po Fontaine-ovoj skali, viši nivoi CRP-a i Hickmanov vaskularni pristup su nezavisni prediktori za PAOB kod pacijenata na hemodijalizi. Samo PBI < 0.9 imaju nisku senzitivnost i nisu dovoljni za detekciju PAOB kod pacijenata na hemodijalizi. PBI < 0.9 u korelaciji sa kliničkim nalazima i klaudikacijama, preciznije ukazuju na klinički značajnu PAOB. PBI min imaju najbolju senzitivnost i ukupnu tačnost od tri metode PBI u detekciji PAOB u poređenju sa CT angiografskim nalazima. Podizanjem granične vrednosti PBI na < 1.0 , postiže se senzitivnost testa za detekciju PAOB kao u opštoj populaciji.

Ključne reči: Periferna arterijska okluzivna bolest, Podo-brahijalni indeksi, Hemodijaliza, C-reaktivni protein, Hickman vaskularni pristup.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj:

Reliability of ankle-brachial index in the detection of clinically significant peripheral arterial occlusive disease of lower extremities in kidney patients on hemodialysis

Background: Peripheral arterial disease (PAD) is common in end-stage renal disease patients on hemodialysis, but is frequently under-diagnosed. The risk factors for PAD (age, diabetes mellitus, smoking, hyperlipidemia, and hypertension) are well known in the general population but are somewhat different in patients on hemodialysis. The primary diagnostic test for the diagnosis of PAD is ankle-brachial index (ABI) with a value < 0.9 valid in the general population with high sensitivity and specificity of the test. Due to the pronounced calcifications and stiffness of the blood vessels in patients on hemodialysis, ABI results were often falsely elevated and the sensitivity of the test was significantly lower. Therefore, we examined the prevalence of PAD and risk factors in patients on hemodialysis, and the reliability of ABI in the diagnosis of PAD compared to CT angiography as a golden standard.

Methods: We performed a cross-sectional study to examine the prevalence of PAD, risk factors and clinical characteristics among 156 patients on hemodialysis. We analyzed comorbidity and laboratory parameters. Following clinical examination with pulse palpation and femoral bruit auscultation, the ABI was measured in all patients. PAD was diagnosed based on clinical findings, ABI values < 0.9 , and PAD symptoms. We calculated ABI in three ways as ABI low, ABI high, and ABI mean, and determined sensitivity, specificity and overall test accuracy compared to CT angiography as the golden standard. Of statistical analysis we used descriptive statistics, Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, and multivariate logistic regression model.

Results: PAD was present in 55/156 (35.3%) patients. The PAD patients were significantly older (67 ± 11 vs. 63 ± 11 years, $p = 0.014$) than the non-PAD group, and had more frequently diabetes mellitus 38.2% ($p = 0.022$), and anemia 98% ($p = 0.042$). PAD patients had significantly lower serum albumin levels ($p = 0.005$), total cholesterol ($p = 0.024$), iron ($p = 0.004$), Kt/V ($p = 0.04$), higher glucose levels ($p = 0.002$), and higher C-reactive protein ($p = 0.0004$), than non-PAD patients. Patients with Hickman

vascular access for hemodialysis more frequently had PAD compared to patients with AV fistula ($p < 0.005$). Intermittent claudication (Fontaine IIb) was registered in 19 (34.5%) patients with and in 2 (2.0%) patients without PAD, ($p < 0.001$). Femoral bruit was registered in 37 (69.8%) patients with PAD and in 31 (30.8%) patients without PAD, ($p < 0.001$). At the same time pulsation on DPA and TPA was absent in 37 (67.3%), and 41 (74.5%) in patients with PAD compared to 9 (8.9%) and 9 (8.9%) in patients without PAD, ($p < 0.001$). The average ABI low was significantly lower in patients with PAD (0.86 ± 0.18) compared to patients without PAD (1.10 ± 0.16), ($p < 0.001$). Compared to the patients without PAD, all clinical findings and ABI values were significantly worse in patients with PAD. ABI low had the best sensitivity (63.9%) and overall accuracy (77%) of the three methods of computing ABI in the detection of PAD compared to CT angiography. Multivariate analysis indicated that the independent factors for PAD in patients on hemodialysis were: CRP (odds ratio [OR], 1.03; 95% confidence interval [CI] (1.00–1.06); $p = 0.030$), Hickman vascular access (OR 4.66; 95% CI (1.03–21.0); $p = 0.045$) and the presence of PAD symptoms by Fontaine scale (OR, 5.20; 95% CI (2.60–10.4); $p < 0.001$).

Conclusion: PAD was highly prevalent in our patients on hemodialysis. The presence of PAD symptoms by Fontaine scale, higher CRP levels, and Hickman vascular access are independent predictors for PAD in patients on hemodialysis. Alone ABI < 0.9 have low sensitivity, and is not enough to detect PAD in patients on hemodialysis. ABI < 0.9 in correlation with clinical findings and claudications, more precisely indicate clinically significant PAD. ABI low had the best sensitivity and overall accuracy of the three methods of computing ABI in the detection of PAD compared to CT angiography. And if the limit value is raised to < 1.0 , high sensitivity for PAD detection is achieved as in the general population.

Keywords: Peripheral arterial disease, Ankle-brachial index, Hemodialysis, C-reactive protein, Hickman vascular access.

Scientific area: Medicine

Special topics: Reconstructive Surgery

UDK number:

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Etiologija i patogneza	3
1.2. Epidemiologija	7
1.3. Faktori rizika	11
1.4. Dijagnostika PAOB	16
1.4.1. Neinvazivne dijagnostičke metode.....	16
1.4.2. Invazivne dijagnostičke metode	21
1.5. Lečenje PAOB.....	23
1.5.1. Konzervativno lečenje	23
1.5.2. Hirurško lečenje.....	25
2. CILJ RADA.....	29
3. METODOLOGIJA	30
3.1. Materijal i metode.....	30
3.2. Statistička analiza	34
4. REZULTATI	35
4.1. Sociodemografske karakteristike studijske populacije.....	35
4.2. Faktori rizika i kliničke karakteristike.....	38
4.3. Biohemijske karakteristike	45
4.4. Simptomi PAOB i rezultati kliničkih nalaza	49
4.5. Vrednosti pedo-brahijalnih indeksa.....	56
4.6. Rezultati korelacije i regresije	63
4.7. ROC analize, senzitivnost i specifičnost PBI za PAOB u odnosu na klinički pregled	66
4.8. Dijagnostikovanje PAOB na osnovu CT nalaza i PBI.....	70
4.9. Dijagnostička tačnost tri metode PBI u odnosu na CT nalaz, ROC krive.....	72
5. DISKUSIJA	84
6. ZAKLJUČCI	106
7. LITERATURA	109

1. UVOD

Periferna arterijska okluzivna bolest (PAOB) donjih ekstremiteta predstavlja delimičnu ili kompletnu opstrukciju jedne ili više perifernih arterija, počevši od distalne aorte preko ilijačnih, femoralnih, poplitealnih do potkolenih arterija (1–6). Najčešće korišćeni sinonimi u upotrebi za PAOB su periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta i periferna vaskularna bolest (7).

PAOB je najčešće uzrokovana aterosklerozom (2,6,8–10), a posle koronarne arterijske bolesti i moždanog udara predstavlja treći vodeći uzrok aterosklerotskih oboljenja (11). Bolest je često nedovoljno dijagnostikovana i neadekvatno lečena, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (5,12–15).

Po anatomske lokalizaciji PAOB se deli na tri tipa: **1. Aortoilijačni** – proksimalni, **2. Femoropoplitealni** i **3. Infrapoplitealni** tj. potkoljeni, odnosno distalni tip bolesti (16–18). Najčešća lokalizacija PAOB donjih ekstremiteta je na arteriji femoralis superficialis (19,20). Najupečatljiviji klinički simptom PAOB predstavljaju **intermitentne klaudikacije (IK)** i ishemijski bol u miru (3,6,21–26). IK su grčeviti bolovi koji se javljaju u mišićima nogu nakon hoda tj. aktivnosti, koji popuštaju tokom odmora, a uzrokovani su nedostatkom krvi i kiseonika u mišićima zbog redukovane cirkulacije (3,14). Rene Leriche je 1923. godine prvi opisao aortoilijačnu okluzivnu bolest koja se manifestuje sa izraženim IK glutealne i femoralne regije, impotencijom kod mladih ljudi kao i odsustvom femoralnih pulseva. Bolest je uzrokovana okluzijom distalne aorte, a danas se taj entitet po njemu naziva Lericheova bolest (16).

PAOB može da bude lokalizovana u samo jednom segmentu vaskularnog korita kada se radi o izolovanom tipu bolesti, međutim znatno češće zahvata više različitih segmenata kada govorimo o difuznom ili multisegmentnom tipu bolesti, (npr. Aortoilijačni tip bolesti može da bude izolovan, a često je udružen sa femoropoplitealnim i distalnim tipom bolesti) (17,20,27). Pored toga PAOB je progresivna bolest (5,28), a kao

manifestacija sistemske ateroskleroze (29), često je udružena sa koronarnom arterijskom bolešću i karotidnom bolešću (3,22,30,31).

Honična bubrežna insuficijencija (HBI) predstavlja bolest bubrega u kojoj dolazi do funkcionalnog propadanja bubrežnog parenhima i slabljenja bubrežne ekskretorne funkcije. HBI - bolest prolazi kroz pet faza, a poslednja V faza je najteža i predstavlja stanje terminalne uremije u kojoj pacijenti završavaju na terapiji hemodijalizom ili na peritoneumskoj dijalizi (32).

1.1. Etiologija i patogeneza

PAOB predstavlja suženje odnosno okluziju arterijskih krvnih sudova donjih ekstremiteta (1–3,7). Najčešće je uzrokovana aterosklerotskom bolešću koja zahvata arterijske krvne sudove donjih ekstremiteta (6,8–10). Glavni faktori rizika za PAOB su pušenje, dijabetes mellitus (DM), arterijska hipertenzija (HTA) i hiperlipoproteinemija (HLP), (6–8,33–36). IK i ishemijski bol u miru predstavljaju glavnu kliničku manifestaciju PAOB, (3,6,7,23,25,26) i tradicionalno se smatraju posledicama smanjenog protoka krvi. Međutim, poslednjih godina sve je više dokaza da je patofiziologija PAOB takođe posledica kompromitovane metaboličke miopatije koja utiče na mišiće izložene ishemiji i reperfuziji (8,37). Pacijenti sa PAOB doživljavaju ishemiju najčešće potkolenih mišića u toku fizičke aktivnosti tj. hodanja zbog toga što metabolički zahtevi prevazilaze snabdevanje kiseonikom (14). U toku odmora dolazi do reperfuzije mišića kada se dotok krvi poveća a time i snabdevenost mišića kiseonikom (8,14).

Glavnu karakteristiku PAOB predstavlja oštećenje u tkivima nastalo kao posledica dejstva ishemije i reperfuzije. Ovaj fenomen ishemija – reperfuzija u mišićima dovodi do stvaranja reaktivnih vrsta kiseonika kao što su superoksid anion i vodonik peroksid, koji mogu oštetiti mišićna vlakna, zatim oštećuju funkciju mitohondrija i promovišu apoptozu (14,38,39). Ponavljane epizode ishemije imaju štetne efekte na skeletne mišiće donjih ekstremiteta (22,40). Imidžing studije sa CT-om pokazuju da pacijenti sa PAOB imaju smanjenu površinu potkolenih mišića koja nije u potpunosti objašnjena neaktivnošću. Dalje, skeletni mišići pokazuju manju gustinu i veći sadržaj masti, što može dalje ograničiti funkciju samih mišića (22). Ishemija takođe oštećuje i funkciju perifernih nerava, postoje dokazi o lošijoj provodljivosti peronealnih nerava kod pacijenata sa teškim oblikom PAOB u odnosu na pacijente sa blagim oblikom PAOB, a posebno izraženo u odnosu na kontrole bez PAOB (22,41).

Zdrav vaskularni endotel stvara nekoliko vazodilatacionih materija, uključujući azot oksid (NO), koja ima pluripotentne vaskularne koristi kao što su inhibiranje agregacije trombocita, smanjenje proliferacije glatkih mišićnih ćelija, sprečavanje adhezije leukocita i promovisanje angiogeneze (22,42). Prisustvo endotelne disfunkcije je karakteristično za pacijente sa PAOB. Vremenom dolazi do aterogeneze i aterotromboze sa posledičnim stvaranjem plaka koji dovodi do intraluminalne stenozе krvnih sudova (43). Promene koje se dešavaju na ćelijskom nivou pokazuju da izmenjena funkcija mitohondrija ograničava iskorišćavanje kiseonika i može takođe promovisati endotelnu disfunkciju jer oksidanti dobijeni iz mitohondrija smanjuju bioaktivnost NO (22,44). Cirkulišući i mišićni nivo medijatora oksidativne fosforilacije uključujući acilkarnitin, su viši kod pacijenata sa PAOB što pokazuje smanjen metabolizam mitohondrija (22,38). Metabolički disfunkcionalne mitohondrije kod pacijenata sa PAOB povezane su sa sniženom bioenergetskom aktivnošću, nedovoljnom produkcijom adenzin trifosfata, strukturnim nepravilnostima, oštećenjima u lancu za prenos elektrona i posledičnim smanjenjem mišićne funkcije (8,39,45). Disfunkcionalnost mitohondrija takođe je povezana sa povećanim oksidativnim stresom (45). Zapravo, izgleda da je povreda tkiva izazvana povećanom proizvodnjom reaktivnih vrsta kiseonika u kompromitovanim mitohondrijama ishemičnih mišića (8,46). U mitohondrijama se generiše većina reaktivnih vrsta kiseonika i to u kompleksima lanaca za prenos elektrona I i I/II. Oštećenje ovih kompleksa povećava proizvodnju reaktivnih vrsta kiseonika (8,47). Povećana produkcija reaktivnih vrsta kiseonika kumulativno oštećuje mitohondrijalnu DNK (mtDNK) i izaziva progresivnu disfunkciju lanaca za prenos elektrona. Onda mutirani geni mtDNK proizvode izmenjene komplekse lanaca za prenos elektrona koji povećavaju stvaranje reaktivnih vrsta kiseonika koje dalje nastavljaju oštećenje mtDNK (39,45).

U studiji na 34 učesnika sa PAOB i 21 bez PAOB kod kojih je rađena biopsija mišića potkolenice dokazano je da ispitanici sa PAOB imaju veći sadržaj karbonilnih proteina i više 4-hidroksi 2-nonalne nivoe (4 HNE) od onih bez PAOB, to su produkti oksidacije proteina i krajnji proizvod peroksidacije lipida nastali kao posledica dejstva reaktivnih vrsta kiseonika (22,48). Fluorescentnom mikroskopijom je jasno pokazano da se oštećenja miofibrila javljaju u ishemičnim mišićima (9,39,49) i da je nivo oksidativnog stresa značajno veći kod učesnika sa PAOB u odnosu na kontrole (8,14,39,48). Markeri

oksidativnog stresa su snažno povezani sa težinom PAOB a obrnuto proporcionalni sa dužinom kludikacione distance (49). Preliminarna istraživanja pokazuju da oštećenje miofibrila mereno prisustvom karbonilnih grupa u m. gastroknemiusu predstavlja dobar prediktor smrtnosti kod pacijenata sa PAOB, nezavisno od drugih pokazatelja uključujući i PBI (8).

Antioksidanti imaju važnu ulogu u odbrani od oksidativnog stresa. Mangan superoksid – dismutaza (MnSOD) je prva linija odbrane od reaktivnih kiseoničnih vrsta u mitohondrijama a pokazalo se da postoji nedostatak MnSOD u mišićima obolelih od PAOB (38). Pored ovoga, aktivnost glutathion peroksidaze u plazmi, zatim selena i glutathion transferaze su smanjeni kod pacijenata sa PAOB u poređenju sa kontrolama (8,50). Uočena je snižena koncentracija vitamina C kod pacijenata sa IK, a zanimljivo je da je to povezano sa višim vrednostima CRP-a kod pacijenata sa težim oblikom PAOB kao i nižim vrednostima PBI. Ovo sve upućuje na vezu između oksidativnog stresa i funkcionalne sposobnosti pacijenata sa PAOB. Primećene su snižene vrednosti i drugih antioksidanata, uključujući alfa tokoferol, glutathion, bilirubin i albumine kod pacijenata sa PAOB (8,51). Jedan od glavnih regulatora antioksidativnog odgovora je faktor transkripcije Nrf2 koji indukuje aktivaciju antioksidanata poput NADPH dehidrogenaze i glutathion peroksidaze (8,52). Pored ovoga Nrf2 se smatra odgovornim za modulaciju ekspresije stotine gena, što ga čini bitnim faktorom u patogenezi kardiovaskularnih oboljenja (8). Prikazana je značajno smanjena aktivacija Nrf2 u skeletnim mišićima pacijenata sa PAOB, a to je praćeno značajnim smanjenjem antioksidativnih proteina kao i povećanjem biomarkera oksidativnog stresa (8). Hem oksigenaza-1 (HO-1) je važan antioksidativni enzim koji ima ulogu u zaštiti od oksidativnog stresa a Nrf2 je ključni regulator HO-1. Pored zaštitne uloge protiv oksidativnog stresa HO-1 doprinosi i angiogenezi (53). Pokazalo se da je i HO-1 smanjena kod pacijenata sa PAOB tako da se i on može smatrati nezavisnim prediktorom PAOB (8). Hidrogen sulfid (H₂S) je u poslednje vreme dobio veliku pažnju zbog antioksidativnog dejstva. H₂S povećava proizvodnju glutathiona smanjuje aktivnost NADPH oksidaze, smanjuje proizvodnju reaktivnih vrsta kiseonika i štiti od oksidativnog stresa (54). Pored toga ima ulogu u vazodilataciji, regulaciji aterogeneze, ekspresiji i funkciji endotelne azot oksid sintetaze (eNOS) i povećava pretvaranje nitrita u NO (8).

Cirkulišući biomarkeri sistemske upale, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i rastvorljivi adhezivni molekul-1 (sICAM-1), zatim fibrinogen i mijeloperoksidaza predviđaju veći rizik od razvoja PAOB (6,22). A kod pacijenata sa utvrđenom PAOB, viši nivo biomarkera zapaljenja je povezan sa aterosklerozom i progresijom opstrukcije na arterijama ekstremiteta kao i sa većim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja (22,55). Fibrinogen predstavlja biomarker protrombotičkih stanja i tromboze a protrombotička i hiperkoagulabilna stanja, pored oksidativnog stresa takođe igraju bitnu ulogu u razvoju PAOB (6,56). Enzim mijeloperoksidaza koju sekretuju aktivirani neutrofilni igra ulogu u različitim inflamatornim procesima uključujući i aterosklerozu (56,57). Smatra se markerom oksidativnog stresa jer generiše brojne oksidativne reaktante, utiče na modifikaciju LDL (low-density lipoprotein) holesterola proizvodnjom bioaktivnih molekula koji troše NO i dovode do endotelne disfunkcije (56,58). Dokazana je povezanost između vrednosti mijeloperoksidaze i nižih vrednosti pedo-brahijalnih indeksa (PBI) kod prevalentnih bolesnika sa PAOB (56,59). Povezanost osnovnih vrednosti mijeloperoksidaze i incidence PAOB je dokaz da oksidativni stres doprinosi razvoju PAOB kod bolesnika na hemodijalizi (56). Hronična inflamacija (60) i imunske bolesti su prevalentne kod pacijenata na hemodijalizi (6). One su posredovane sa inflamatornim faktorima kao što su beta 2 mikroglobulin, Cystatin C i HsCRP (6,61). Ovi faktori deluju na krvne sudove konstantno i dovode do narušavanja funkcije vaskularnih endotelnih ćelija koji dalje dovode do aterogeneze (6). Mokraćna kiselina može da promoviše lipidnu oksidaciju u vaskularnom tkivu, može da indukuje inflamaciju i redukuje oslobađanje NO iz endotelnih ćelija i na taj način povećava rizik od PAOB kod pacijenata na hemodijalizi mehanizmom oksidativnog stresa, inflamacije i endotelne disfunkcije (62). A kod pacijenata na hemodijalizi i neki uremijski toksini kao npr. asimetrični dimetilarginin koji se ne izluče do kraja i nagomilavaju u organizmu imaju loš efekat na vaskularne endotelne ćelije i takođe vode ka aterogenezi (6).

1.2. Epidemiologija

Globalno u svetu živi više od 202 miliona ljudi sa PAOB po procenama iz 2010. godine (11). Od toga 69.7% živi u slabo razvijenim zemljama uključujući 54.8 miliona u jugoistočnoj Aziji i 45.9 miliona ljudi u zapadno pacifičkom regionu (11), kao i 8 miliona ljudi u SAD-u (34,63). Prema podacima iz 2000. godine u SAD-u je bilo od 5 miliona odnosno 4.3% (36), do 6.8 miliona (5.8%), obolelih od PAOB u populaciji starijih od 40 godina na osnovu vrednosti PBI < 0.9 (64). Iako su koristili slične dijagnostičke kriterijume prethodne procene prevalencije PAOB kod odrasle populacije u SAD-u se dosta razlikuju i kreću se od 3% do čak 30% (36). Prema podacima iz 2016. godine u SAD-u ima oko 8.5 miliona Amerikanaca starijih od 40 godina obolelih od PAOB koja je povezana sa značajnim morbiditetom, mortalitetom i lošijim kvalitetom života (18,65). U toku poslednje decenije broj obolelih od PAOB se povećao za 28.7% u slabo razvijenim zemljama i 13.1% u visoko razvijenim zemljama (11,66). PAOB predstavlja treći vodeći uzrok aterosklerotskih oboljenja, posle koronarne arterijske bolesti i moždanog udara (11).

Po procenama Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) studije u SAD-u je 2000. godine bilo 8 miliona ljudi sa hroničnom bubrežnom bolešću odnosno oko 4.5% američke populacije, a 300000 ljudi (0.1%), bilo je u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti na hemodijalizi (67). Na osnovu izveštaja iz The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) studije stopa pacijenata sa terminalnom uremijom se konstantno uvećava u poslednje tri decenije u SAD-u (68), a HBI je prepoznata kao tiha epidemija koja zahvata više od 10 miliona Amerikanaca (68,69). Po procenama iz 2010. godine više od 2.6 miliona ljudi je lečeno hemodijalizom na osnovu registra iz 50 zemalja u koji nisu bile uključene najmnogoljudnije zemlje sveta npr. Kina i Indija kao ni većina afričkih zemalja. A jedan do tri puta veći broj ljudi od ovoga je verovatno umro jer su odbili terapiju hemodijalizom ili im ona nije bila dostupna (6,70). Prevalenca PAOB kreće se od 3% – 10% u opštoj populaciji a kod starijih od 70 godina iznosi oko 15% – 20% (6,12,15,36). PAOB se najčešće javlja kod starijih od 50 godina

a prevalenca bolesti naglo raste sa godinama (28,71). Veoma je retka kod mlađih od 40 godina starosti dok se kod starijih od 80 godina javlja u preko 20% slučajeva (7,36). Uopšteno u visoko razvijenim zemljama registrovane su približno iste stope oboljevanja i nešto su veće u odnosu na slabo razvijene zemlje (7).

Pregledom literature nalazimo da postoje razlike u metodologiji dijagnostikovanja PAOB, tako da u ranijim studijama iz osamdesetih i devedesetih godina XX veka dijagnoza se postavljala na osnovu prisustva IK koristeći Rose questionnaire (72), i San Dijego claudication questionnaire (7,23), a poslednjih godina vrednosti PBI < 0.9 se koriste kao merilo u dijagnostikovanju bolesti (7).

Incidenca PAOB na osnovu prisustva IK u Framinghamskoj studiji iznosila je 7.1/1000 kod muškaraca i 3.6/1000 kod žena sa prisutnom značajno većom stopom mortaliteta, pacijenata sa IK u odnosu na one bez IK, 39/1000 naspram 10/1000 kod muškaraca (14,73). Kod starijih od 60 godina incidenca IK se kretala od 0.2% na Islandu (74), do 1.0% na 1000 stanovnika u Izraelu (75). Nešto veća incidenca IK od 1.6% objavljena je u Edinburg Artery Study među muškarcima i ženama starosti 55 – 74 godine (76). U brojnim studijama je pokazano da postoji veliki broj asimptomatskih pacijenata sa PAOB tj. onih koji nemaju ili ne prijavljuju IK (7,13,23,25,77,78). Tako je među prvima Criqui 1985. godine u Lipid Research Clinic Study pokazao da među pacijentima sa dokazanom PAOB na osnovu PBI samo 9.2% ima klasične IK (79). Slično je pokazao i Fowkes u Edinburg Artery Study iz 1991. godine gde je samo 15% pacijenata sa dokazanom PAOB na osnovu vrednosti PBI < 0.9 imalo IK (72).

Incidenca i prevalenca bolesti je obično veća kod muškaraca u odnosu na žene (7). Na osnovu vrednosti PBI < 0.95 u Limburg PAOD Study godišnja incidenca PAOB kod muškaraca iznosila je 1.7% kod osoba starosti 40 – 54 godine, 1.5% u starosnoj dobi od 55 – 64 godine i čak 17.8% na 1000 stanovnika, kod starijih od 65 godina. U isto vreme godišnja incidenca PAOB kod žena je bila viša i iznosila je 5.9; 9.1; i 22.9/1000 stanovnika za iste starosne grupe (80).

Rezultati Cardiovascular Health Study (CHS) studije pokazuju nešto veću prevalencu PAOB od 13.8% kod muškaraca u odnosu na 11.4% kod žena, na osnovu PBI < 0.9. (81). Dok rezultati Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) studije pokazuju istu

prevalencu PAOB (za $PBI < 0.9$) od 3.7% i kod muškaraca i kod žena (82). Na osnovu više studija rađenih u SAD pokazano je da postoji upadljiva, dva puta veća prevalenca PAOB kod crnaca u odnosu na belce, hispanoamerikance, urođenike i amerikance azijskog porekla (7,28,36,83–85). Prevalenca PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi je znatno veća u odnosu na opštu populaciju (6). Na osnovu National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 (NHANES) studije iznosila je 24% a kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom samo 3.7% (86,87). Na osnovu podataka iz Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) studije prevalenca PAOB kod hroničnih bubrežnih bolesnika koji nisu na hemodijalizi iznosila je 7% (88).

Prema United States Renal Data System (USRDS) podacima iz 1999. godine prevalenca PAOB kod incidentnih pacijenata na hemodijalizi iznosila je 14.9% (89). Na osnovu podataka iz Hemodialysis (HEMO) studije prevalenca PAOB iznosila je 23% kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi (90). Slično kao u HEMO studiji, prevalenca PAOB kod hemodijaliznih pacijenata na osnovu Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) studije iznosila je 25.3% pacijenata sa značajno izraženim geografskim varijacijama. U Evropskim zemljama prevalenca se kretala od 17.5% – 37.8%, dok je najniža bila u Japanu samo 11.5% (91). U prethodno pomenutim studijama dijagnostički kriterijum za PAOB bila je ranije postavljena dijagnoza PAOB, prisustvo IK ili ishemijskog bola u miru, zatim prethodne revaskularizacione bajpas operacije ili amputacije zbog PAOB ili odsustvo pulsa prilikom pregleda (86,90,91). U studijama u kojima su $PBI < 0.9$ korišćeni kao kriterijum za dijagnozu PAOB prevalenca je iznosila oko 35% (86,92,93). U radovima japanskih autora prevalenca PAOB kod hemodijaliznih bolesnika kretala se od 23.8% – 47% u zavisnosti od studijske populacije (94–96). Na osnovu podataka iz USRDS za 2010. godinu blizu 46% pacijenata na hemodijalizi u SAD-u bila je ponuđena neka vrsta tretmana na osnovu dijagnoze PAOB (86). Prevalenca PAOB je značajno viša među bolesnicima u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na hemodijalizi u odnosu na opštu populaciju i kreće se od 17% – 48% u zavisnosti od studijske populacije i načina dijagnostikovanja PAOB (35,86,89,97).

HBI predstavlja nezavisan prediktor kardiovaskularnog i sveukupnog mortaliteta (6,67,89,98,99). Takođe i PAOB sa $PBI < 0.9$ je prediktor mortaliteta (77,89,94,100–

103), a obe bolesti su nedovoljno dijagnostikovane i neadekvatno lečene. Pacijenti koji imaju i HBI i PAOB imaju statistički značajno veći rizik od smrti od onih koji imaju ove bolesti ponaosob (99). I pored toga veliki broj pacijenata je i dalje nedovoljno dijagnostikovani i neadekvatno lečeni (14). Zbog svega ovoga postoje preporuke za skrining pacijenata na PAOB (18,35,67,104).

Američko udruženje kardiologa i Američko udruženje za srce, American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) preporučuju godišnji skrining na PAOB sa PBI kod svih pacijenata sa povećanim rizikom za PAOB i bez prethodne anamneze i bez kliničkog nalaza (18,105).

Američko udruženje za dijabetes, (American Diabetes Association) preporučuje godišnji skrining na PAOB kod svih pacijenata starijih od 50 godina sa DM tip 2, a PBI imaju visoku specifičnost i tačnost (106,107).

Evropsko udruženje kardiologa, (European Society of Cardiology) preporučuje skrining na PAOB kod svih pacijenata sa koronarnom bolešću (108).

Udruženja bubrežnih bolesnika, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) i Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) preporučuju skrining svih pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti na otpočinjanju hemodijalize koji uključuje merenje PBI i klinički vaskularni pregled (32,35,86).

Udruženje vaskularnih hirurga, (Society for Vascular Surgery) preporučuje skrining asimptomatskih pacijenata starijih od 70 godina sa prisutnim faktorima rizika (109).

PBI < 0.9 su idealno sredstvo za skrining jer su jeftin, neinvazivan, široko dostupan i lako izvodljiv test, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću za dijagnostikovanje PAOB (6,18,86,104,110).

1.3. Faktori rizika

Faktori rizika za PAOB koji su priznati i prihvaćeni u opštoj populaciji predstavljaju tradicionalne faktore rizika za kardiovaskularne bolesti koji uključuju: starost, muški pol, pušenje, DM, HTA i HLP (7,11,33–36,111), se donekle razlikuju kod hroničnih bubrežnih bolesnika (6). Sama HBI predstavlja nezavisni faktor rizika za PAOB (112,113), što je potvrđeno velikim prospektivnim studijama na bolesnicima sa HBI (67), a samo klasični tradicionalni faktori rizika nisu mogli da objasne tako visoku prevalencu PAOB kod bubrežnih bolesnika (56,62,87,114). Tako da hronični bubrežni bolesnici, posebno oni na hemodijalizi, pored tradicionalnih, imaju i uremijske, odnosno bubrežno specifične faktore rizika za PAOB (35,56,62,68,99,114–116).

Pušenje

Pušenje predstavlja jedan od najjačih faktora rizika za PAOB, prema brojnim epidemiološkim populacionim studijama pušači imaju 2 – 4 puta veće šanse da obole od PAOB od nepušača (7). Značaj pušenja kao faktora rizika pokazuje i to, da prestanak pušenja kod pacijenata sa IK dovodi do poboljšanja funkcionalnih sposobnosti, pa čak i do smanjenja stope mortaliteta kod ovih pacijenata (3,7). U jednoj kineskoj studiji koja je rađena na ženama nepušačima pokazano je da i pasivni pušači imaju 1.67 puta veći rizik da obole od PAOB (7). U odnosu na sve tradicionalne faktore rizika za kardiovaskularne bolesti pušenje ima značajno veći relativni rizik za PAOB u poređenju sa drugim kardiovaskularnim bolestima (7,117). U Health Professional Follow up Study (HPFS) studiji pušenje je povezano sa povećanim rizikom od incidentnog PAOB čak i posle 20 godina od prestanka pušenja (7,118).

Starost i pol

PAOB je značajno povezana sa starosnom dobi, uopšteno je retka kod pacijenata mlađih od 50 godina starosti (7,12,28,36,71). Stopa obolelih se naglo povećava sa godinama starosti, raste po > 10% kod pacijenata u 7. i 8. deceniji, tako da kod starijih od 80 godina iznosi preko 20% (7). U nekoliko studija je pokazano da generalno postoji veća incidenca i prevalenca IK kod muškaraca u odnosu na žene. Rezultati Framinghamske studije su pokazali da je incidenca IK upola manja kod žena u odnosu na muškarce iste starosne dobi. Godišnja incidenca IK iznosila je 7.1/1000 kod muških, naspram 3.6/1000 kod žena sa OR od 1.97 (7). Rezultati Framingham offspring studije su pokazali prevalencu IK od 1.9% kod muškaraca i 0.8% kod žena (OR, 2.38), dok je u Rotterdamskoj studiji prevalenca iznosila 2.2% kod muškaraca naspram 1.25% kod žena (OR, 1.83), (119,120). Slični rezultati sa većom incidencom IK od 1.6% godišnje kod muškaraca u odnosu na žene starosne dobi od 55 – 74 godine su pokazani i u Edinburg artery studiji (76). Mada je takođe pokazano, da je uticaj pola na incidencu i prevalencu PAOB manje jasan u odnosu na druge kardiovaskularne bolesti (7). Ako se PBI < 0.9 koristi za dijagnozu PAOB u Framingham Offspring Study PAOB je nađen kod muškaraca u 3.9% u odnosu na 3.3% kod žena (OR, 1.18) (120). A u Rotterdam Study PAOB je čak manje zastupljena kod muškaraca (16.9%) u odnosu na žene (20.5%), (OR, 0.82), (119). Rezultati CHS studije pokazuju nešto veću prevalencu PAOB kod muškaraca (13.8%), u odnosu na žene (11.4%), (OR, 1.21), ali povezanost pola i bolesti nije značajna nakon prilagođavanja sa godinama i kardiovaskularnim statusom (7,78).

Diabetes Mellitus

DM je snažno povezan sa povećanim rizikom od PAOB na osnovu velikih populacionih epidemioloških studija u kojima se OR kreće od (1.89 – 4.05) (7,78,83,121). U studijama rađenim na pacijentima koji boluju od DM pokazano je da su dužina trajanja bolesti, prosečni nivo glikemije na osnovu vrednosti glikoliziranog hemoglobina i upotreba Insulina povezani sa PAOB (7,122,123). Pacijenti sa PAOB koji imaju i DM imaju lošiju prognozu, od pacijenata sa PAOB bez DM. U studiji Jude i

saradnika je pokazano da pacijenti sa DM i PAOB imaju 5 puta veći rizik od amputacija i 3 puta veći mortalitet u odnosu na druge pacijente sa PAOB (7,124). Pacijenti sa DM imaju specifično češće prisutan distalni tip PAOB, zatim imaju veći rizik od ulceracija, infekcije, gangrene kao i rizik od gubitka ekstremiteta (7,124,125).

Hypertensio arterialis

HTA predstavlja standardni faktor rizika za PAOB, to je dokazano velikim epidemiološkim studijama sa odnosom verovatnoće (OR, 1.5 – 2.20), (78,83,120,121). Brojne studije opisuju povezanost povišenog sistolnog pritiska i PAOB (7,117).

Rezultati CRIC studije pokazali su da je vrednost pulsog pritiska znatno jače povezana sa PAOB nego vrednost sistolnog pritiska, što može da odražava perifernu arterijsku krutost, bolje nego sama vrednost sistolnog pritiska (62). S obzirom na učestalost u populaciji a posebno kod starijih pacijenata, HTA predstavlja drugi doprinoseći faktor rizika za PAOB, odmah posle pušenja, a na osnovu podataka iz velikih populacionih studija (7,118,121).

Dislipidemija

Ukupni holesterol je najčešće proučavan u studijama kao merilo za masnoće. Pokazano je u brojnim studijama multivarijantnim analizama da je značajno povezan sa PAOB (7,78,121). Za razliku od opšte populacije, Suominen je u studiji na hemodijaliznim bolesnicima u Finskoj pokazao da povišene vrednosti holesterola imaju zaštitnu ulogu protiv PAOB (15). Odnos ukupnog holesterola i HDL (high-density lipoprotein) holesterola je najbolje merilo lipidnog statusa kao faktora rizika (7). HDL holesterol ima protektivnu ulogu protiv PAOB što je pokazano u nekoliko studija (7).

Gojaznost

U nekoliko velikih populacionih studija (Framingham Study, Edinburg Artery study, Cardiovascular Health Study, San Diego Population Study (SDPS)) je pokazano da povišeni BMI (body mass index) ima zaštitnu ulogu protiv PAOB (7,78,84). Takođe i u studiji Tsenga na Tajvanu kod pacijenata sa DM došli su do sličnih zaključaka da pacijenti sa povećanim BMI imaju značajno niži rizik od PAOB (123). Utvrđeno je da su centralni tip gojaznosti i veći odnos obima struka i butine, a ne BMI povezani sa povećanim rizikom od PAOB (7,122).

Rasna pripadnost

U velikim populacionim studijama je pokazano da postoji povećan rizik za PAOB kod crnaca u odnosu na belce. U CHS studiji OR za PAOB je 2.12, u MESA studiji 1.67, a u SDPS studiji 2.34 u korist crnaca u odnosu na belce (7,36,78,83,84,112). U Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) studiji takođe je pronađena veća prevalenca PAOB kod afroamerikanaca u odnosu na belce i kod muškaraca (3.3% naspram 2.3%) i kod žena (4.0% naspram 3.3%) (7). Rezultati MESA i SDPS studija su pokazali niže stope PAOB kod azijata i hispanoamerikanaca u odnosu na belce (83,84). U studiji rađenoj u dva grada u Centralnoj Africi je nađena visoka stopa PAOB od 15% i 32% kod starijih učesnika (7). Takođe u prilog ovoj tezi idu i podaci jedne populacione studije iz Japana gde je pokazana niska prevalenca PAOB od samo 1.4% kod ispitanika starijih od 40 godina (7,126).

Homocistein

U više studija rađenih 80. i 90. godina XX veka ispitivana je uloga i povezanost homocisteina i PAOB. U Rotterdam Study nije dokazana povezanost vrednosti homocisteina i PAOB (121). Dok je u MESA studiji pokazana povezanost homocisteina sa PAOB multivarijantnom analizom posle prilagođavanja sa tradicionalnim ali ne i sa novim faktorima rizika (83). Na osnovu meta analize u koju je bilo uključeno 14 studija iz 2009. godine, pokazana je značajno veća vrednost homocisteina kod pacijenata sa

PAOB u odnosu na kontrole (7,127). U prospektivnim studijama na hroničnim bubrežnim bolesnicima na hemodijalizi takođe je dokazana povezanost PAOB sa povišenim vrednostima homocisteina (67).

C-reaktivni protein i Fibrinogen

C-reaktivni protein (CRP), i fibrinogen, kao izuzetno bitni markeri zapaljenja su u mnogim studijama opisani i povezani sa povećanim rizikom od PAOB u opštoj populaciji (7,83,120,121,128). Ridker je još 1998. godine u Physicians Health Study opisao povezanost CRP-a i fibrinogena sa incidencom PAOB (128). Tzoulaki sa saradnicima opisuje povezanost CRP-a i fibrinogena sa incidencom PAOB u Edinburg Artery Study (129). Takođe i u ARIC studiji opisana je povezanost CRP-a i fibrinogena sa incidencom PAOB kod pacijenata sa DM (130). U brojnim studijama na hroničnim bubrežnim bolesnicima takođe je dokazana povezanost povišenih vrednosti CRP-a i fibrinogena sa PAOB (6,56,60,61,131).

Hronična bubrežna bolest

HBI predstavlja faktor rizika za PAOB. U nekoliko studija je dokazana povezanost HBI i PAOB (7,36,87,99,112,113), a posebno je izražena u slučajevima terminalne bubrežne uremije kod pacijenata na hemodijalizi (7,67,87,89,91). U ARIC studiji je pokazan 82% veći rizik od PAOB kod HBI bolesnika u odnosu na učesnike sa normalnom bubrežnom funkcijom (67). HBI predstavlja marker metaboličkih stanja povezanih sa progresivnom vaskularnom disfunkcijom (86). Pacijenti na hemodijalizi pored toga imaju i povećan rizik od komplikacija na stopalima uključujući pojavu rana, infekcije, gangrene i povišenu stopu amputacija donjih ekstremiteta u odnosu na opštu populaciju (125). Takođe je pokazano da pacijenti na hemodijalizi sa PAOB, imaju značajno lošiju prognozu i ishode lečenja po pitanju gubitka ekstremiteta i mortaliteta u odnosu na ostale pacijente sa PAOB (7,98,132,133).

1.4. Dijagnostika PAOB

Dijagnoza PAOB se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog vaskularnog pregleda i brojnih neinvazivnih i invazivnih dijagnostičkih metoda.

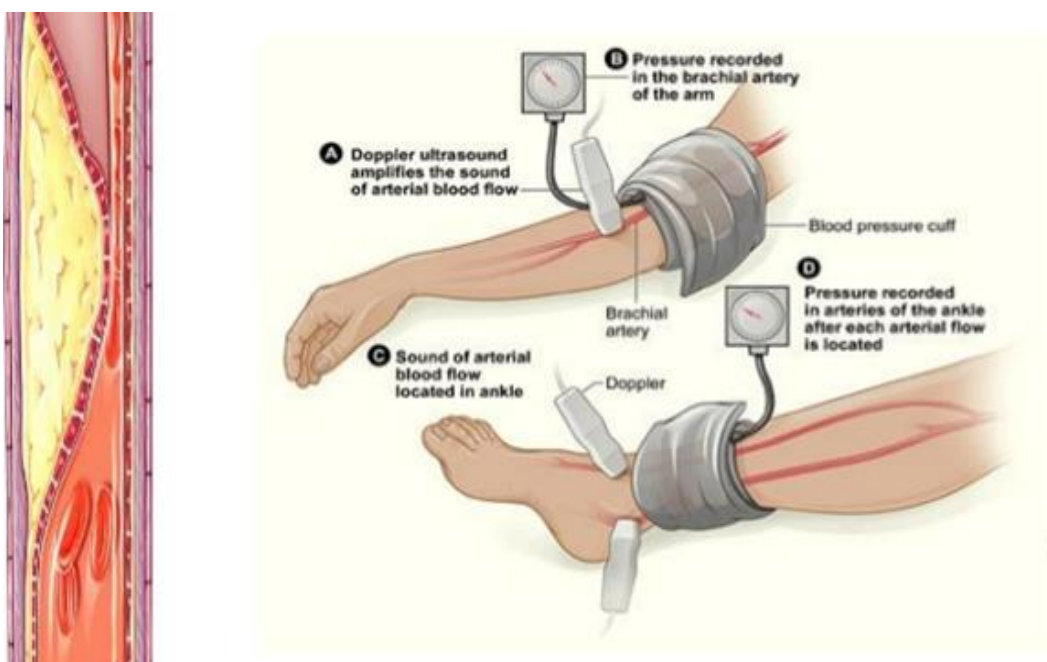
U anamnezi se koriste upitnici o prisustvu simptoma bolesti: Rose, San Diego i Edinburg claudication questionnaire (7,23). Osnova je anamneza o tegobama u smislu prisustva IK, odnosno bola u miru (13,18,23,134). Koriste se Fontaine-ova i Rutherford-ova klasifikacija za procenu težine bolesti (112). Klasične IK su retke kod pacijenata sa PAOB, većina bolesnika sa PAOB ima atipične simptome ili su asimptomatski (13,14,18,23,72,94,135), tako da IK nisu pouzdane za otkrivanje PAOB (13,18,86).

Klinički pregled podrazumeva palpaciju pulseva nad femoralnim, zatkolenim i pedalnim arterijama, arterija dorsalis pedis (ADP) i arterija tibialis posterior (ATP) na obe noge i auskultaciju femoralnog šuma u preponama (134,136,137). Klinički pregled, odsustvo i abnormalnost pulsa povećava verovatnoću postojanja PAOB (79,136). Takođe i prisustvo šuma povećava verovatnoću postojanja PAOB (79). Na osnovu sistematskih pregleda literature, samo klinički pregled nije dovoljno pouzdan za postavljanje dijagnoze PAOB, jer ima nisku senzitivnost i visoku specifičnost (31) i potrebno ga je korelisati sa faktorima rizika za aterosklerozu da se unapredi dijagnostička tačnost za PAOB (31,112,134). Sam pregled dosta zavisi i od iskustva ispitivača (112,134,138).

1.4.1. Neinvazivne dijagnostičke metode

Pedo-brahijalni indeksi (PBI), predstavljaju osnovnu i primarnu metodu za postavljanje dijagnoze PAOB (5,18,21,86,110,139–144). U anglosaksonskoj literaturi se koriste sledeći nazivi: ABI, Ankle – brachial index; ABPI, Ankle – brachial pressure index; AAI, Ankle – arm index; ASPI, Ankle systolic pressure index.

PBI predstavlja odnos sistolnog pritiska na pedalnim arterijama sa pritiskom na brahijalnim arterijama (15,21,31,100,141). Na osnovu preporuka iz vodiča vrednosti $PBI < 0.9$ se koriste za dijagnozu PAOB (3,15,18,21,110,139–141,143–145). Stepene težine bolesti se procenjuje na osnovu vrednosti PBI, što su vrednosti niže bolest ima teži oblik. Vrednosti od 0.9 – 0.7 predstavljaju blagi oblik, od 0.7 – 0.4 umereni, a < 0.4 težak oblik PAOB (112). Vrednosti od 0.9 – 1.3 su normalne vrednosti s tim što su vrednosti od 0.9 – 1.0 ocenjene kao niže normalne ili granične vrednosti (21,86,145), a vrednosti > 1.3 su označene kao lažno pozitivne tj. predstavljaju nekompresibilne arterije (3,5,15,18,21,140,143,145). Takav nalaz je često prisutan u staračkoj populaciji, zatim kod bolesnika sa DM i kod bolesnika na hemodijalizi, pa su kod njih PBI nedovoljni za adekvatnu procenu PAOB (15,21,86,100,146–148).



Slika br.1. Shema merenje PBI preuzeto sa interneta.

Segmentni pritisci predstavljaju merenje pritiska nad pedalnim arterijama sa postavljanjem manžetne na četiri različita mesta na nozi: iznad skočnog zgloba, ispod kolena, iznad kolena i visoko na butini. Normalno vrednosti pritiska opadaju od

prepone do članka za po 10 mmHg, poremećene vrednosti prikazuju segmentnu lokalizaciju PAOB, ako je razlika u pritiscima između segmenata > 30 mmHg (18,86).

SPP skin perfusion pressure, predstavlja merenje perfuzionog pritiska na koži potkolenica, vrednosti niže od 50 mmHg ukazuju na prisustvo PAOB (18,148).

TBI toe-brachial indeks, predstavlja odnos pritiska na palcu stopala i pritiska na brahijalnim arterijama, koristi se kao dopunska metoda kod pacijenata koji imaju visoke PBI > 1.3 radi potvrde PAOB, jer su kalcifikacije manje izražene na digitalnim arterijama. Vrednosti < 0.6 su patognomonične za PAOB (3,5,86,146).

Treadmil test, predstavlja hodanje na pokretnoj traci, standardni protokol je 3 km/h, nagib 10%, a koristi se kod ispitanika sa graničnim i normalnim PBI koji imaju simptome PAOB. Ako se posle napora dobiju vrednosti PBI < 0.9 odnosno 20% niže od PBI u mirovanju ili pritisak na članku bude niži za > 30 mmHg posle napora suspektna je PAOB (18,21,139,149). PBI mereni nakon tredmil testa nazivaju se **Exercise ABI**.

CDS colour doppler scan se koristi u dijagnostikovanju patološke morfologije i hemodinamike krvnih sudova. Tehnika koristi dopler efekat, fizički princip po kome se na osnovu promene brzine ultrazvučnog talasa odbijenog od pokretnih eritrocita može tačno odrediti brzina toka krvi sa vizualizacijom spektra protoka. To je osnovna imidžing tehnika za dijagnostikovanje PAOB, kojom se registruje prisustvo stenozе – okluzije na krvnim sudovima. Na osnovu CDS nalaza dobija se slika o anatomskoj lokalizaciji patoloških promena na krvnim sudovima, a dopler efektom se postiže i procena o hemodinamskim protocima u krvnim sudovima (139,150). Prednosti metode su neinvazivnost, dostupnost i relativno niska cena. Uvek se kombinuje sa PBI radi detaljnije procene težine PAOB (139,150). CDS ima 85% – 90% senzitivnost i > 95% specifičnost da detektuje stenozu > 50% na krvnim sudovima (139,150). CDS kao i sve ultrazvučne metode zavise od iskustva ispitivača (139,150). Kao metoda izbora rutinski se koristi u praćenju i kontrolama operisanih bolesnika nakon klasičnih rekonstruktivnih ili endovaskularnih operacija (139).

MDCT – angiografija, multi detektorska kompjuterizovana tomografija – angiografija koristi princip za stvaranje slike na različitom stepenu slabljenja

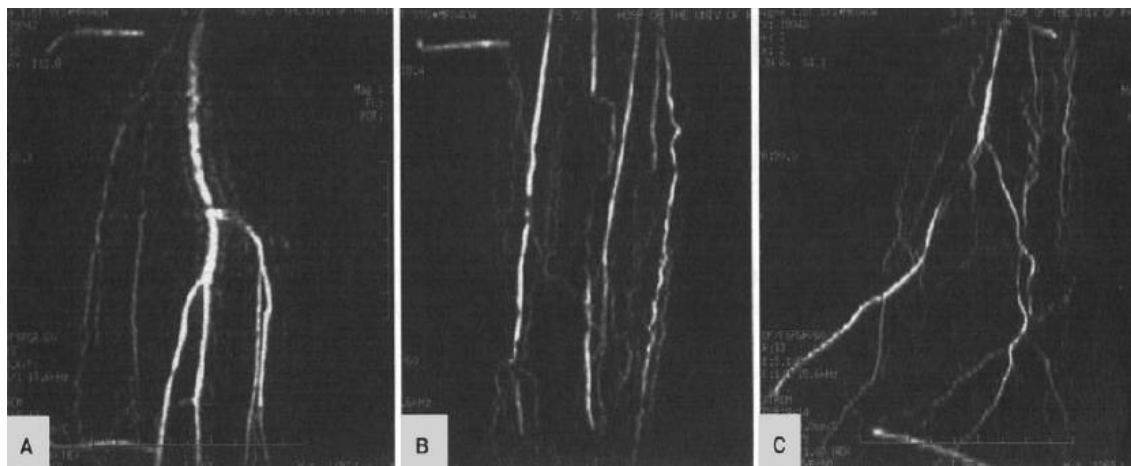
(atenuacije) X zraka pri prolasku kroz ljudsko telo. Digitalnom obradom ovako dobijenih podataka nastaje CT tomogram, kod koga se primenom kontrastnih sredstava postiže povećanje gustine tkiva od interesa i njihovo jasnije prikazivanje. Na osnovu meta analize MDCT angiografija ima visoku senzitivnost i specifičnost u detekciji > 50% stenoze na krvnim sudovima od aortoilijačne (96% i 98%) do femoropoplitealne regije (97% i 94%) (139,151). Glavna prednost je vizualizacija stenozatno okluzivnih lezija, prisustvo kalcifikacija, zatim stentova i konkomitantnih aneurizmi. Pored svega i ova metoda ima neka ograničenja a to su pored izloženosti radijaciji, nefrotoksičnost i moguća alergija na kontrast, kao i ograničenje u tumačenju rezultata, zbog prisustva teških kalcifikacija što otežava procenu stenoze na distalnim potkolenim arterijama (139). MDCT angiografija je neophodna kod pacijenata kod kojih se planira hirurška revaskularizacija (139,151). Takođe je suverena metoda u praćenju komplikovanih pacijenata nakon revaskularizacionih operacija i endovaskularnih procedura (139).



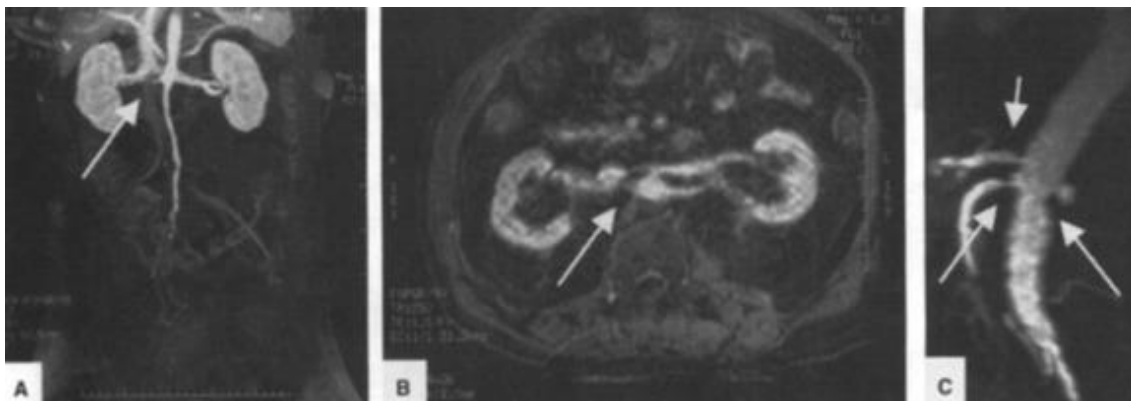
Slika br. 2. MDCT angiografski nalaz: okluzija desne AFS. Uzgredni nalaz, aneurizme ilijačnih arterija obostrano (iz arhiva KBC Zvezdara).

MRA – magnetna rezonantna angiografija je multiplanarna imidžing dijagnostička metoda bazirana na principu interakcije elektromagnetnih talasa i određene vrste atomskih jezgara u telu kada se ono nalazi u jakom elektromagnetnom polju. Vodonik je najzastupljeniji element u čovekovom telu a njegovo jezgro ima jedan proton pa je izabran za element čiju distribuciju i ponašanje ispitujeemo u MR tehnici. Intenzitet dobijenog signala zavisi od gustine protona u tkivu, što je broj protona sposobnih da produkuju MR signal veći intenzitet će biti jači. Ova napredna dijagnostička metoda ima visoku senzitivnost i specifičnost > 95% za dijagnozu segmentnih stenoza ili okluzija kod bolesnika sa PAOB. Međutim, MRA ima tendenciju da preceni stepen stenozе krvnih sudova (139,152). MRA ne može da vizualizuje arterijske kalcifikacije i da adekvatno proceni stenozu kod teških kalcifikacija na malim krvnim sudovima. Takođe ima ograničenja u vidljivosti postojećih stentova na krvnim sudovima. U visoko specijalizovanim centrima koji se bave dijagnostikom, MRA je pokazala veću dijagnostičku tačnost za tibijalne arterije od CDS-a i MDCT angiografije (139,152).

Kao i CT i MR angiografija arterija donjih ekstremiteta se koriste za postavljanje tačne dijagnoze, procenu anatomskih lezija i procenu težine stenozе krvnih sudova kod simptomatskih bolesnika sa PAOB kada se donosi odluka o optimalnoj strategiji za revaskularizaciju (5,18,139,153).



Slika br. 3. MRA potkolenih arterija; slika A. MRA poplitealne arterije; slika B. MRA potkolenih arterija; slika C. MRA arterija stopala; Preuzeto iz Haimovici'S Vascular Surgery 5 th edition 2004.



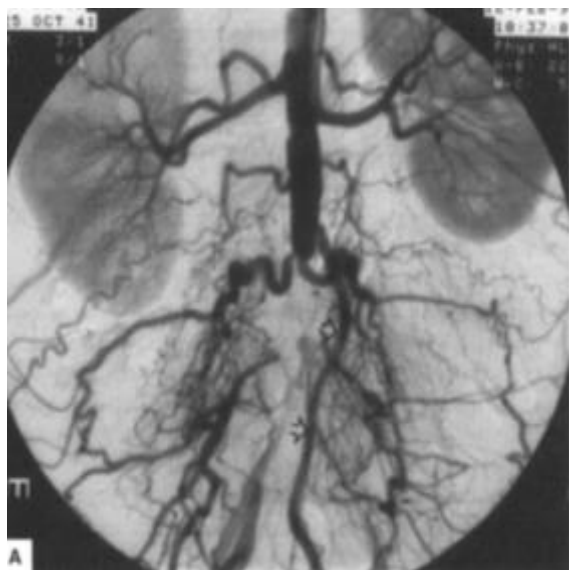
Slika br. 4. A i B. MRA prikaz stenozе desne renalne arterije; C. Stenoza gornje mezenterične arterije. Preuzeto iz Haimovici'S Vascular Surgery 5 th edition 2004.

1.4.2. Invazivne dijagnostičke metode

RTG arteriografija je invazivna dijagnostička metoda za prikaz aorte i arterija donjih ekstremiteta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva direktno u krvni sud. Najčešće se radi Seldingerovom metodom perkutane transfemoralne arteriografije, a može se raditi brahijalnim, radijalnim i translumbalnim pristupom.

DSA – digitalna subtrakciona angiografija je invazivna dijagnostička arteriografija koja se izvodi najčešće femoralnim ili radijalnim pristupom metodom po Seldingeru. DSA se smatra zlatnim standardom za dijagnozu PAOB. DSA daje precizne podatke o stanju i ishodištu renalnih arterija zatim ilijačnih, femoralnih i posebno potkolenih arterija. Nalazom DSA dobijaju se adekvatni podaci o stenozantno – okluzivnim lezijama i hemodinamici tj. protocima u krvnim sudovima nogu a posebno u potkolenim arterijama. Neophodna je kod pacijenata sa kritičnom ishemijom

ekstremiteta kod kojih se razmatra revaskularizacija (18). Kao invazivna metoda ima svoja ograničenja i komplikacije koje su pored nefrotoksičnosti, radijacije, moguće pojave krvarenja, hematoma, pseudoaneurizmi, frakture plaka sa posledičnim distalnim embolizacijama (139). DSA je neophodna kod pacijenata kod kojih se planira endovaskularno lečenje, dilatacija balonom ili/i stenovanje krvnih sudova i sastavni je deo svake savremene endovaskularne procedure (18,139).



Slika br. 5. Arteriografski nalaz: Okluzija distalne aorte Preuzeto iz Haimovici's Vascular Surgery 5th edition 2004.

Slika br. 6. Arteriografski nalaz: Okluzija leve AFS, iz arhiva KBC Zvezdara.

1.5. Lečenje PAOB

Metode lečenja PAOB se dele na konzervativne i hirurške.

1.5.1. Konzervativno lečenje

Konzervativno lečenje je indikovano kod svih pacijenata sa dokazanom PAOB, kako kod onih sa blagim oblikom i prisutnim IK tako i kod pacijenata koji su operisani zbog PAOB. Konzervativno lečenje podrazumeva striktnu kontrolu faktora rizika. Obavezan prekid pušenja je prva i osnovna mera u lečenju pacijenata sa PAOB (154–156), po brojnim studijama pacijenti nakon prekida pušenja povećavaju klaudikacionu distancu (18,86,154). Prestanak pušenja smanjuje rizik od infarkta srca i šloga, kao i progresiju asimptomatske PAOB do pojave IK i kritične ishemije ekstremiteta (18,86,139). Slični benefiti od prestanka pušenja su dokazani i kod pacijenata na hemodijalizi (86,157). Kontrola i lečenje HTA i DM je obavezna kod pacijenata sa PAOB. Održavanje normalnih vrednosti pritiska i dobro regulisanje glikemije su preduslov da se smanje i odlože komplikacije PAOB kod ovih bolesnika (139).

Dokazano je da pacijenti sa loše regulisanom glikemijom, većim vrednostima HbA1c i upotrebom Insulina u terapiji DM, imaju veću stopu amputacija (7,124,125). Dobra kontrola glikemije kod pacijenata sa kritičnom ishemijom može doprineti smanjenju stope amputacija (18,139,158,159). Cilj u terapiji DM po KDOQI vodičima je postići vrednosti HbA1C od 7% da bi se smanjile komplikacije PAOB (86,160).

Takođe i pacijenti sa loše regulisanom HTA imaju veći rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja i šloga (29). Antihipertenzivna terapija mora biti ordinirana svim pacijentima sa PAOB koji imaju HTA jer se tako smanjuje rizik od infarkta miokarda, šloga, srčanog popuštanja i kardiovaskularne smrti (18,161,162). Upotreba kalcijumskih antagonista i ACE inhibitora povećava perifernu arterijsku dilataciju. Meta analizom je dokazano povećanje klaudikacione distance kod pacijenata koji su koristili

ACE inhibitore u odnosu na grupu sa placebo (139,163). Takođe je pokazana i korist od upotrebe Verapamila u povećanju kludikacione distance kod pacijenata sa PAOB (18,139,161,164).

Obavezno je lečenje HLP, a terapija statinima je indikovana kod svih pacijenata sa PAOB (18,139,165–167). Pokazalo se u brojnim studijama da upotreba statina značajno smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja (18,139,167,168). Nekoliko meta analiza je pokazalo poboljšanje kludikacione distance kod pacijenata sa PAOB koji su redovno koristili statine (139,166,168), a korist od upotrebe statina je pokazana i kod pacijenata na hemodijalizi (86,166).

Upotreba antiagregacionih lekova je obavezna u terapiji pacijenata sa PAOB i pokazala je značajnu korist kod pacijenata sa PAOB u prevenciji neželjnih kardiovaskularnih događaja (111,141). Upotreba Acetil salicilne kiseline 75mg – 150mg dnevno ili Clopidogrela 75mg dnevno smanjuje rizik od infarkta miokarda, šloga i vaskularne smrti kod pacijenata sa simptomatskom PAOB (18,169–171). Clopidogrel se pokazao kao bolji od acetil salicilne kiseline u prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja posebno kod operisanih pacijenata (139).

Dvojna antiagregaciona terapija (Aspirin i Clopidogrel) se preporučuje kod simptomatskih PAOB pacijenata koji su operisani tj. kod kojih je urađena revaskularizacija ili su tretirani endovaskularno dilatacijom i stentovanjem krvnih sudova, da bi se smanjili neželjeni događaji na ekstremitetima (18,172–174).

Cilostazol (inhibitor fosfodiesteraze) je lek izbora u terapiji IK (139,175). Redovna upotreba produžava kludikacionu distancu kod pacijenata sa PAOB, ali se to ne reperkutuje u poboljšanju nalaza PBI (86,176). Takođe, upotreba Cilostazola smanjuje rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja, šloga i sveukupnog mortaliteta (29).

Aktivne nadgledane vežbe podrazumevaju trening od 30 – 45 minuta tri puta nedeljno minimum 12 nedelja (18,25,177,178). Kao terapijski pristup su pokazale značajno poboljšanje kludikacione distance kod pacijenata sa PAOB (25,177–179). Aktivne nadgledane vežbe imaju snažnu preporuku po vodičima, European Society for Vascular Surgery (ESVS) i ACC udruženja za terapiju pacijenata sa IK (18,139). To je

najefektivniji, najsigurniji i najisplativiji pristup u terapiji pacijenata sa IK, ublažavaju simptome PAOB i poboljšavaju funkcionalni status ovih pacijenata, što je objektivno dokazano tredmil testom (86,179).

1.5.2. Hirurško lečenje

Može biti klasično hirurško i endovaskularno lečenje. Indikovano je kod pacijenata sa PAOB koji imaju akutnu ishemiju ekstremiteta, kritičnu ishemiju ekstremiteta i IK koje ih onesposobljavaju u obavljanju dnevnih aktivnosti, a nisu imali poboljšanje na sprovedenu medikamentoznu terapiju (18,25,180,181).

Klasične hirurške metode lečenja podrazumevaju različite rekonstruktivne bajpas operacije na krvnim sudovima od aorte preko ilijačnih do femoralnih i potkolenih arterija. Anatomska lokalizacija i ekstenzivnost lezija na arterijama utiču na odluku i način revaskularizacije (139).

Aortoilijačne okluzivne lezije

Na osnovu vodiča ESVS, zatim ACC i AHA udruženja, kod izolovanih stenotično okluzivnih lezija na ilijačnim arterijama kraćim od 5cm indikovano je endovaskularno lečenje kao prvi metod izbora (18,21,25,139,181,182), sa dobrom dugoročnom prognozom i prohodnošću > 90% u petogodišnjem periodu, praćeno niskom stopom komplikacija (139,183). Kod okluzivnih lezija ilijakofemoralnog segmenta preporučuju se hibridne procedure, endovaskularni tretman – stentovanje ilijačnih arterija i endarterektomija ili bajpas na femoralnim arterijama (139,184,185). U slučaju aortoilijačne okluzije kod pacijenata podobnih za hirurgiju indikovano je aortobifemoralni bajpas sa sintetskim graftom (139,183,184,186). U slučaju bilateralnih ilijačnih okluzivnih lezija kod pacijenata sa izraženim teškim komorbiditetom, endovaskularni tretman treba razmatrati kao prvu opciju lečenja (139,187).

Femoro – poplitealne okluzivne lezije

Femoro – poplitealne okluzivne lezije su učestale kod pacijenata sa IK. U slučaju stenozantno okluzivnih lezija < 25cm endovaskularni tretman sa implantacijom stenta je prvi metod izbora (18,139,180,188,189). Kod kraćih lezija < 25cm može se koristiti dilatacija krvnih sudova sa balonom koji je obložen lekom (190,191), a takođe i implantirani stentovi mogu da budu obloženi sa lekom (139,188). Baloni obloženi lekom se koriste za tretman in stent restenoza (139,192). Kod pacijenata podobnih za hirurgiju koji imaju okluzivne lezije duže od 25cm na AFS indikovano je klasično hirurško lečenje femoro – poplitealni bajpas. Treba ga preporučiti svim pacijentima kod kojih se očekuje preživljavanje duže od dve godine (139,193,194).

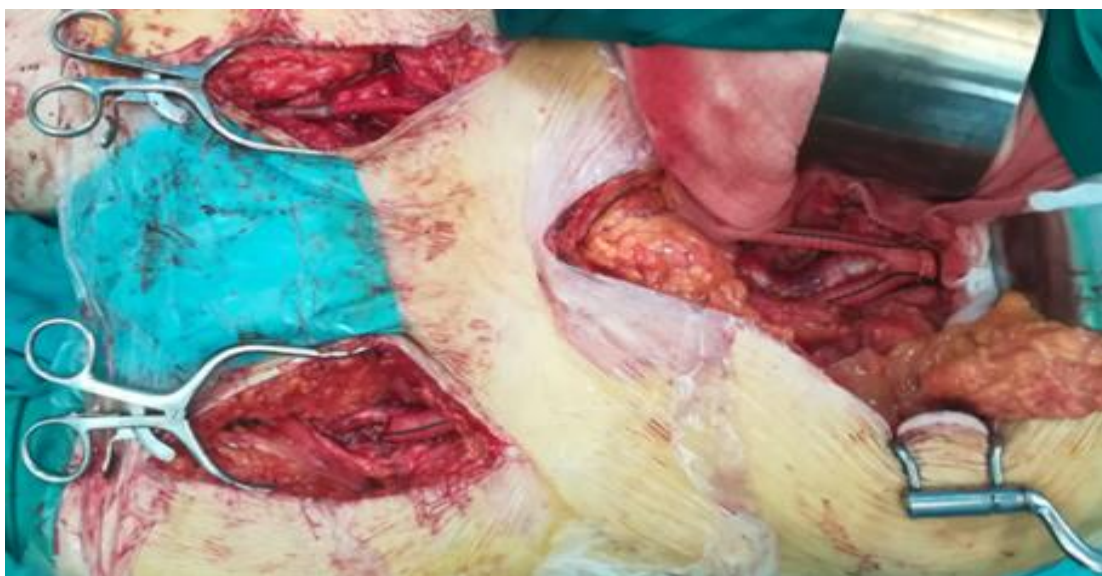
Kod svih pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta i lezijama dužim od 25cm indikovana je potkolena rekonstrukcija u cilju spašavanja ekstremiteta (139,195). Metod izbora za rekonstrukciju je upotreba venskog grafta, autologna vena safena magna (VSM) a posebno kada se radi potkolena rekonstrukcija (18,139,196–200). Dokazano je da je prohodnost venskog grafta dugotrajnija u odnosu na sintetski graft, a to je posebno izraženo kada se radi potkoleni femoro – poplitealni bajpas (139,198).

Kada ne postoji odgovarajuća autologna vena kao konduit za femoro – poplitealni bajpas koristi se sintetski graft (139,198).

Akutna ishemija ekstremiteta

Kod pacijenata sa akutnom ishemijom ekstremiteta indikovano je urgentno operativno lečenje koje je dirigovano stanjem pacijenta, resursima i mogućnostima (139,201,202). Kada postoji i početni neurološki deficit indikovana je urgentna revaskularizacija (3,139).

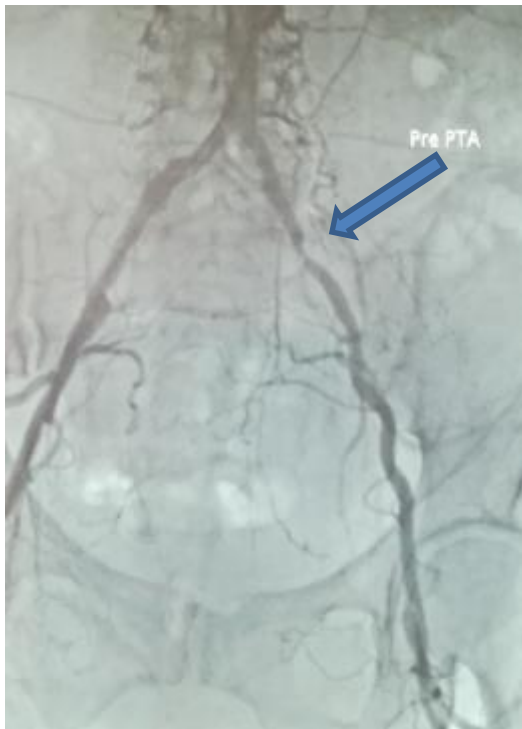
Kada je uzrok akutna embolija i tromboza najčešće se radi hirurška trombektomija sa Fogarty kateterom ili aspiracija tromba kateterom i tromboliza (139,201,202). Pacijenti sa akutnom ishemijom ekstremiteta, nakon revaskularizacije treba da budu praćeni i lećeni po potrebi fasciotomijom, zbog kompartment sindroma (18,203,204). Kod pacijenata sa ireverzibilnim promenama, zbog akutne ishemije ekstremiteta sa izraćenim neurološkim deficitom, treba uraditi primarnu amputaciju (18,203,204).



Slika br. 7. Intraoperativni nalaz. Aortobifemoralni bajpas sa Sintetskim „Y“ graftom Arhiv KBC Zvezdara.



Slika br. 8 Intraoperativni nalaz. Femoro-poplitealni natkoljeni bajpas sa Dacronskim graftom, nakon aortobifemoralne rekonstrukcije zbog ishemije ekstremiteta. Arhiv KBC Zvezdara.



Slika br. 9. Arteriografski nalaz stenozu leve AIC. Slika br. 10. Stanje nakon endovaskularnog tretmana PTA sa stentom leve AIC (iz arhiva KBC Zvezdara).

2. CILJ RADA

1. Da se ispita dijagnostička pouzdanost PBI izmerenih pokretnim doplerom sa sfigmomanometrom u detekciji PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi u odnosu na zlatni standard, MDCT angiografiju,
2. Da se utvrdi učestalost PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi,
3. Da se otkriju prediktori rizika za nastanak PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi,

3. METODOLOGIJA

3.1. Materijal i metode

Ukupno 156 vanbolničkih pacijenata na hroničnom programu lečenja hemodijalizom na Kliničkom odeljenju za Nefrologiju i dijalizu „Prof. dr Vasilije Jovanović“ Kliničko Bolničkog Centra „Zvezdara“ učestvovalo je u studiji preseka između januara 2016. i maja 2018. godine. Potencijalni broj učesnika bio je svih 197 pacijenata na hemodijalizi. Četrdeset jedan pacijent nije uključen u studiju; trideset šest pacijenata nije dalo pristanak, a petoro je umrlo tokom studije, tako da njihovi podaci nisu bili kompletni. Nije bilo statistički značajne razlike prema polnoj strukturi, starosti i dužini hemodijaliznog staža, između ispitanika koji su učestvovali u studiji i onih koji nisu učestvovali u studiji. Etički odbor KBC Zvezdara je odobrio studiju, a svi ispitanici koji su učestvovali dali su informativni pristanak.

Iz medicinske dokumentacije svakog pacijenta korišćeni su:

- sociodemografski podaci, (starost, pol, telesna težina i visina)
- anamnestički podaci i podaci o prethodnom toku bolesti,
- podaci o hemodijalizi, (dužina trajanja i tip hemodijalize, kao i osnovni uzrok bubrežne bolesti).
- podaci o PAOB kao varijablama od glavnog interesa u ovom istraživanju,

Takođe iz medicinske dokumentacije kao i anamnestički su dobijeni podaci o prisustvu komorbiditeta i faktora rizika povezanih sa PAOB, (HTA, pušački status, DM, HLP, anemija, koronarna arterijska bolest koja uključuje prethodnu dijagnozu i istorijat angine pektoris, infarkta miokarda i koronarne arterijske hirurgije ili angioplastike i cerebrovaskularnu bolest uključujući moždani udar).

Od laboratorijskih analiza koje se kod ovih pacijenata rutinski rade kvartalno, a pre druge dijalize u nedelji, korišćena je prosečna vrednost dobijena od četiri merenja u periodu od januara 2016. do januara 2017. godine.

- kompletna krvna slika, eritrociti, leukociti, hemoglobin, hematokrit.
- od biohemijskih parametara: vrednosti azotnih materija, urea, kreatinin, kalijum, natrijum, kalcijum, fosfor, magnezijum, vrednosti albumina, ukupnih proteina, mokraćna kiselina, alkalna fosfataza, lipidni status - ukupni holesterol i trigliceridi, glikemija, vrednosti CRP-a, Fe, saturacija i feritin.
- vrednost kvaliteta odnosno adekvatnosti hemodijalize, Kt/V je računata na osnovu Dougirdas formule gde K predstavlja dijalizni klirens uree, t - vreme trajanja hemodijalize i V - vrednost ukupne količine vode u telu pacijenta (205).
- vrednosti parathormona.

Vrednost Adragao skora, odnosno prisustvo vaskularnih kalcifikacija je procenjivana na osnovu konvencionalnog radiografskog pregleda karlice i ruku. Određivano je prisustvo kalcifikacija na ilijačnim i femoralnim arterijama kao i na ularnoj, radijalnoj i interdigitalnim arterijama. Kalcifikacije su definisane kao kalcifikacije medije a otkrivanje kalcifikacija na svakoj od ovih arterija je računato kao 1. Ukupni skor predstavlja zbir svih polja rangiran od 0 – 8. Analizu svakog radiografskog snimka radila su tri nezavisna ispitivača bez znanja o stanju pacijenta, a rezultat je konsenzus dva ispitivača. U slučaju tri različita nalaza rađena je reanaliza (206).

Određivane su vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, pre i posle hemodijalize sa tri uzastopna merenja u jednoj nedelji, a u analizama je korišćena srednja vrednost na osnovu čega su računate vrednosti pulsog pritiska (po formuli: sistolni – dijastolni pritisak) i srednjeg arterijskog pritiska (po formuli: dijastolni + 1/3 pulsog pritiska). Na osnovu elektrokardiografskih (EKG) nalaza određivano je postojanje hipertrofije leve komore (hipertrofija LK = S u V1 + R u V5 > od 35mm).

Anamnestički su dobijeni podaci o istorijatu prethodnih hirurških intervencija na krvnim sudovima donjih ekstremiteta: vaskularne rekonstruktivne operacije, endovaskularne intervencije ili amputacije na donjim ekstremitetima. Pacijenti su ispitivani o prisustvu simptoma PAOB uključujući IK, hladnoću, parestezije, bol u miru i na osnovu Edinburgh Claudication Questionnaire (207) kategorisani su po Fontaine-ovoj klasifikaciji (112).

Svim učesnicima je urađen kompletan klinički vaskularni pregled, koji podrazumeva palpaciju pulseva na donjim ekstremitetima, femoralni, zatkoleni i pedalni pulsevi, nad ADP i ATP na obe noge i auskultaciju šuma u preponama. Da bi se

obezbedilo poređenje nalaza svi pregledi su urađeni od strane istog iskusnog ispitivača. Pulsevi su kodirani kao odsutan (0), oslabljen (1) i prisutan (2) (136).

Svim ispitanicima su urađeni PBI, pokretnim bidirekcionim dopler aparatom (LifeDop 250ABI, Wallach Surgical Devices 95 Corporate Drive Trumbull, CT 06611 U.S.A). PBI su rađeni u ležećem položaju nakon 5 – 10 minuta odmora u toploj prostoriji bez obuće i čarapa a pre hemodijalize. Sistolni pritisak je meren nad brahijalnom arterijom na ruci na kojoj nemaju vaskularni pristup tj. Arterio-vensku fistulu (AVF) za hemodijalizu i nad pedalnim arterijama ADP i ATP desnog i levog stopala, sa odgovarajućom manžetnom, nakon dopler probe. Sve preglede je uradila jedna, ista, iskusna, medicinska sestra.

PBI smo izračunavali po formuli: deljenjem vrednosti sistolnih pritisaka nad pedalnim arterijama sa sistolnim pritiskom nad brahijalnom arterijom. PBI smo izračunavali na tri načina 1. PBI min; korišćenjem najnižih vrednosti pritisaka nad pedalnim arterijama (ADP i ATP za obe noge) 2. PBI max; korišćenjem najviših vrednosti pritisaka nad pedalnim arterijama (ADP i ATP za obe noge) 3. PBI prosek; korišćenjem prosečnih vrednosti pritisaka nad pedalnim arterijama (ADP i ATP za obe noge). U sva tri slučaja korišćena je vrednost sistolnog brahijalnog pritiska sa ruke na kojoj nema AVF, odnosno pristup za hemodijalizu. Tako smo dobili za svakog pacijenta po ukupno 12 vrednosti PBI za (ADP i ATP) i za desnu i za levu nogu. U sva tri slučaja niža dobijena vrednost je računata kao vrednost PBI za odgovarajuću nogu, a niža od dve noge kao PBI za pacijenta (21,87,107,142–144,208–212). Radili smo poređenja ova tri načina izračunavanja i njihovo slaganje. Izračunati su senzitivnost i specifičnost testa u odnosu na klinički pregled (143,144,208,211). PBI su klasifikovani kao niski < 0.9 ako je bilo koja vrednost bila manja od 0.9; normalni 0.9 – 1.3, ako su sve četiri vrednosti između 0.9 – 1.3, i visoki > 1.3 , ako su pacijenti imali sve vrednosti veće od 1.3 ili bilo koju veću od 1.3 a da su ostale bile normalne (15,100). Pacijenti su kategorisani da imaju PAOB na osnovu kliničkog nalaza, simptoma bolesti po Fontaine-u i vrednosti PBI < 0.9 . Pacijenti koji su imali PBI < 0.9 su kategorisani da imaju PAOB, takođe i pacijenti koji su imali odsustvo pulseva i IK, iako su imali PBI > 0.9 su kategorisani kao da imaju PAOB. Kod ovih pacijenata je dijagnoza PAOB potvrđena CDS nalazom kojim je viđeno suženje krvnih sudova iznad kolena od najmanje 50% i okluzija ili subokluzija jedne ili više potkolenih arterija.

Potencijalni nedostatak merenja je to što nisu korišćene vrednosti pritiska nad obe brahijalne arterije i u formuli za izračunavanje PBI upotrebljavana veća vrednost, što se inače rutinski koristi. Kod ovih bolesnika je to neizvodljivo zbog prisustva AVF odnosno vaskularnog pristupa za hemodijalizu.

Drugi deo studijskog ispitivanja je podrazumevao MDCT angiografski pregled aorte i arterija donjih ekstremiteta koji je urađen kod 65 pacijenata koji su dali pristanak a na osnovu slučajnog uzorka. Kod ovih pacijenata je u istoj nedelji urađen MDCT angiografski pregled i novo merenje PBI po prethodno opisanoj metodologiji.

MDCT angiografski pregled je rađen u danu pre planirane hemodijalize. Pacijenti su imali saglasnost nefrologa za MDCT pregled sa kontrastom, obzirom da su na hemodijalizi.

Pregled je rađen na MDCT aparatu GE BRIHTSPEED 16 po protokolu za MDCT angiografski pregled aorte i arterija donjih ekstremiteta sa kontinuiranim snimanjem u jednom aktu, vremenom rotacije RTG cevi od 0.8s i debljinom preseka od 1.25mm sa brzinom kretanja stuba od 27.50mm po rotaciji.

Za snimanje je korišćen vodeni kontrast VIZIPAQ.

PAOB je dijagnostikovana na osnovu MDCT angiografski verifikovane stenozе > 75% na velikim arterijama od aorte preko ilijačnih, femoralnih i poplitealnih arterija ili okluzije odnosno subokluzije jedne ili više potkolenih arterija. MDCT angiografski nalaz su očitavali iskusni radiolozi bez uvida u klinički nalaz i stanje ispitanika.

Na osnovu MDCT angiografskih nalaza je procenjivana pouzdanost PBI izmerenih pokretnim doplerom sa sfigmomanometrom u dijagnostikovanju PAOB i procenjivanju stepena stenozе krvnih sudova, odnosno težine bolesti. Određena je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna verovatnoća (LR+ i LR-) PBI sa tri modifikovana načina izračunavanja: PBI max, PBI min i PBI prosek u dijagnostikovanju PAOB u odnosu na MDCT angiografski nalaz kao zlatni standard (148).

3.2. Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za ispitivanje povezanosti, metode za ocenu slaganja merenja, metode za ocenu dijagnostičke tačnosti i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i opseg variranja) i relativni brojevi (pokazatelji strukture iskazani su u procentima). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza za poređenje numeričkih varijabli između grupa korišćeni su t-test i Mann-Whitney test, dok su za poređenje kategorialnih varijabli korišćeni Pearsonov hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Od metoda za analizu povezanosti upotrebljeni su Pearsonov koeficijent linearne korelacije i Spearmanov koeficijent korelacije ranga. Od metode za ocenu slaganja merenja korišćen je kappa koeficijent. Za ocenu dijagnostičke tačnosti primenjene su mere senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i ROC analiza. Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Za modelovanje odnosa PAOB kao zavisne varijable i potencijalnih prediktora korišćen je binarni logistički regresioni model. Nulte hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0.05. Podaci su analizirani u statističkom softveru R 3.33 (213).

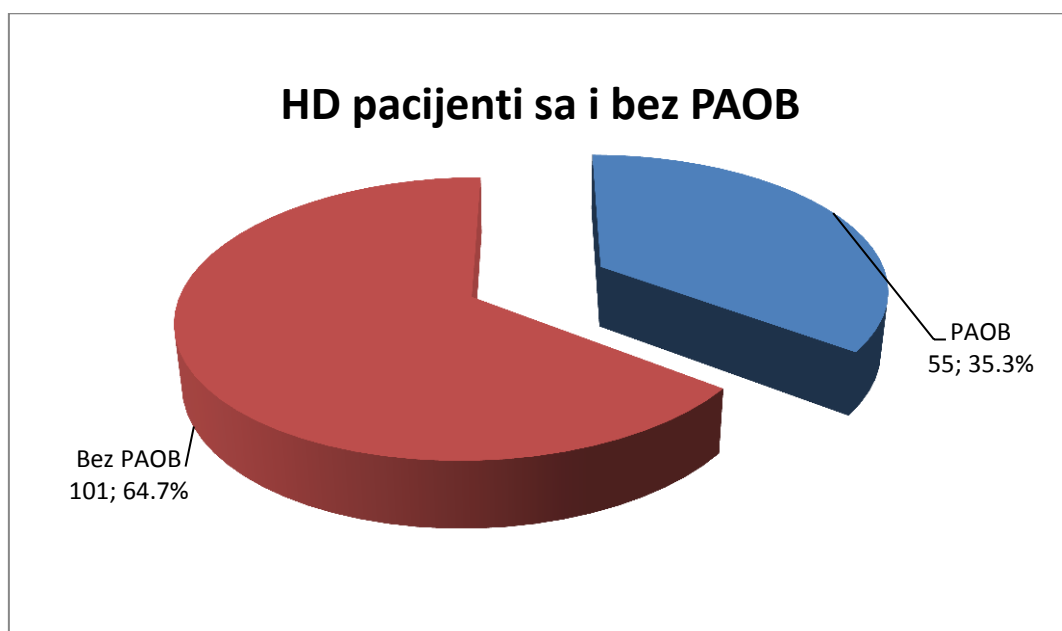
4. REZULTATI

4.1. Sociodemografske karakteristike studijske populacije

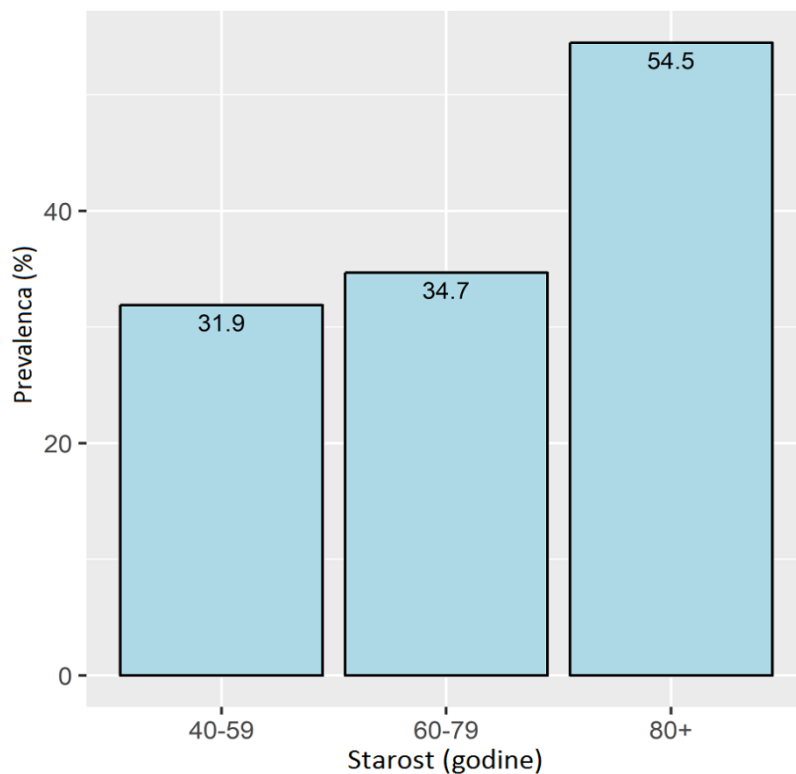
Tabela br. 1. Osnovne sociodemografske karakteristike studijske populacije

Karakteristike	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
Starost, godine, mean±SD	64.5 ± 11.5	67.6 ± 11.0	62.9 ± 11.5	0.014
Pol, n (%)				0.905
Muškarci, n (%)	96 (61.5)	33 (60.0)	63 (62.4)	
Žene, n (%)	60 (38.5)	22 (40.0)	38 (37.6)	
Težina, mean±SD(kg)	68.5 ± 14.4	69.0 ± 14.6	68.2 ± 14.3	0.745
Visina, mean±SD(cm)	168 ± 10	168 ± 9	168 ± 10	0.974
BMI, mean±SD kg/m ²	24.0 ± 4.1	24.2 ± 4.2	23.9 ± 4.0	0.68

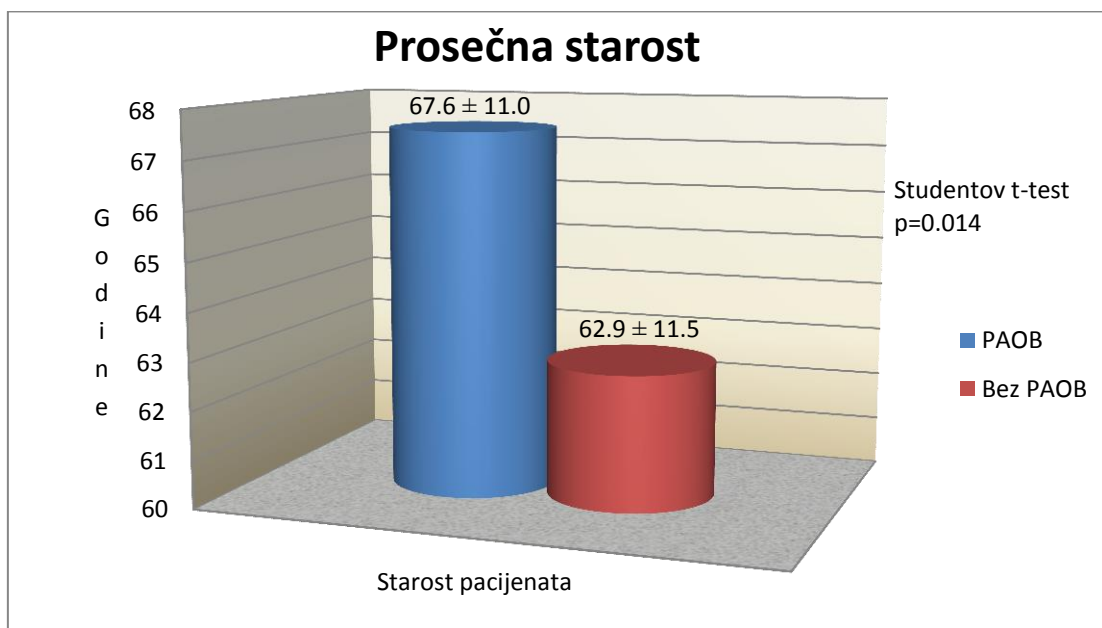
BMI, Body mass index; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



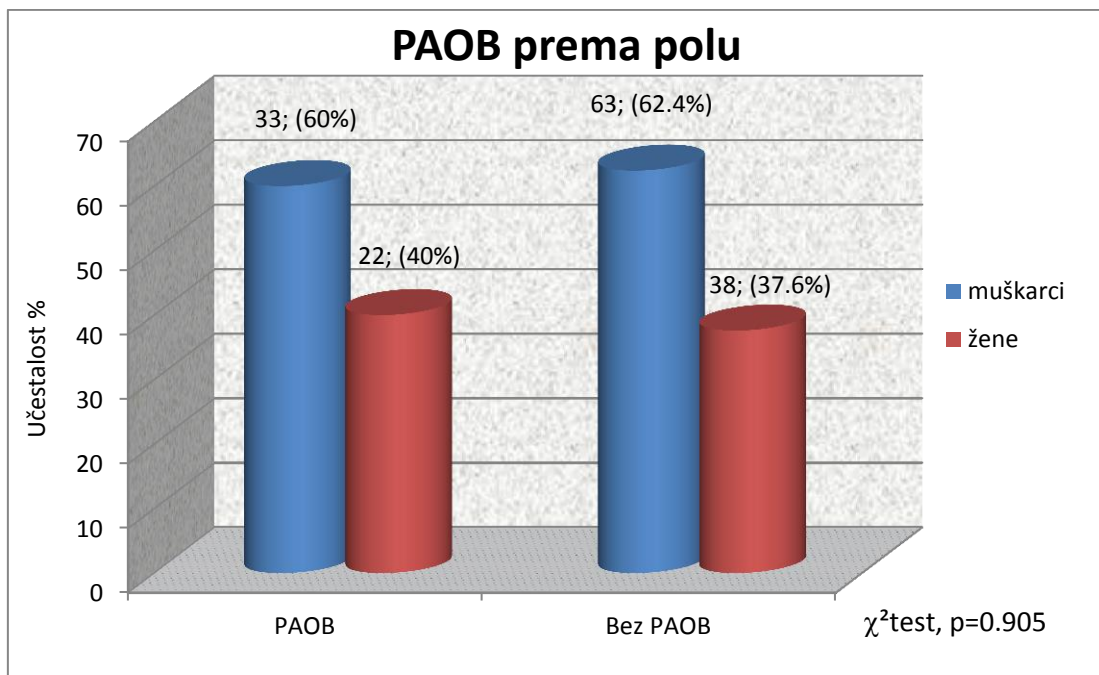
Grafikon br. 1. Distribucija pacijenata na hemodijalizi sa i bez PAOB
Od 156 bolesnika na hemodijalizi 55 ima PAOB 35.3%; (95% CI, 27.7% – 42.8%).



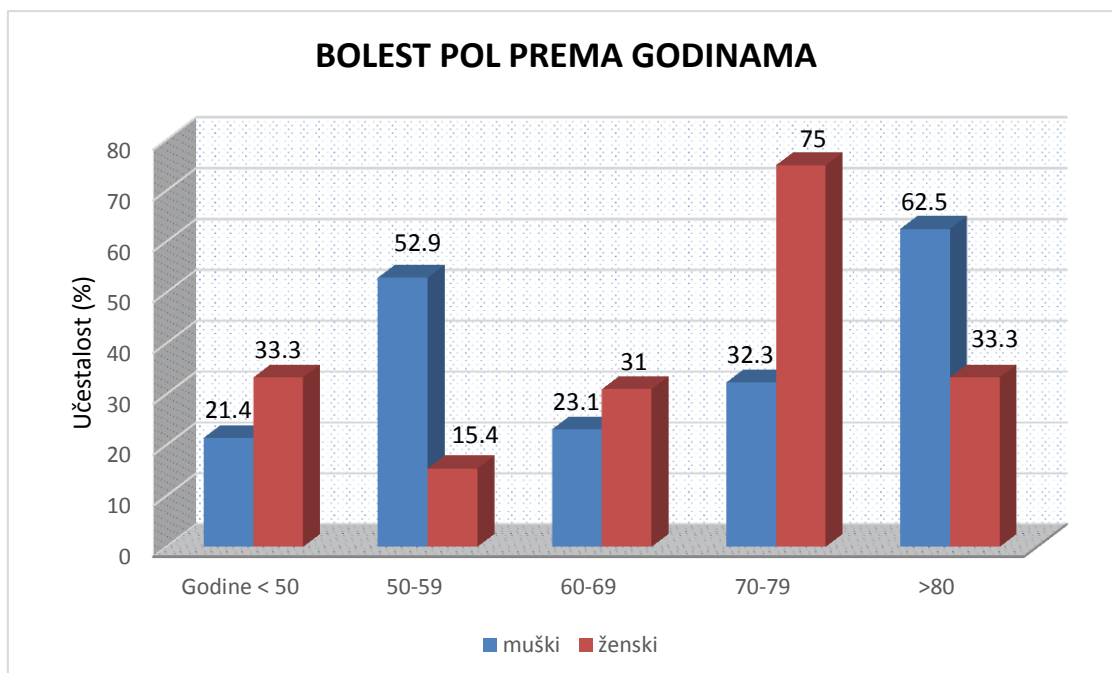
Grafikon br. 2. Prevalenca PAOB kod bolesnika na hemodijalizi u odnosu na starost. Prevalenca PAOB raste sa godinama starosti. Najveća je kod starijih od 80 godina.



Grafikon br. 3. Prosečna starost bolesnika na hemodijalizi sa i bez PAOB. Pacijenti sa PAOB su značajno stariji od pacijenata bez PAOB, Studentov t-test, ($p = 0.014$).



Grafikon br. 4. Distribucija bolesnika na hemodijalizi sa i bez PAOB prema polu. Nije bilo statistički značajne razlike po polu između pacijenata sa i bez PAOB, χ^2 test, ($p = 0.905$).



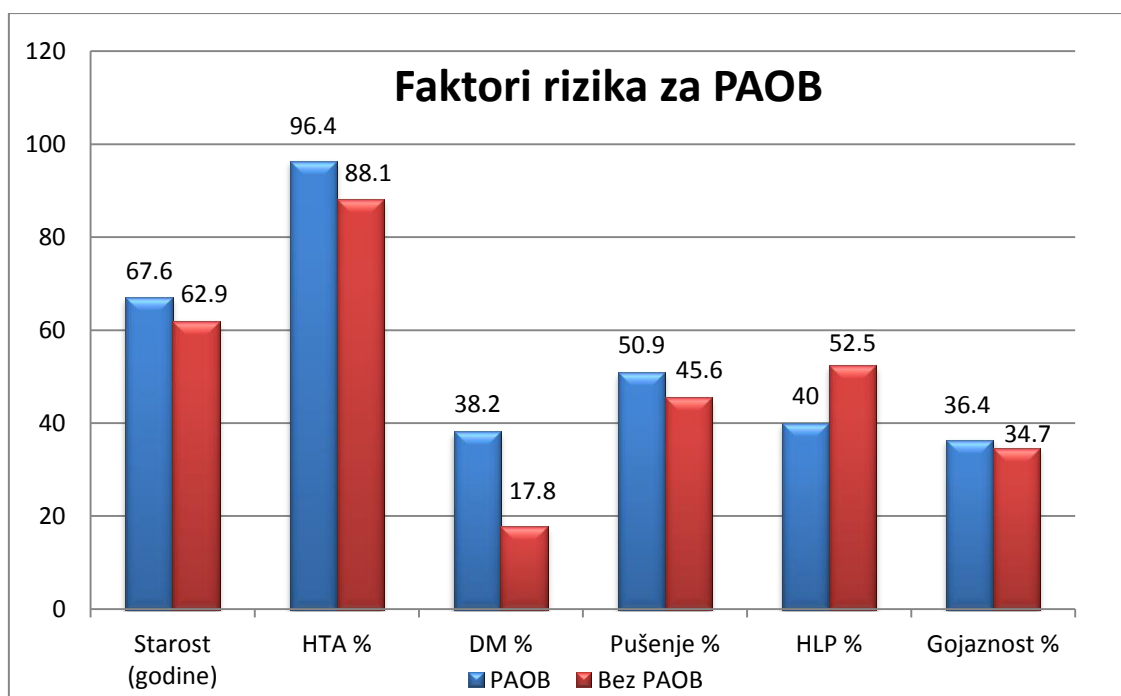
Grafikon br. 5. Distribucija bolesnika sa PAOB prema polu i starosnim kategorijama.

4.2. Faktori rizika i kliničke karakteristike

Tabela br. 2. Faktori rizika za PAOB

Faktori rizika za PAOB	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
Starost, godine, mean±SD	64.5 ± 11.5	67.6 ± 11.0	62.9 ± 11.5	0.014
HTA, n (%)	142 (91.0)	53 (96.4)	89 (88.1)	0.14
Diabetes mellitus, n (%)				0.022
Ne	117 (75.0)	34 (61.8)	83 (82.2)	
Da	39 (25.0)	21 (38.2)	18 (17.8)	
Pušenje, n (%)				0.677
Ne	82 (52.6)	27 (49.1)	55 (54.5)	
Da	39 (25.0)	16 (29.1)	23 (22.8)	
Bivši	35 (22.4)	12 (21.8)	23 (22.8)	
HLP, n (%)	75 (48.1)	22 (40.0)	53 (52.5)	0.136
Gojaznost, n (%)	55 (35.3)	20 (36.4)	35 (34.7)	0.831

HLP, Hiperlipoproteinemija; HTA, Hypertensio arterialis; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



Grafikon br. 6. Zastupljenost faktora rizika za PAOB kod naših bolesnika na hemodijalizi. Starost i DM su značajno više zastupljeni kod bolesnika sa PAOB u odnosu na bolesnika bez PAOB ($p < 0.05$), kod ostalih faktora rizika nema značajne razlike, čak postoji paradoks da je HLP prisutnija kod bolesnika bez PAOB u odnosu na one sa PAOB ali bez statistički značajne razlike.

Tabela br. 3. Kliničke karakteristike studijske populacije

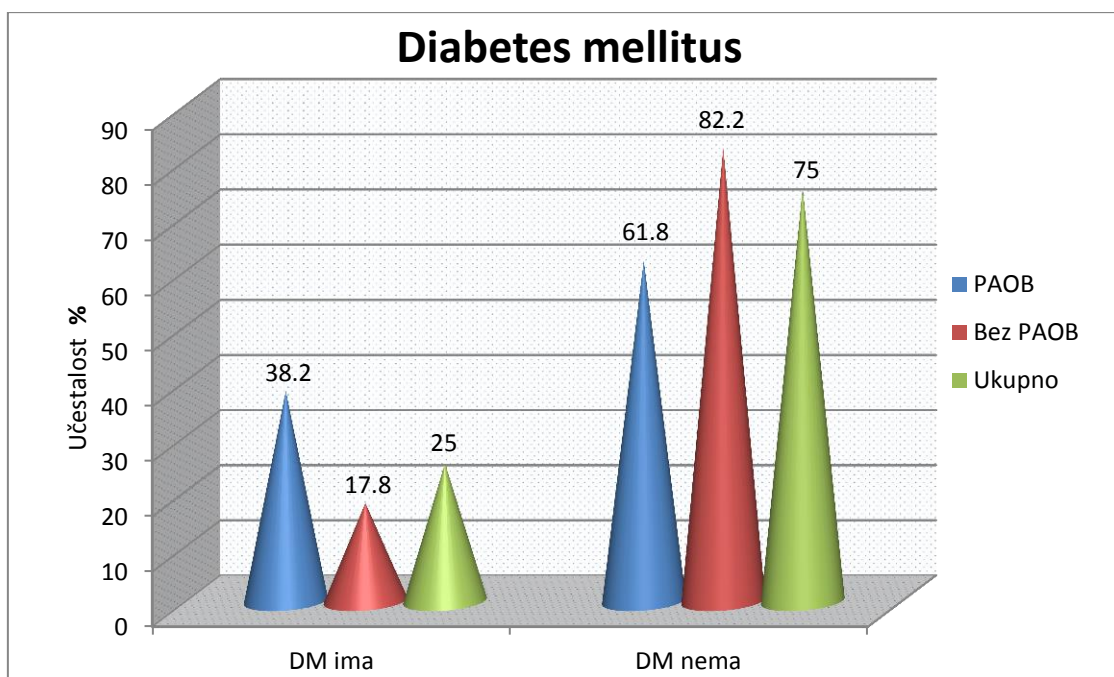
Karakteristike	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	P
HTA, n (%)	142 (91.0)	53 (96.4)	89 (88.1)	0.14
CAD, n (%)	54 (34.6)	20 (36.4)	34 (33.7)	0.801
Angina pectoris, n (%)	45 (28.9)	15 (27.3)	30 (29.7)	0.750
Infarkt miokarda, n (%)	14 (9.0)	8 (14.8)	6 (5.9)	0.081
CABG, PCI, n (%)	15 (9.6)	8 (14.8)	7 (6.9)	0.153
CVI, n (%)	6 (3.9)	4 (7.3)	2 (2.0)	0.186
Diabetes mellitus, n (%)				0.022
Ne	117 (75.0)	34 (61.8)	83 (82.2)	
Da	39 (25.0)	21 (38.2)	18 (17.8)	
Anemija, n (%)	144 (92.3)	54 (98.2)	90 (89.1)	0.042
Gojaznost, n (%)	55 (35.3)	20 (36.4)	35 (34.7)	0.831
Sistolni KP, mmHg				
Pre HD	131 ± 18	129 ± 25	132 ± 18	0.470
Posle HD	122 ± 16	119 ± 22	122 ± 15	0.256
Dijastolni KP, mmHg				
Pre HD	67 ± 9	65 ± 12	68 ± 9	0.113
Posle HD	66 ± 7	65 ± 11	66 ± 7	0.534
Pulsni pritisak mmHg				
Pre HD	64.4 ± 13.5	65.3 ± 13.9	63.9 ± 13.3	0.518
Posle HD	55.8 ± 11.2	54.8 ± 12.5	56.4 ± 10.4	0.410
Δ promena (%)	-12.8	-14.2	-11.7	
median (range)	(-48.7, 75)	(-48.7, 25)	(-45.6, 75)	0.118
MAP mmHg				
Pre HD	89.0 ± 11.5	88.1 ± 11.9	89.4 ± 11.4	0.519
Posle HD	84.8 ± 9.9	84.5 ± 10.2	84.9 ± 9.8	0.811
Δ promena (%)	-4.4	-5.1	-4.1	
median (range)	(-23.8, 20.9)	(-22.3, 20.8)	(-23.8, 20.9)	0.738
Adragao skor (median range)	1 (0 – 6)	2 (0 – 6)	1 (0 – 5)	0.122
Hipertrofija LK, n (%)	17 (10.9)	5 (9.8)	12 (12.9)	0.582

BMI, Body mass index; CAD, Coronary artery disease; CABG, Coronary artery bypass graft; CVI, Cerebrovaskularni insult; HD, Hemodijaliza; Hipertrofija LK, Hipertrofija leve komore; HTA, Hypertensio arterialis; KP, Krvni pritisak; MAP, Mean arterial pressure (srednji arterijski pritisak); PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; PCI, Percutaneous coronary intervention;

Tabela br. 4. Prisustvo Diabetes mellitus kod bolesnika na hemodijalizi

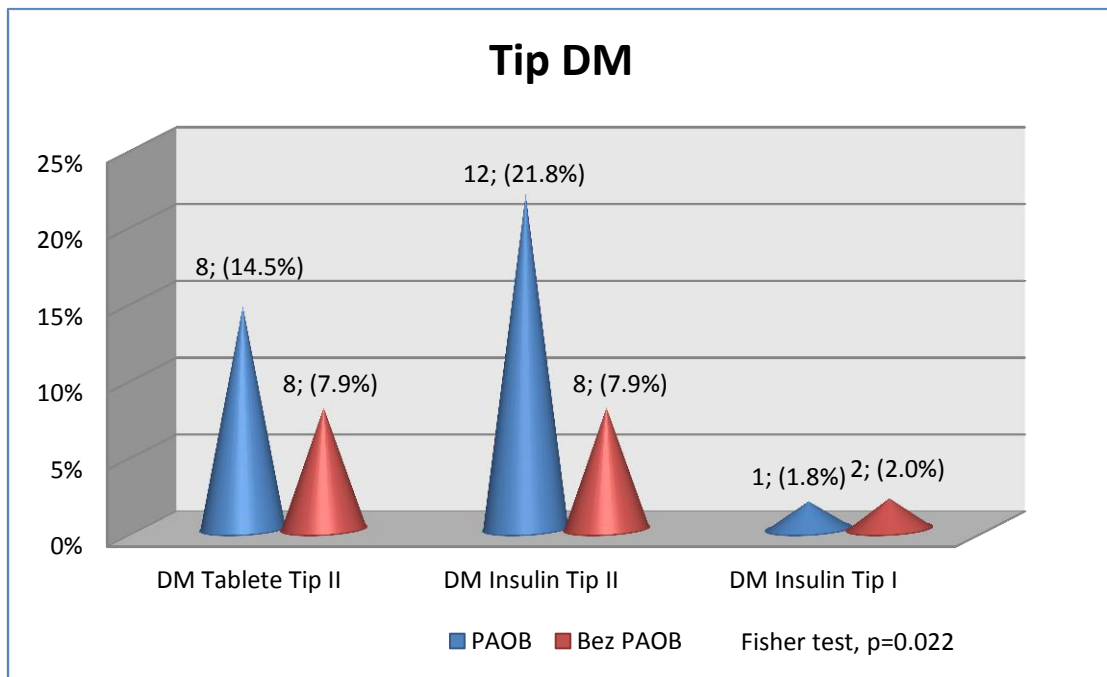
Diabetes mellitus, n (%)	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
Ne	117 (75.0)	34 (61.8)	83 (82.2)	0.022
Tip II oralna terapija	16 (10.3)	8 (14.5)	8 (7.9)	
Tip II Insulin	20 (12.8)	12 (21.8)	8 (7.9)	
Tip I Insulin	3 (1.9)	1 (1.8)	2 (2.0)	

PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;

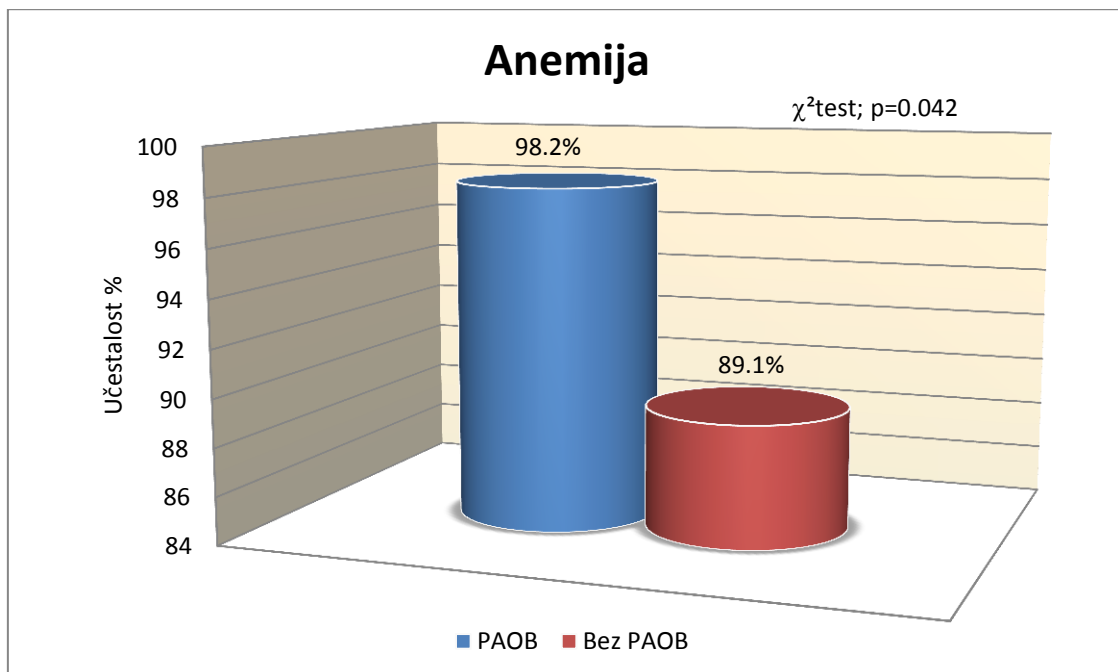


Grafikon br. 7. Prisustvo Diabetes mellitus kod pacijenata na hemodijalizi

DM je statistički značajno više zastupljen u grupi pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB, Fisher-ov test, ($p = 0.022$). Od ukupno 55 pacijenata sa PAOB, 21 (38.2%) ima DM, a od onih bez PAOB, samo 18 (17.8%) ima DM.



Grafikon br. 8. Distribucija bolesnika na hemodijalizi na osnovu tipa DM i terapije. U grupi pacijenata sa PAOB najviše je onih koji su na Insulinu i imaju tip II DM (12), što je (57.1%) od ukupnog broja pacijenata sa PAOB i DM.

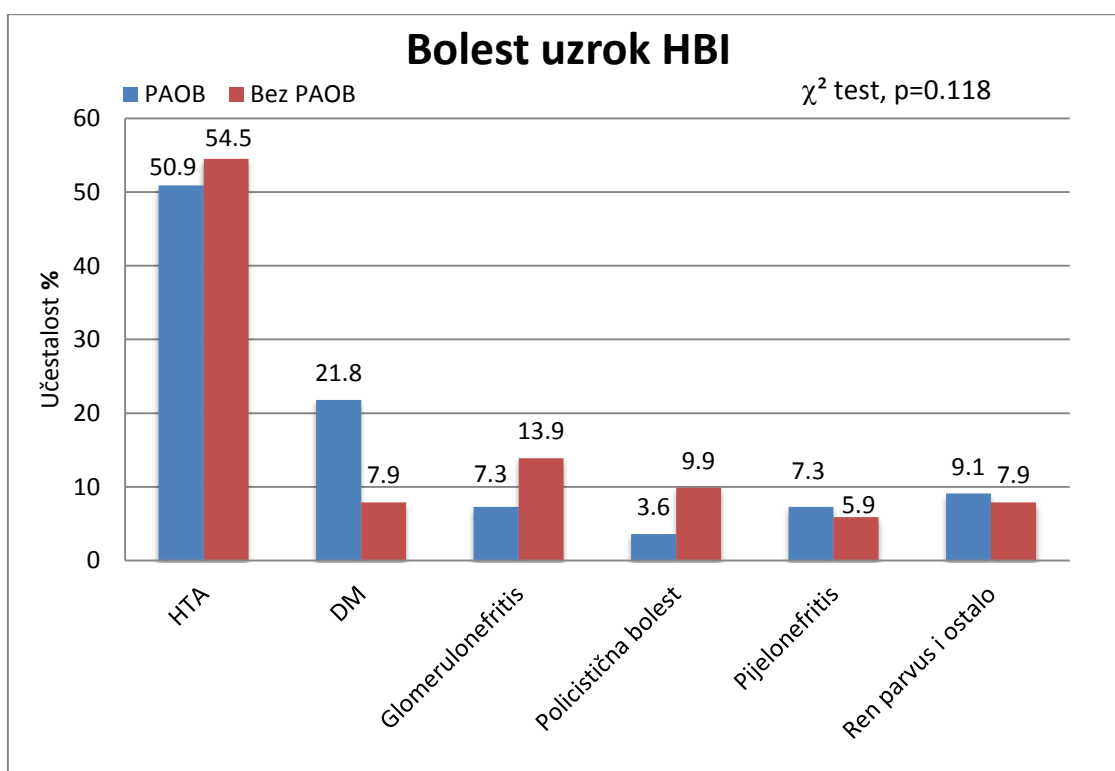


Grafikon br. 9. Prisustvo anemije kod bolesnika na hemodijalizi sa i bez PAOB. Broj pacijenata sa anemijom i PAOB je statistički značajno veći od broja anemičnih pacijenata bez PAOB, χ^2 test, (p = 0.042).

Tabela br. 5. Primarna bubrežna bolest uzrok HBI i hemodijalize kod naših bolesnika

Osnovna bubrežna bolest	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
Hipertenzija	83 (53.2)	28 (50.9)	55 (54.5)	0.119
Diabetes mellitus	20 (12.8)	12 (21.8)	8 (7.9)	
Glomerulonefritis	18 (11.5)	4 (7.3)	14 (13.9)	
Cistična bolest	12 (7.7)	2 (3.6)	10 (9.9)	
Pijelonefritis i opstruktivne uropatije	10 (6.4)	4 (7.3)	6 (5.9)	
Ostalo	13 (8.3)	5 (9.1)	8 (7.9)	

PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;

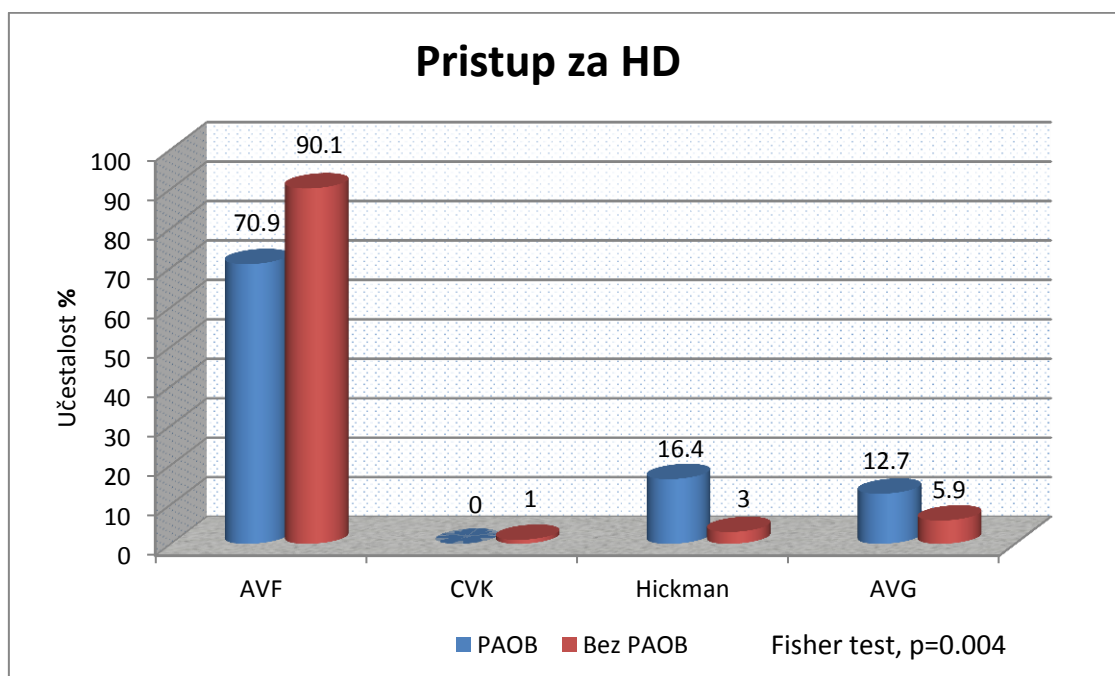


Grafikon br. 10. Primarna bubrežna bolest uzrok HBI i hemodijalize kod naših bolesnika. Kod bolesnika na hemodijalizi koji imaju PAOB dve vodeće bolesti koje dovode do terminalne uremije su Hipertenzivna nefroskleroza kod 50.9% i Dijabetesna nefropatija kod 21.8% bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa χ^2 test, ($p = 0.118$).

Tabela br. 6. Dijalizne karakteristike studijske populacije

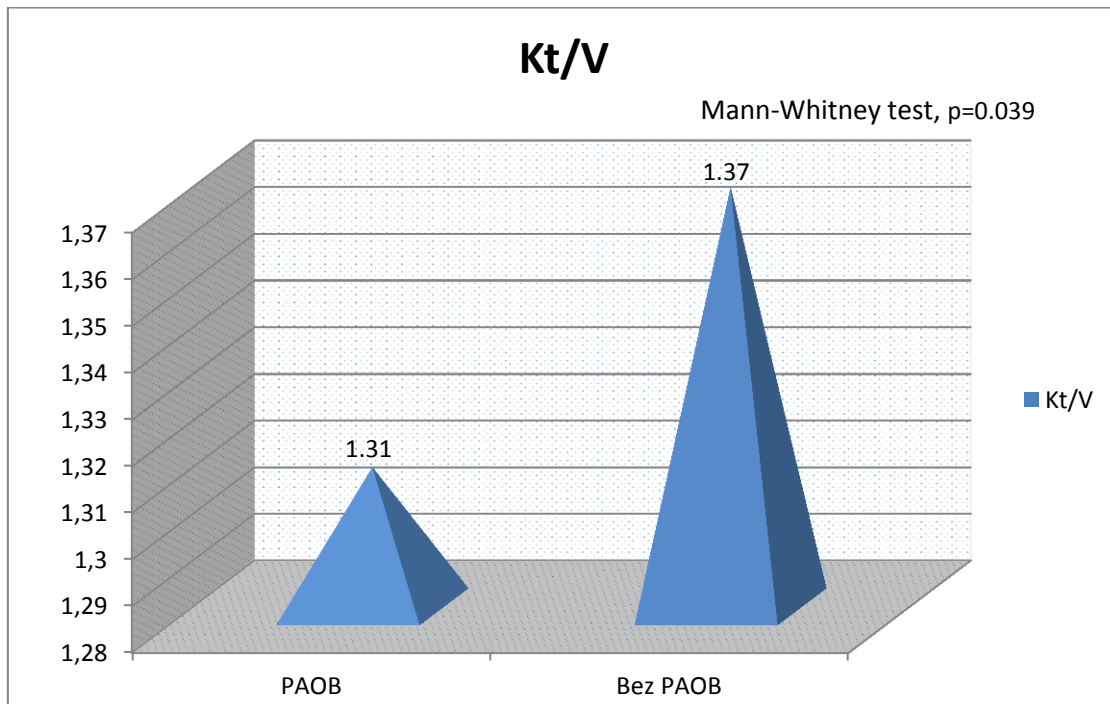
	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	P
Pristup za HD, n (%)				0.004
AVF	130 (83.3)	39 (70.9)	91 (90.1)	
CVK	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Hickman kateter	12 (7.7)	9 (16.4)	3 (3.0)	
AVG	13 (8.3)	7 (12.7)	6 (5.9)	
Trajanje HD, n (%)				0.071
4h	134 (85.9)	51 (92.7)	83 (82.2)	
5h	22 (14.1)	4 (7.3)	18 (17.8)	
HD, period, meseci				
median (range)	55 (0, 354)	55 (0, 264)	55 (0, 354)	0.867
mean ± sd	71.7 ± 69.5	67.9 ± 61.8	73.8 ± 73.6	0.611
Tip HD, n (%)				0.086
HDF	29 (18.6)	6 (10.9)	23 (22.8)	
High flux HD	127 (81.4)	49 (89.1)	78 (77.2)	
Kt/V				
median (range)	1.34 (0.51, 3.35)	1.31 (0.82, 2.14)	1.37 (0.51, 3.34)	0.039

AVF, Arteriovenska fistula; AVG, Arteriovenski graft; CVK, Centralni venski kateter; HD, Hemodijaliza; HDF, Hemodijafiltracija; Kt/V, Adekvatnost hemodijalize; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



Grafikon br. 11. Pristup za hemodijalizu kod pacijenata sa i bez PAOB

Postoji statistički značajna razlika u pristupu za hemodijalizu kod pacijenata sa i bez PAOB, Fisherov test, (p = 0.004).



Grafikon br. 12. Vrednosti Kt/V kod pacijenata na hemodijalizi

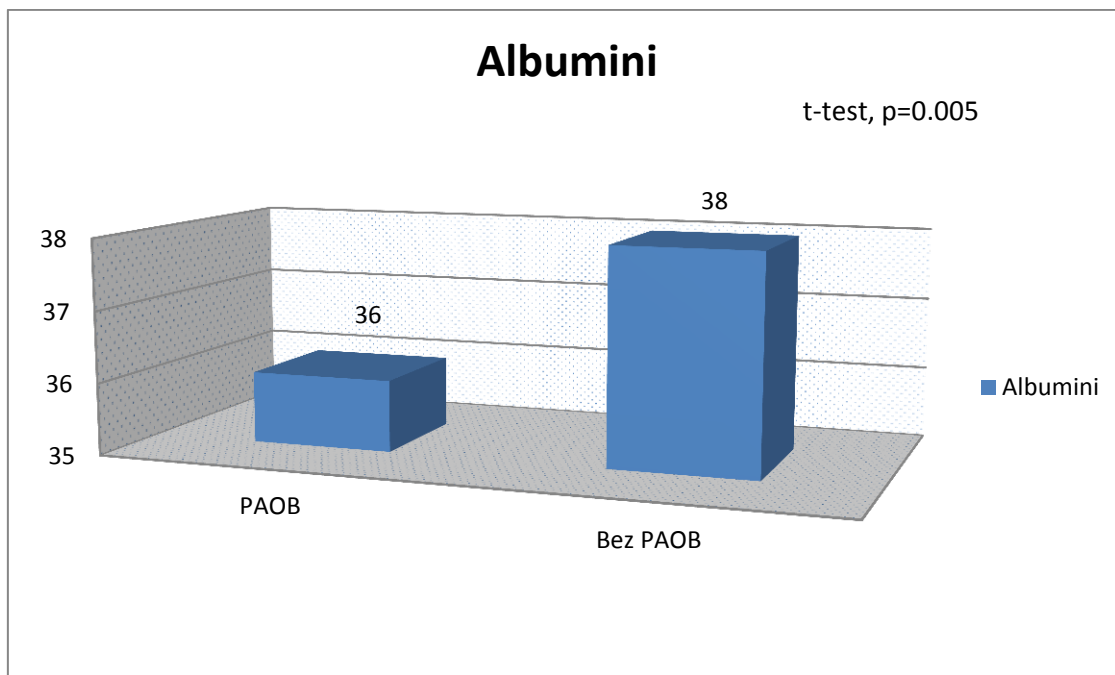
Pacijenti sa PAOB imaju značajno niže vrednosti Kt/V od pacijenata bez PAOB, Mann-Whitney test, ($p = 0.039$).

4.3. Biohemijske karakteristike

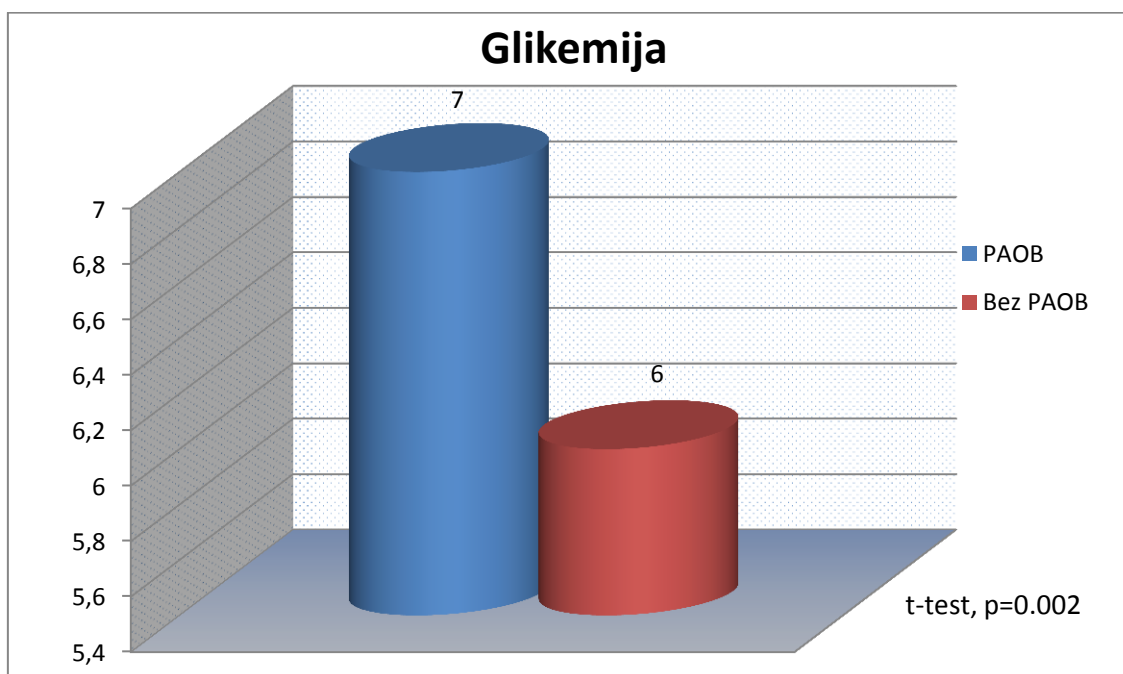
Tabela br. 7. Biohemijske karakteristike studijske populacije

Karakteristike	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
Urea, mmol/l	23.1 ± 4.7	23.3 ± 5.1	22.9 ± 4.4	0.663
Kreatinin, µmol/l	840 ± 164	837 ± 182	841 ± 155	0.878
Proteini, g/L	68 ± 4	69 ± 4	68 ± 4	0.114
Albumini, g/L	37 ± 2	36 ± 2	38 ± 2	0.005
Glikemija, mmol/l	6.4 ± 1.9	7.0 ± 2.1	6.0 ± 1.7	0.002
Holesterol, mmol/l	4.2 ± 1.0	4.0 ± 0.8	4.4 ± 1.1	0.024
Trigliceridi, mmol/l	1.83 ± 0.93	1.82 ± 1.07	1.83 ± 0.85	0.934
Uric acid, µmol/l	364.5 ± 64.0	365.5 ± 67.3	364.0 ± 62.3	0.889
Eritrociti, x10 ¹² /L	3.42 ± 0.30	3.41 ± 0.29	3.43 ± 0.30	0.663
Hemoglobin, g/dL	10.4 ± 0.9	10.3 ± 0.8	10.4 ± 1.0	0.373
Fe, µmol/l mean±SD	10.9 ± 3.3	9.9 ± 3.0	11.5 ± 3.3	0.004
T-Sat. %	0.29	0.28	0.29	0.064
median (range)	(0.08 – 7.49)	(0.08 – 0.54)	(0.15 – 7.49)	
Feritin, ng/mL	279	285	274	0.201
median (range)	(28 – 1126)	(44 – 906)	(28 – 1126)	
Leukociti, x10 ⁹ /L	7.05 ± 2.25	7.47 ± 2.19	6.82 ± 2.26	0.086
CRP, mg/L	7.3	9.7	6.6	<0.001
median (range)	(0.4 – 104.3)	(0.9 – 104.3)	(0.4 – 64.9)	
K, mean±sd	5.22 ± 0.98	5.20 ± 1.40	5.24 ± 0.65	0.775
Na, mmol/l	136.6 ± 3.7	136.7 ± 2.2	136.6 ± 4.4	0.818
Kalcijum, mmol/l	2.27 ± 0.17	2.26 ± 0.15	2.27 ± 0.17	0.732
Ca x P, mean±sd	3.40 ± 1.03	3.43 ± 1.03	3.39 ± 1.03	0.848
Fosfor, mmol/l	1.50 ± 0.42	1.51 ± 0.43	1.48 ± 0.41	0.74
Magnezijum, mmol/l	1.36 ± 0.15	1.34 ± 0.14	1.38 ± 0.16	0.119
Parathormon, pg/ml	130.8	123.5	134.8	0.541
median (range)	(6.1 – 4184)	(14.6 – 564.6)	(6.1 – 4184.0)	
Alkalna fosfataza, U/L	69.8 (19.3 – 298.0)	69.5 (19.3 – 298.0)	70.3 (27.5 – 275.3)	0.708

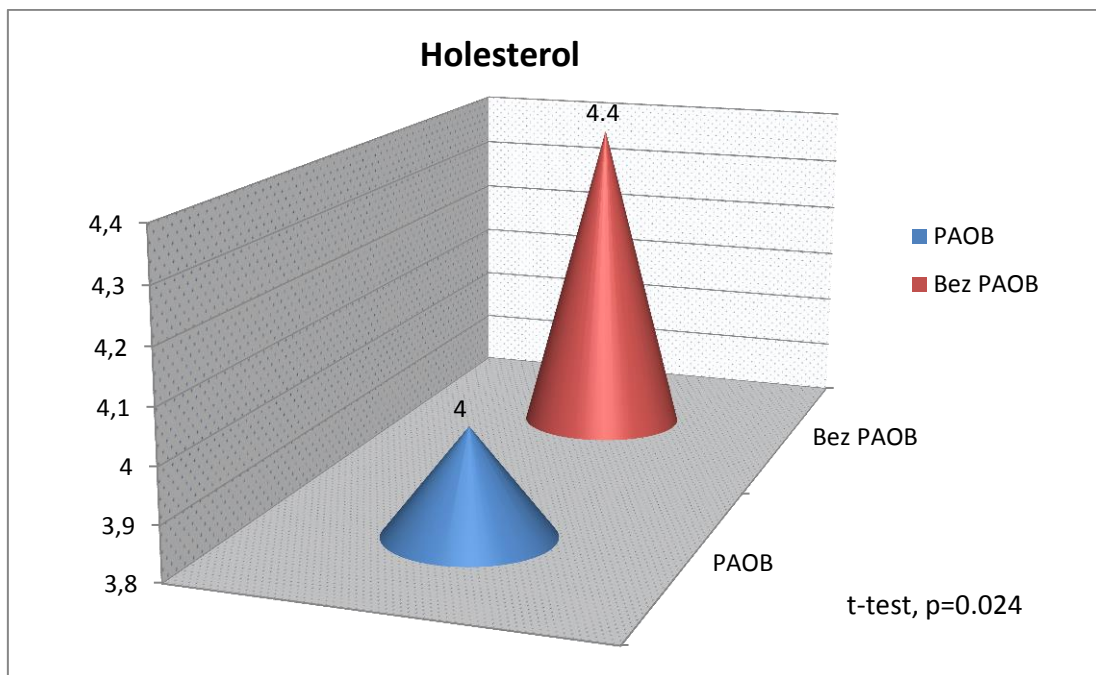
Ca x P, Kalcijum x fosfor; CRP, C-reaktivni protein; Fe, Ferum-gvožđe; K, Kalijum; Na, Natrijum; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; T-sat. Transferin saturacija;



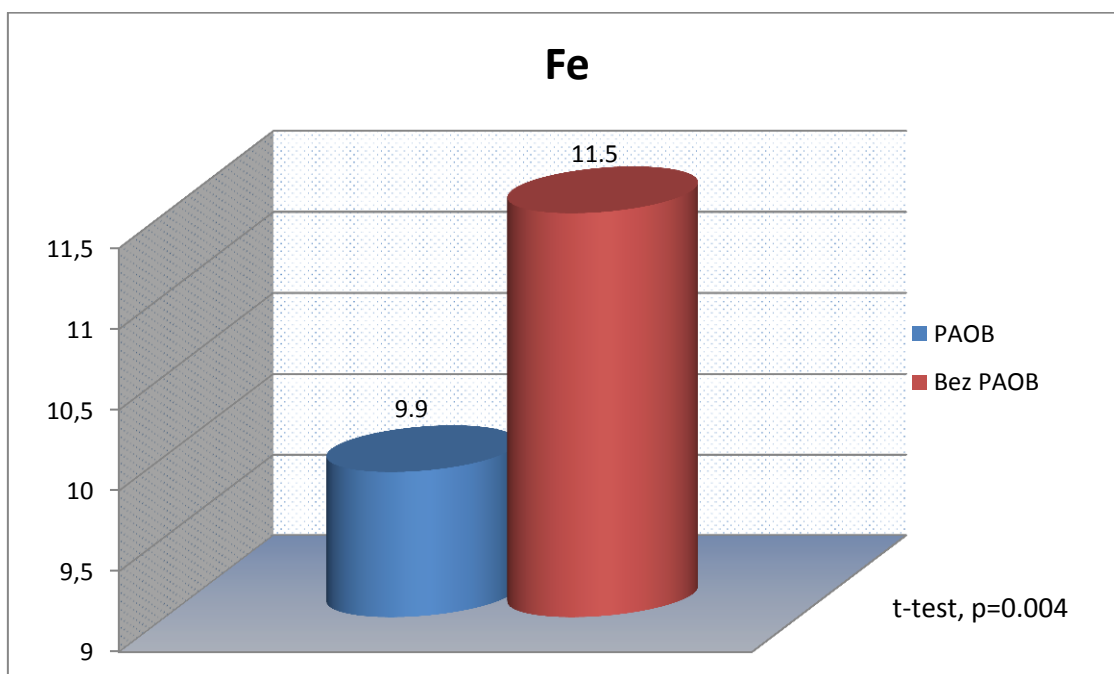
Grafikon br. 13. Prosečne vrednosti albumina kod pacijenata na hemodijalizi sa i bez PAOB. Pacijenti sa PAOB imaju statistički značajno niže vrednosti albumina od pacijenata bez PAOB, t-test, ($p = 0.005$).



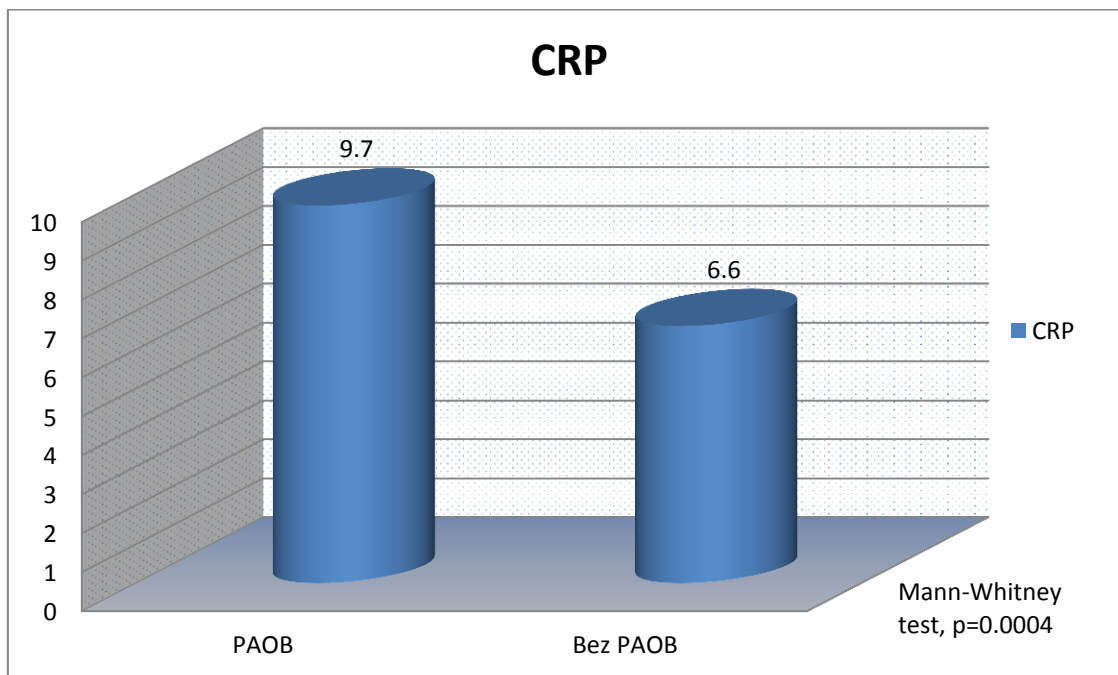
Grafikon br. 14. Vrednosti glikemije kod pacijenata na hemodijalizi. Prosečna vrednost glikemije je značajno viša kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB, t-test, ($p = 0.002$).



Grafikon br. 15. Vrednosti ukupnog holesterola kod pacijenata na hemodijalizi
 Pacijenti bez PAOB imaju značajno više vrednosti holesterola od pacijenata sa PAOB
 t-test, ($p = 0.024$).



Grafikon br. 16. Vrednosti gvožđa kod pacijenata na hemodijalizi
 Pacijenti sa PAOB imaju značajno niže vrednosti serumskog gvožđa od pacijenata bez
 PAOB, t-test, ($p = 0.004$).



Grafikon br. 17. Vrednosti CRP-a kod pacijenata na hemodijalizi

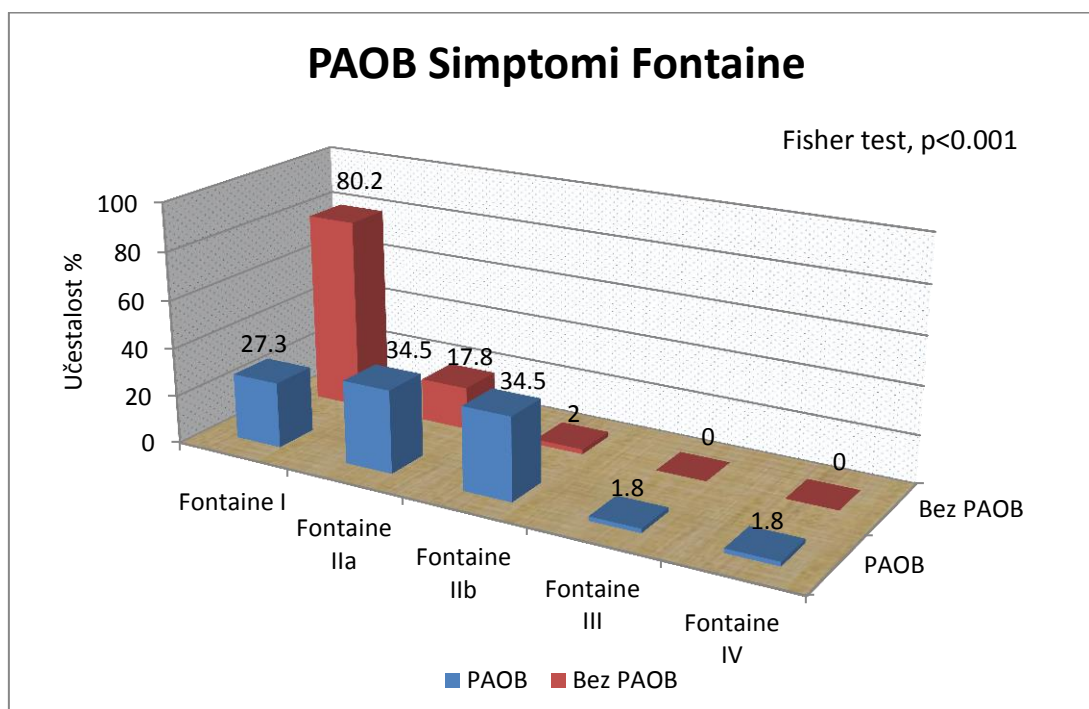
Pacijenti sa PAOB imaju značajno više vrednosti CRP-a u odnosu na one bez PAOB Mann-Whitney test, ($p < 0.001$).

4.4. Simptomi PAOB i rezultati kliničkih nalaza

Tabela br. 8. Simptomi bolesti po Fontaine-u kod pacijenata na hemodijalizi

	Ukupno	PAOB	Bez PAOB	p
PAOB Simptomi Fontaine, n (%)	156	55	101	
I	96 (61.5)	15 (27.3)	81 (80.2)	
IIa	37 (23.7)	19 (34.5)	18 (17.8)	
IIb	21 (13.5)	19 (34.5)	2 (2.0)	< 0.001
III	1 (0.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	
IV	1 (0.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	

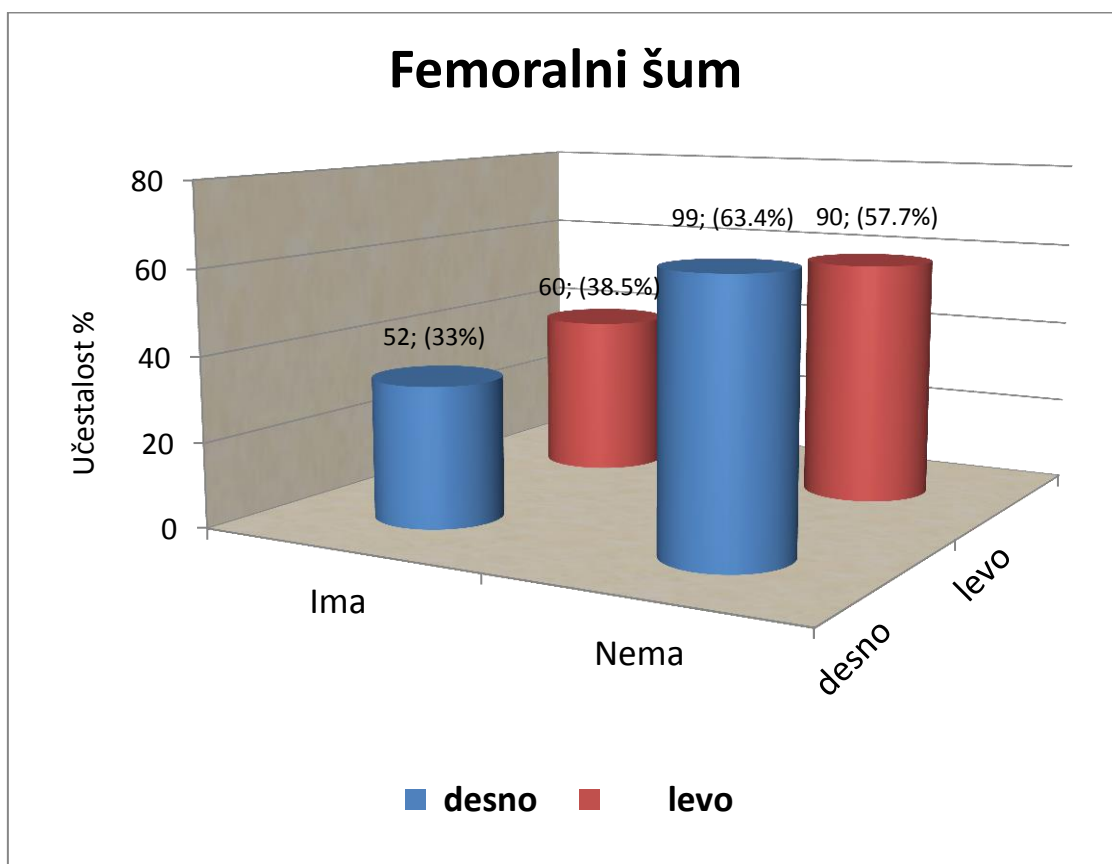
PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



Grafikon br. 18. Simptomi bolesti po Fontaine-u. Pacijenti sa PAOB imaju značajno izraženije IK u odnosu na pacijente bez PAOB, Fisher test, ($p < 0.001$).

Tabela br. 9. Prisustvo femoralnog šuma u desnoj i levoj preponi

Femoralni šum, n (%)	Desno		Levo	
	Ima	Nema	Ima	Nema
	52 (33%)	99 (63.4%)	60 (38.5%)	90 (57.7%)

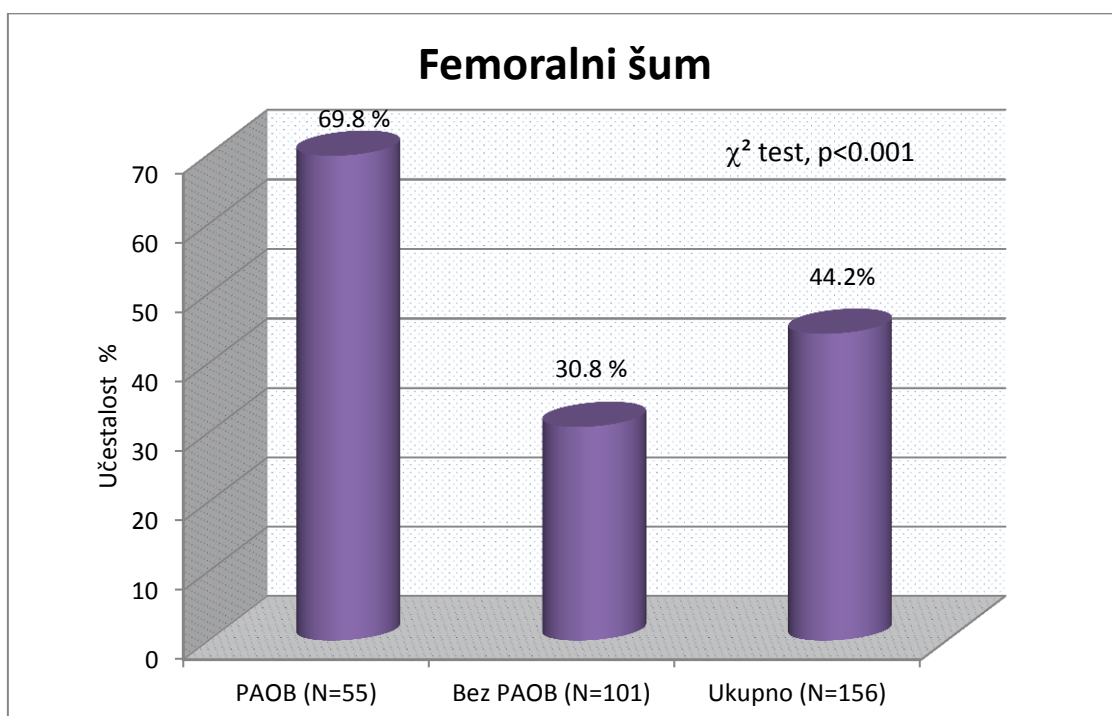


Grafikon br. 19. Prisustvo femoralnog šuma u desnoj i levoj preponi
Femoralni šum je prisutan desno kod 52 (33%) i levo kod 60 (38.5%) bolesnika.

Tabela br. 10. Prisustvo femoralnog šuma kod pacijenata na hemodijalizi

	Ukupno	PAOB	Bez PAOB	p
Femoralni šum, n (%)	68 (44.2%)	37 (69.8%)	31 (30.8%)	< 0.001

PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



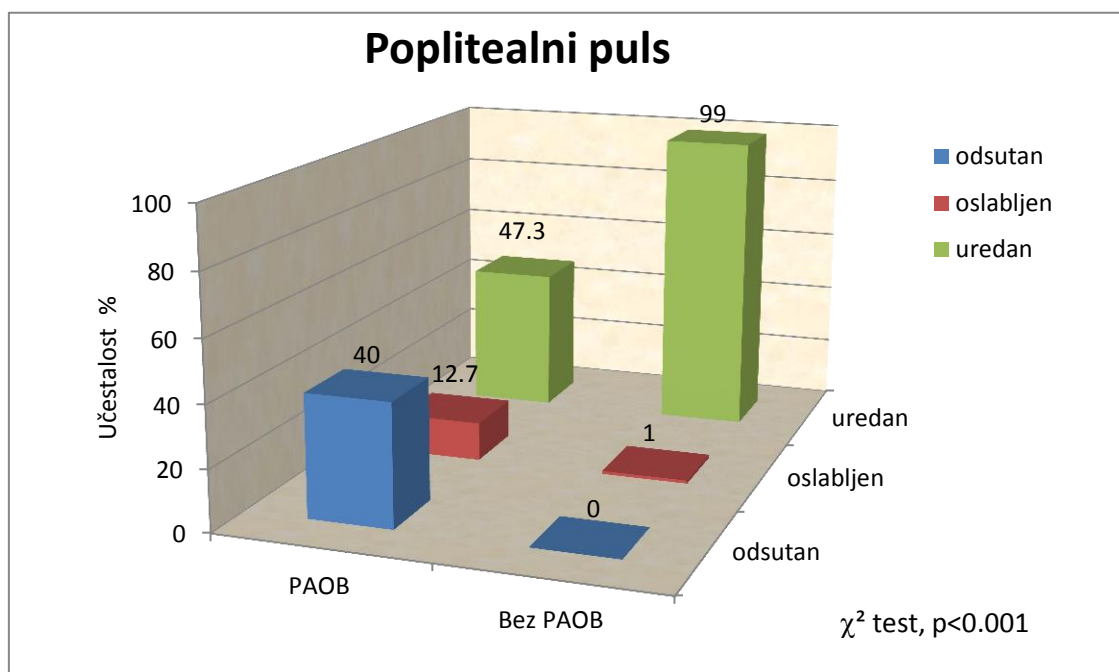
Grafikon br. 20. Prisustvo femoralnog šuma kod pacijenata na hemodijalizi

Pacijenti sa PAOB imaju statistički značajno više prisutan femoralni šum od pacijenata bez PAOB, χ^2 test, ($p < 0.001$).

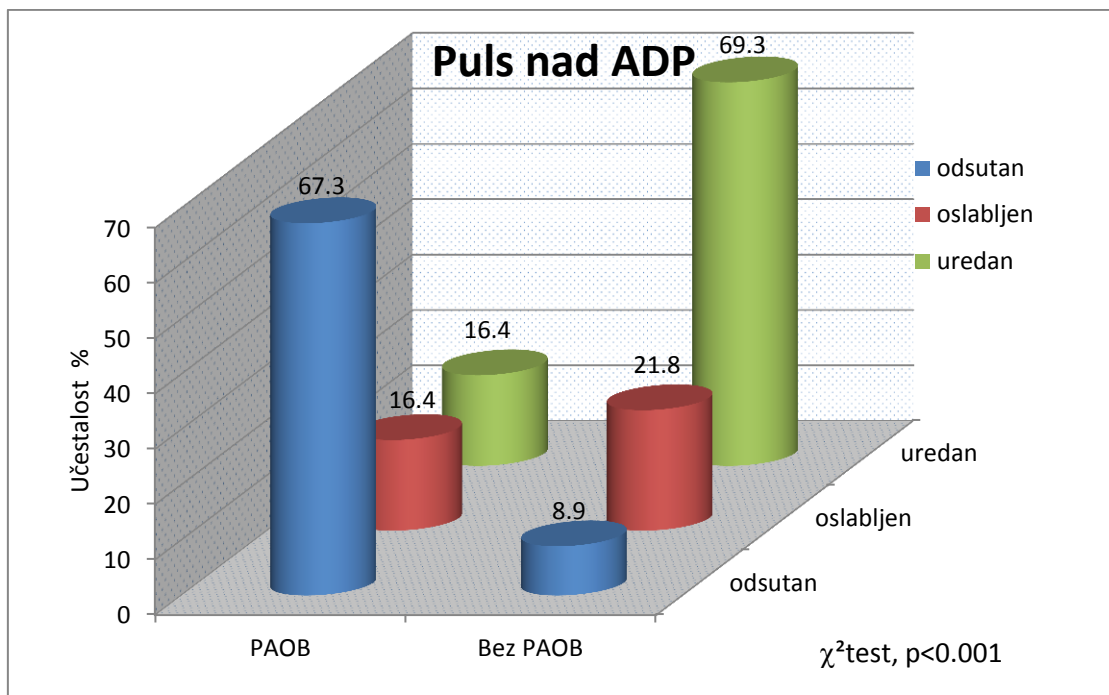
Tabela br. 11. Karakteristike kliničkog nalaza vaskularnog pregleda kod pacijenata na hemodijalizi

Klinički nalaz	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
Femoralni puls, n (%)				F=0.042
Odsutan	1 (0.6)	1 (1.8)	0 (0)	
Oslabljen	2 (1.3)	2 (3.6)	0 (0)	
Uredan	153 (98.1)	52 (94.5)	101 (100)	
Poplitealni puls, n (%)				<0.001
Odsutan	22 (14.1)	22 (40.0)	0 (0)	
Oslabljen	8 (5.1)	7 (12.7)	1 (1)	
Uredan	126 (80.8)	26 (47.3)	100(99)	
ADP puls, n (%)				<0.001
Odsutan	46 (29.5)	37 (67.3)	9 (8.9)	
Oslabljen	31 (19.9)	9 (16.4)	22 (21.8)	
Uredan	79 (50.6)	9 (16.4)	70 (69.3)	
ATP puls n, (%)				<0.001
Odsutan	50 (32.1)	41 (74.5)	9 (8.9)	
Oslabljen	39 (25.0)	11 (20.0)	28 (27.7)	
Uredan	67 (42.9)	3 (5.5)	64 (63.4)	

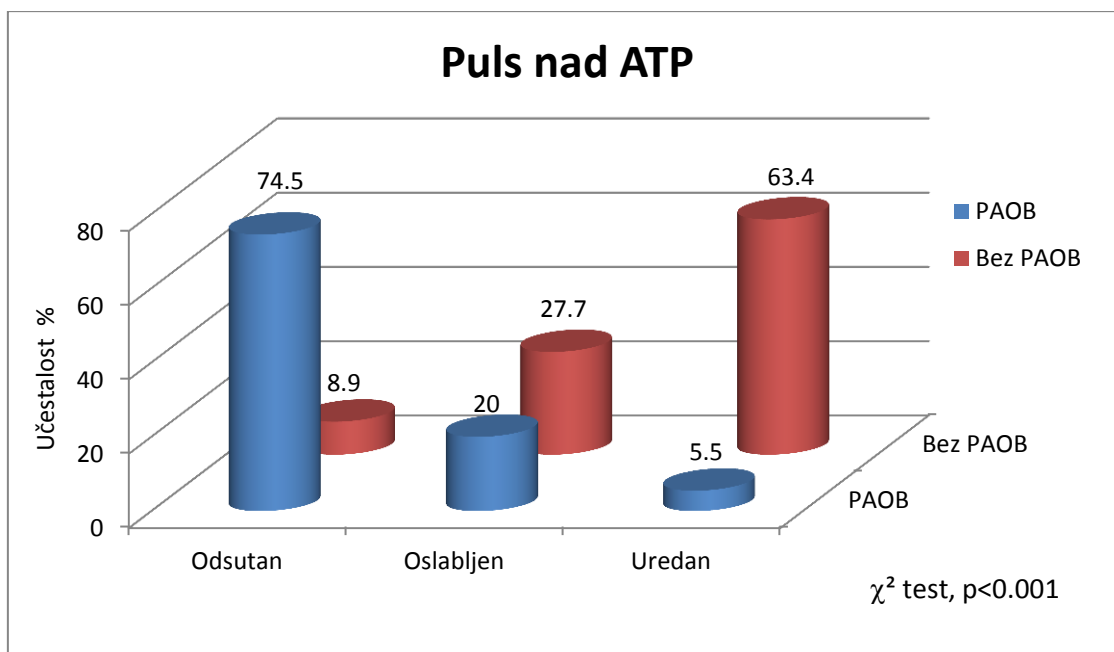
ADP, Arterija dorsalis pedis; ATP, Arterija tibialis posterior; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



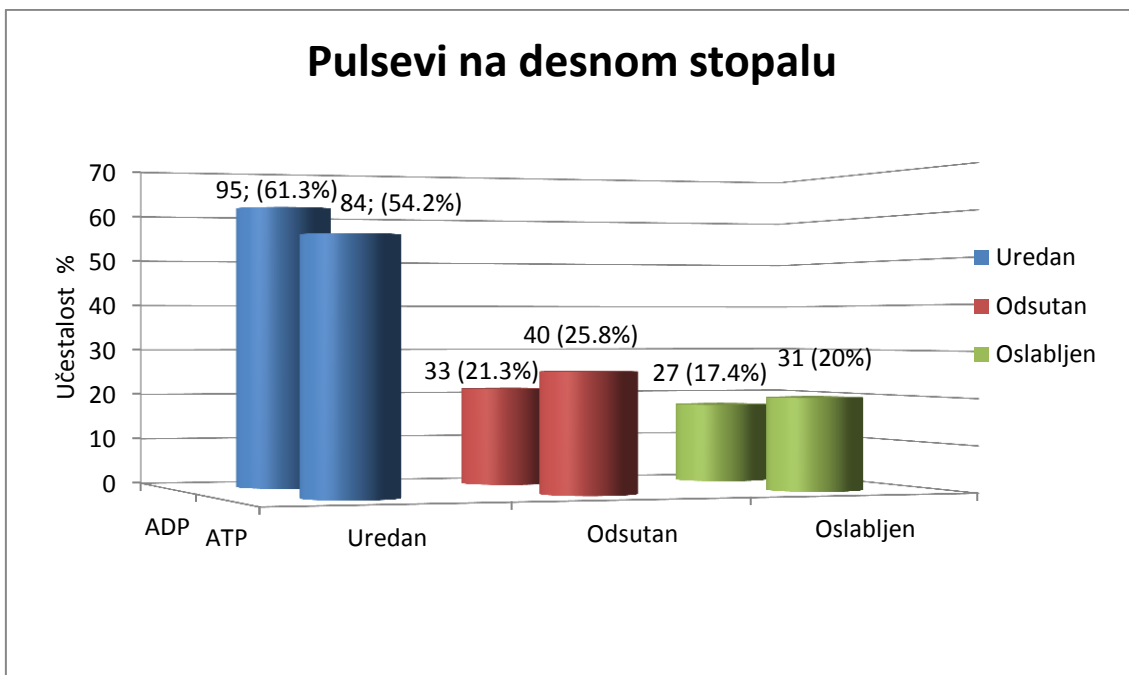
Grafikon br. 21. Prisustvo pulsa nad poplitealnim arterijama kod HD pacijenata. Puls nad poplitealnim arterijama je značajno više odsutan kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB, χ^2 test, (p < 0.001).



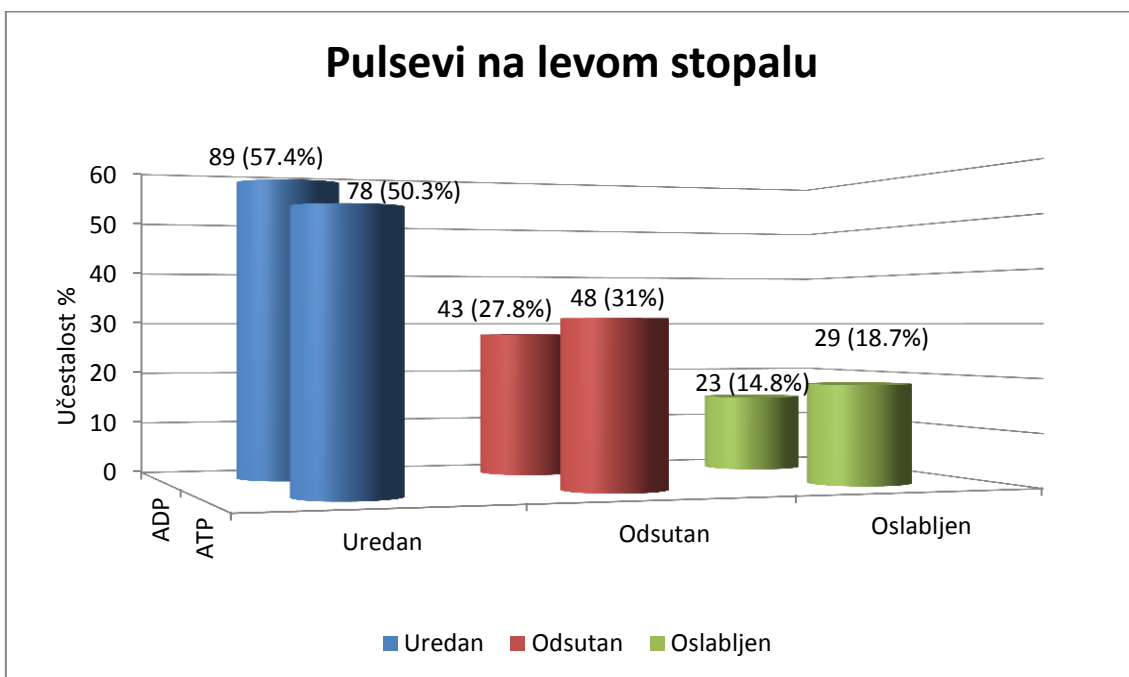
Grafikon br. 22. Prisustvo pulsa nad ADP kod HD pacijenata. Puls nad ADP nema 67.3% pacijenata sa PAOB dok samo 8.9% pacijenata bez PAOB nema puls nad ADP, χ^2 test, ($p < 0.001$).



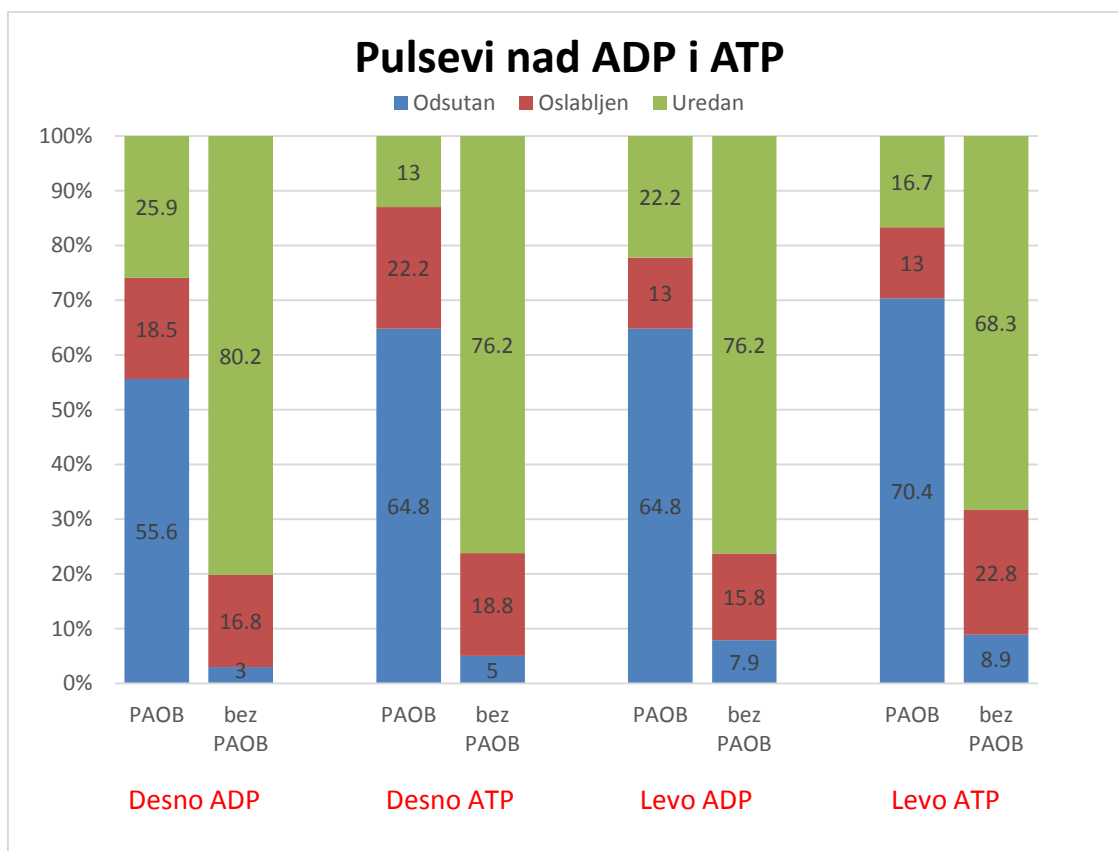
Grafikon br. 23. Prisustvo pulsa nad ATP kod HD pacijenata. Puls nad ATP nema 74.5% pacijenata sa PAOB dok samo 8.9% pacijenata bez PAOB nema puls nad ATP χ^2 test, ($p < 0.001$).



Grafikon br. 24. Palpacija pulseva na desnom stopalu
 Pulsevi na desnom stopalu su prisutni nad ADP kod 95 (61.3%), a nad ATP kod 84 (54.2%) pacijenata.



Grafikon br. 25. Palpacija pedalnih pulseva na levom stopalu. Pulsevi na levom stopalu su prisutni nad ADP kod 89 (57.4%), a nad ATP kod 78 (50.3%) pacijenata.



Grafikon br. 26. Razlike u prisutnosti pulseva nad ADP i ATP kod pacijenata sa i bez PAOB

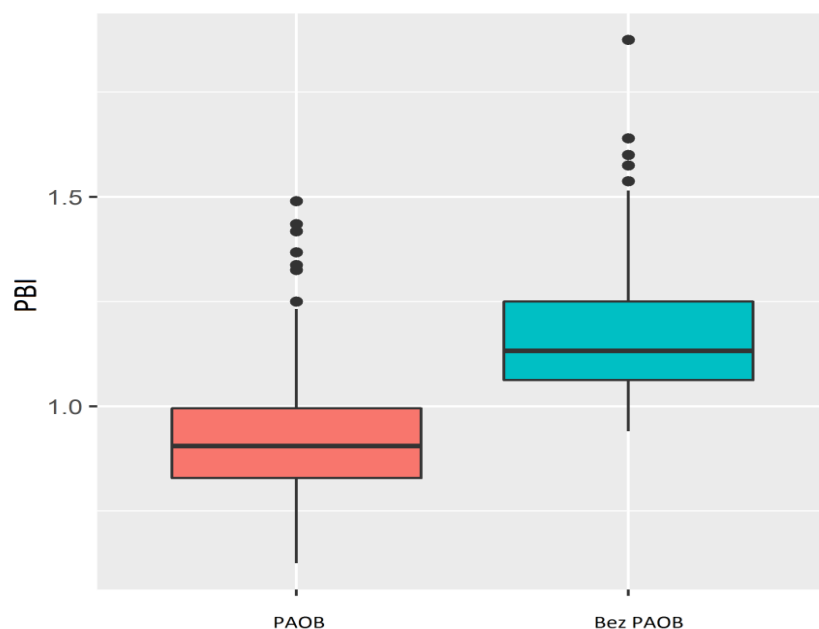
Statistički, značajno su više odsutni pulsevi nad ADP i ATP na obe noge kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB, ($p < 0.001$).

4.5. Vrednosti pedo-brahijalnih indeksa

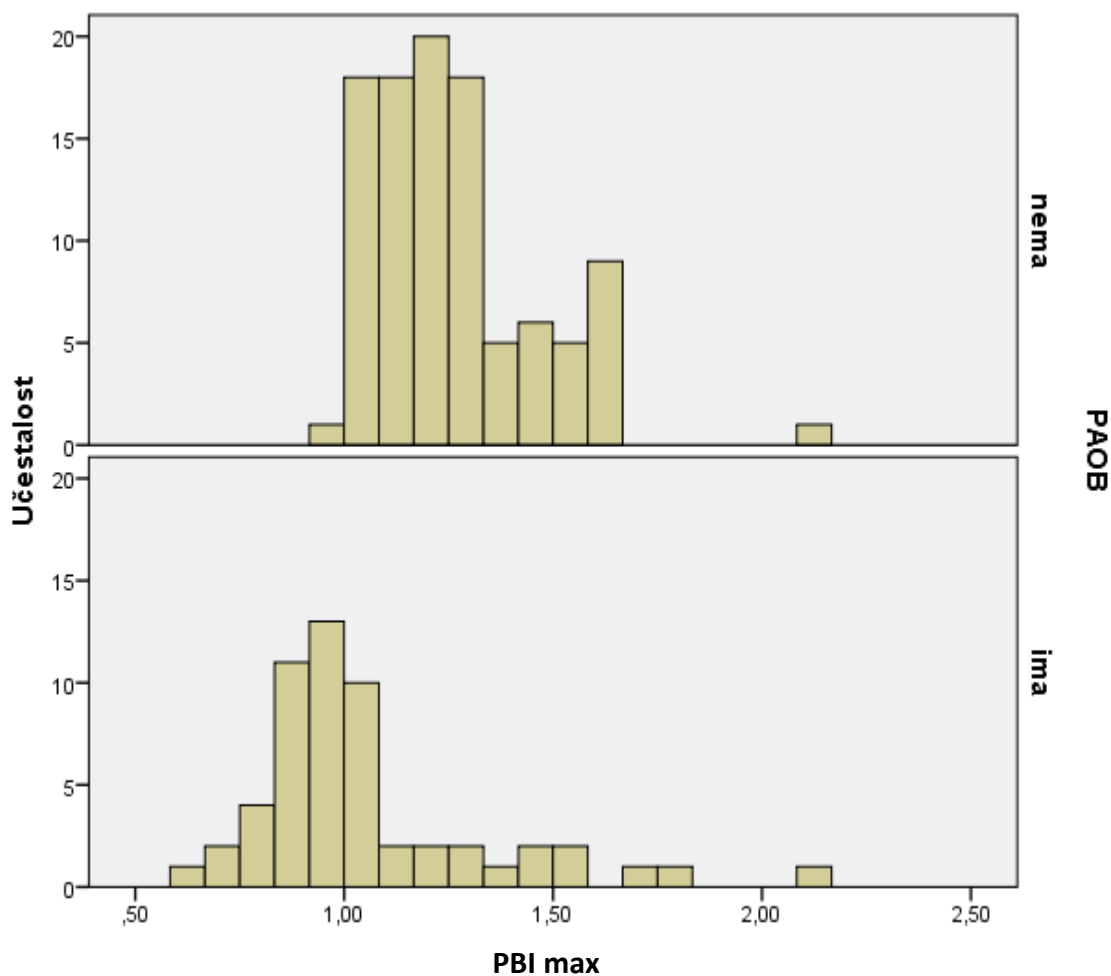
Tabela br. 12. Vrednosti pedo-brahijalnih indeksa kod pacijenata na hemodijalizi

PBI indeksi	Ukupno n = 156	PAOB n = 55	Bez PAOB n = 101	p
PBI ADP, n (%)				<0.001
PBI < 0.9	38 (24.4)	38 (69.1)	0 (0.0)	
PBI 0.91 – 1.3	85 (54.5)	11 (20.0)	74 (73.3)	
PBI > 1.3	33 (21.2)	6 (10.9)	27 (26.7)	
PBI ATP, n (%)				<0.001
PBI < 0.9	35 (22.4)	35 (63.6)	0 (0.0)	
PBI 0.91 – 1.3	84 (53.9)	11 (20.0)	73 (72.3)	
PBI > 1.3	37 (23.7)	9 (16.4)	28 (27.7)	
PBI, n (%)				<0.001
PBI < 0.9	41 (26.3)	41 (74.5)	0 (0.0)	
PBI 0.91 – 1.3	79 (50.6)	7 (12.7)	72 (71.3)	
PBI > 1.3	36 (23.1)	7 (12.7)	29 (28.7)	
PBI min, mean±sd	1.02 ± 0.20	0.86 ± 0.18	1.10 ± 0.16	<0.001
PBI prosek, mean±sd	1.10 ± 0.22	0.95 ± 0.20	1.18 ± 0.18	<0.001
PBI max, mean±sd	1.18 ± 0.25	1.04 ± 0.28	1.26 ± 0.20	<0.001

ADP, Arterija dorsalis pedis; ATP, Arterija tibialis posterior; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; PBI Pedo-brahijalni indeksi;

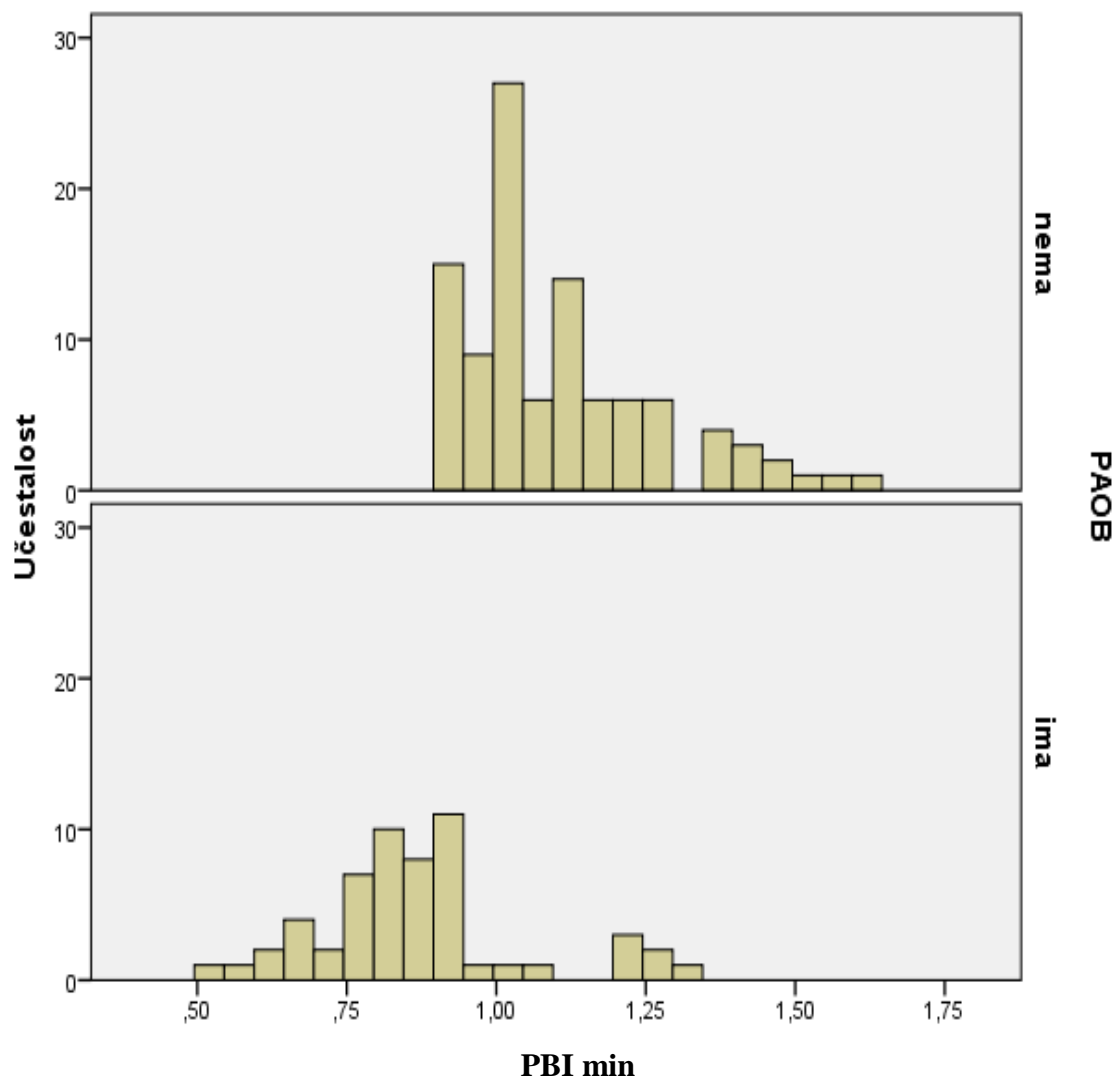


Grafikon br. 27. Prosečna vrednost medijane PBI min kod pacijenata sa i bez PAOB. Pacijenati sa PAOB imaju značajno niže prosečne vrednosti PBI min u odnosu na pacijente bez PAOB, (0.9 vs.1.13, p < 0.001).



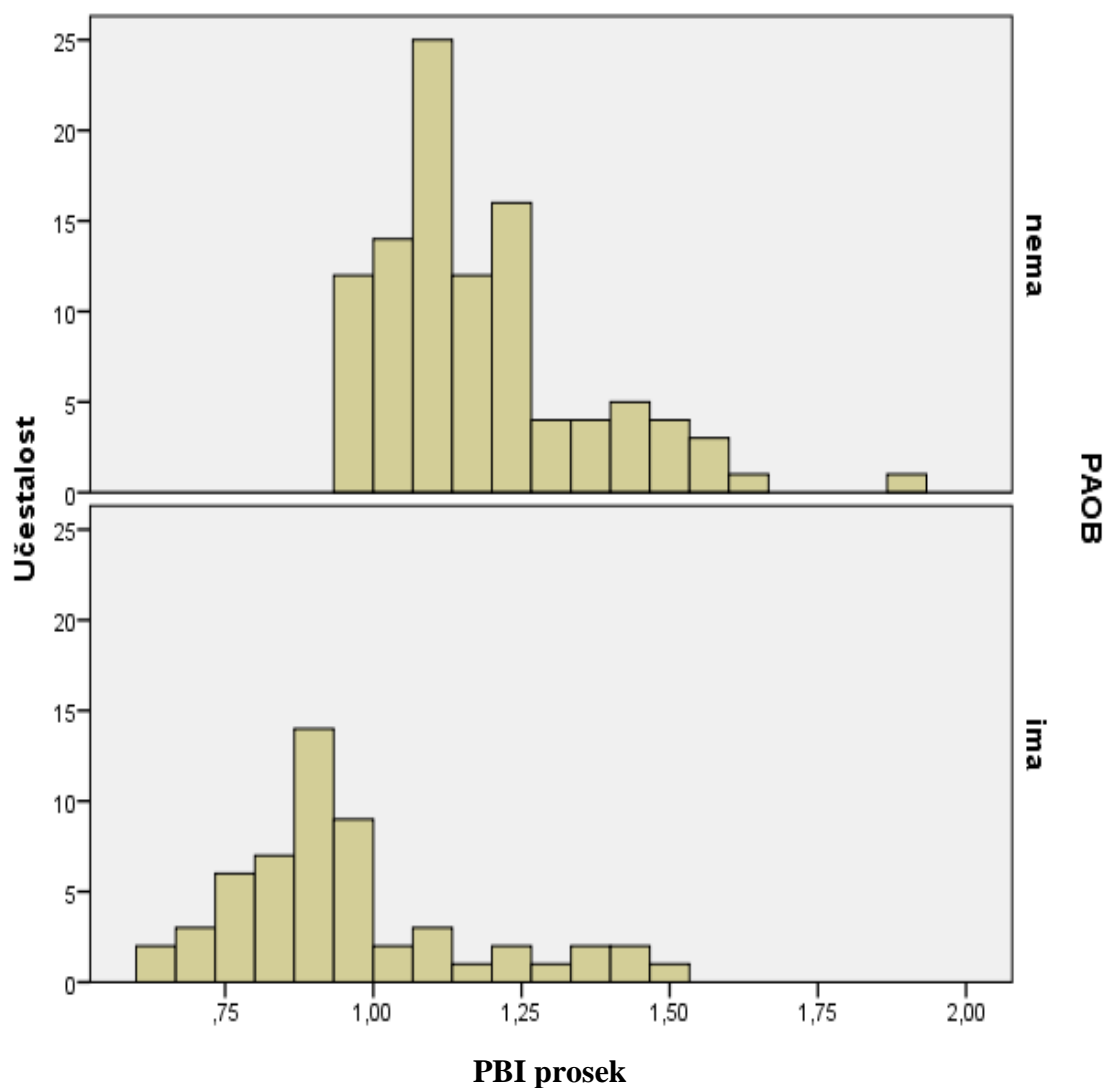
Grafikon br. 28. Distribucija učestalosti PBI max kod pacijenata na hemodijalizi sa i bez PAOB.

Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima PBI kod naših pacijenata na hemodijalizi. Prosečne vrednosti PBI max su značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB ($p < 0.001$).



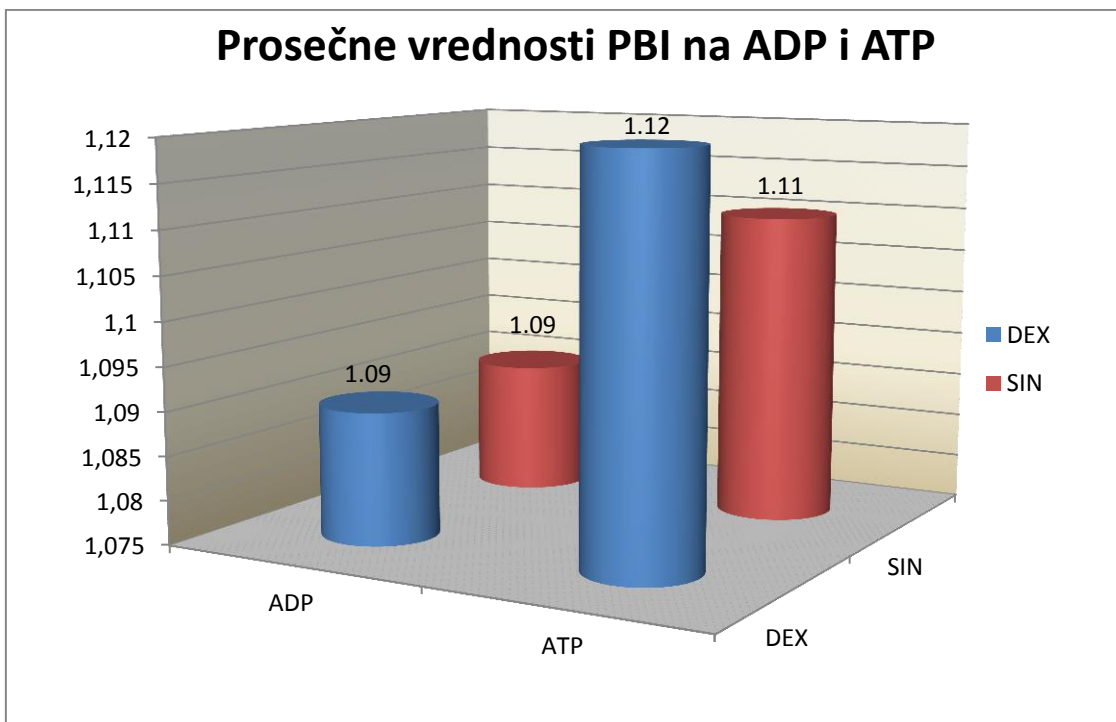
Grafikon br. 29. Distribucija učestalosti PBI min kod pacijenata na hemodijalizi sa i bez PAOB.

Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima PBI kod naših pacijenata na hemodijalizi. Prosečne vrednosti PBI min su značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB ($p < 0.001$).

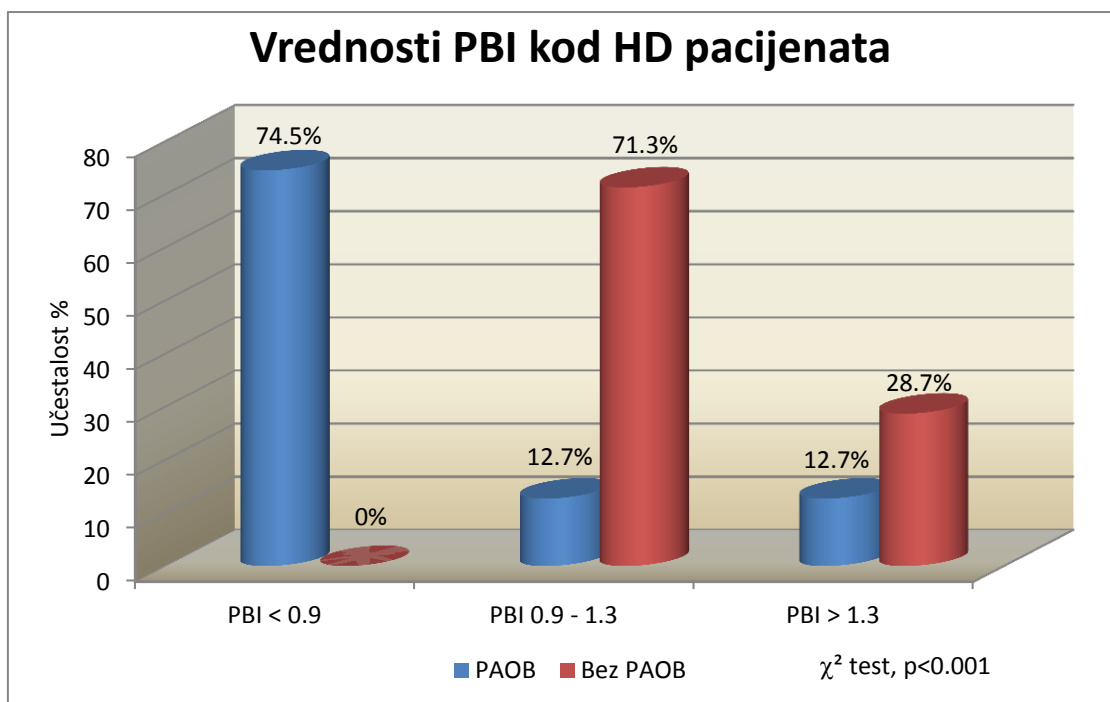


Grafikon br. 30. Distribucija učestalosti PBI prosek kod pacijenata na hemodijalizi sa i bez PAOB.

Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima PBI kod naših pacijenata na hemodijalizi. Prosečne vrednosti PBI prosek su značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB ($p < 0.001$).



Grafikon br. 31. Prosečne vrednosti PBI na desnoj i levoj ADP i ATP
Prosečno su PBI niži nad ADP na obe noge.

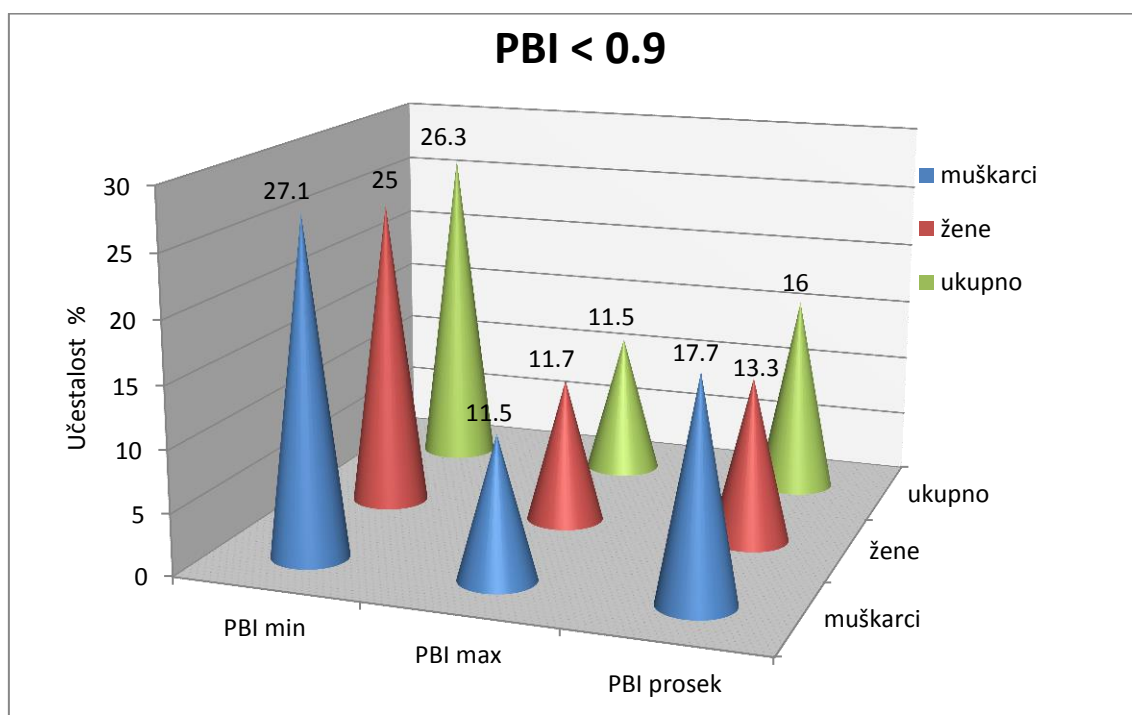


Grafikon br. 32. Distribucija vrednosti PBI kod pacijenata na hemodijalizi
Postoji statistički značajna razlika u distribuciji PBI kod pacijenata sa i bez PAOB, χ^2 test, ($p < 0.001$).

Tabela br. 13. Vrednosti PBI < 0.9 po polu na osnovu tri načina računanja

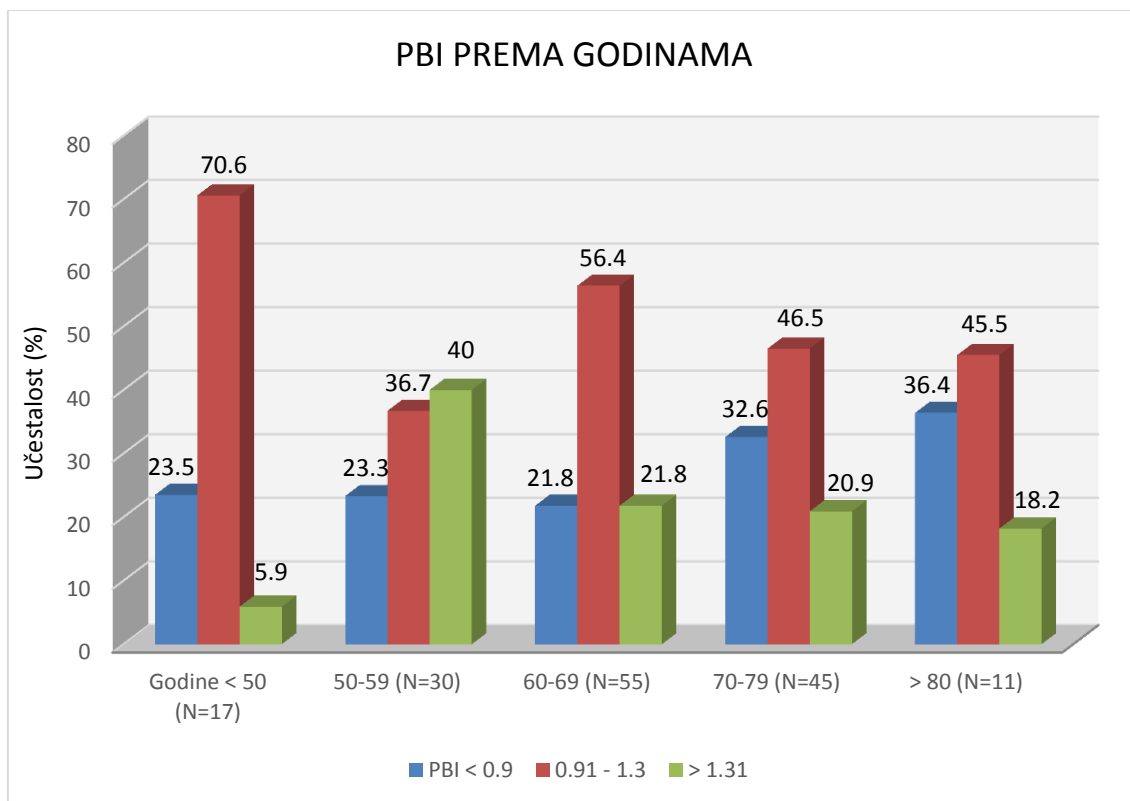
PBI	muški		ženski		ukupno	
	n	%	n	%	n	%
PBI min	26	27.1	15	25.0	41	26.3
PBI max	11	11.5	7	11.7	18	11.5
PBI prosek	17	17.7	8	13.3	25	16.0

PBI, Pedo-brahijalni indeksi;



Grafikon br. 33. Vrednosti PBI < 0.9 po polu na osnovu tri načina računanja

PBI min je registrovao najviše pacijenata sa PBI < 0.9 i kod muškaraca i kod žena kao i kod svih bolesnika ukupno.



Grafikon br. 34. Vrednosti PBI prema starosnim kategorijama.

Broj pacijenata sa PBI < 0.9 se povećava sa godinama starosti. Od 60. godina konstantno se povećava broj pacijenata sa PBI < 0.9, od 21.8% do 36.4% kod starijih od 80 godina. Takođe, sa godinama se konstantno smanjuje broj pacijenata sa normalnim PBI 0.9 – 1.3 a blago se smanjuje i broj pacijenata sa PBI > 1.3.

4.6. Rezultati korelacije i regresije

Tabela br. 14. Korelacija PBI i stepena IK

	Koeficijent korelacije	p
PBI min	-0.44	<0.001
PBI prosek	-0.42	<0.001

PBI, Pedo-brahijalni indeksi;

Postoji statistički značajna osrednja korelacija PBI i stepena IK. Ispitanici sa manjim vrednostima PBI imaju teži stepen IK.

Tabela br. 15. Korelacija PBI sa auskultacijom šuma u preponi

	Koeficijent korelacije	p
PBI-D a. dorsalis.pedis	0.37	<0.001
PBI-D a. tibialis.posterior	0.38	<0.001
PBI-L a. dorsalis.pedis	0.33	<0.001
PBI-L a. tibialis.posterior	0.28	<0.001

PBI, Pedo-brahijalni indeksi; D, desno; L, levo;

Postoje statističke značajne, slabe do osrednje korelacije PBI i auskultatornog nalaza.

Tabela br. 16. Koeficijent korelacije PBI i palpacije pulseva

	Koeficijent korelacije					
	Desno poplitealno	Desno ADP	Desno ATP	Levo poplitealno	Levo ADP	Levo ATP
PBI-Desno ADP	0.45*	0.38*				
PBI-Desno ATP	0.42*		0.28*			
PBI-Levo ADP				0.41*	0.19*	
PBI-Levo ATP				0.37*		0.24*

ADP, Arterija dorsalis pedis; ATP, Arterija tibialis posterior; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;

*statistički značajno ($p < 0.05$)

Postoje statističke značajne slabe do osrednje korelacije PBI i kliničkog nalaza palpacije pulseva.

Tabela br. 17. Logistički regresioni model sa PAOB kao zavisnom varijablom

Nezavisne varijable	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Starost, (godine)	1.04 (1.01 – 1.07)	0.004	1.01 (0.97 - 1.06)	0.536
Diabetes mellitus	2.85 (1.35 – 6.00)	<0.001	1.29 (0.48 - 3.51)	0.817
Anemija	0.15 (0.02 – 1.21)	0.074	0.31 (0.03 - 3.00)	0.313
PAOB simptomi po Fontaine-u	6.55 (3.55 – 12.1)	<0.001	5.20 (2.60 - 10.4)	<0.001
Pristup Hickman	4.74 (1.39 – 16.2)	0.013	4.66 (1.03 - 21.0)	0.045
Kt/v	0.36 (0.13 – 1.06)	0.064	1.04 (0.27 - 4.07)	0.953
Albumini	0.84 (0.74 – 0.96)	0.008	1.04 (0.88 - 1.25)	0.627
Holesterol	0.64 (0.43 – 0.94)	0.023	0.83 (0.50 - 1.37)	0.462
CRP	1.04 (1.02 – 1.07)	0.002	1.03 (1.00 - 1.06)	0.030

CRP, C- reaktivni protein; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;

Po multivarijantnom modelu tri nezavisna prediktora za PAOB kod naših pacijenata na hemodijalizi su: simptomi bolesti po Fontaine-u, CRP i Hickman pristup.

Za svaku jedinicu više vrednosti CRP-a postoji 3% veći rizik za nastanak PAOB.

Pacijenti sa simptomima po Fontaine-u imaju 5 puta veći rizik da imaju PAOB.

Pacijenti sa Hickman pristupom imaju 4.7 puta veću šansu da imaju PAOB.

Tabela br. 18. Karakteristike simptoma bolesti, kompletnog kliničkog nalaza, vaskularnog pregleda i vrednosti PBI kod pacijenata na hemodijalizi podeljeno po nogama

Broj nogu	Ukupno n = 312	PAOB n = 101	Bez PAOB n = 211	p
Simptomi PAOB po Fontaine-u, n (%)				<0.001
0	199 (64.2)	28 (28.3)	171 (81.0)	
1	75 (24.2)	38 (38.4)	37 (17.5)	
2	34 (11.0)	31 (31.3)	3 (1.4)	
3	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)	
4	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)	
Femoralni šum, n (%)	111 (36.0)	61 (62.9)	50 (23.7)	<0.001
Femoralni puls, n (%)				0.003
odsutan	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)	
oslabljen	4 (1.3)	4 (4.0)	0 (0)	
uredan	307 (98.4)	96 (95.0)	211 (100)	
Poplitealni puls, n (%)				<0.001
odsutan	38 (12.2)	38 (38.0)	0 (0)	
oslabljen	11 (3.5)	9 (9.0)	2 (0.9)	
uredan	262 (84.3)	53 (53.0)	209 (99.1)	
ADP, n (%), n (%)				<0.001
odsutan	76 (24.5)	65 (65.7)	11 (5.2)	
oslabljen	50 (16.1)	16 (16.2)	34 (16.1)	
uredan	184 (59.4)	18 (18.1)	166 (78.7)	
ATP, n (%)				<0.001
odsutan	87 (28.1)	71 (71.7)	16 (7.6)	
oslabljen	61 (19.7)	18 (18.2)	43 (20.4)	
uredan	162 (52.3)	10 (10.1)	152 (72.0)	
PBI min, mean±sd	1.07 ± 0.22	0.91 ± 0.20	1.15 ± 0.19	<0.001
PBI max, mean±sd	1.13 ± 0.24	0.97 ± 0.25	1.20 ± 0.20	<0.001
PBI prosek, mean±sd	1.10 ± 0.23	0.94 ± 0.22	1.18 ± 0.19	<0.001

ADP, Arterija dorsalis pedis; ATP; Arterija tibialis posterior; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;

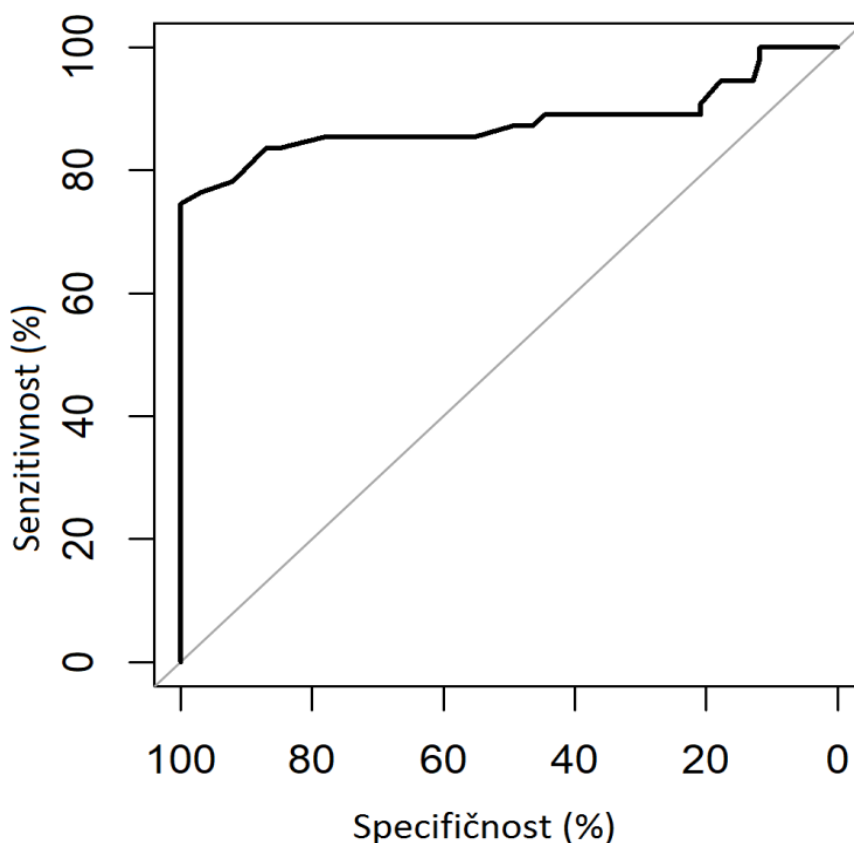
Sve vrednosti se statistički značajno razlikuju između grupa, a nalazi po nogama su skoro identični kao u računanjima po pacijentima, svi su visoko statistički značajni (p < 0.001), sem femoralnog pulsa gde je (p = 0.003).

4.7. ROC analize, senzitivnost i specifičnost PBI za PAOB u odnosu na klinički pregled

Tabela br. 19. Senzitivnost, specifičnost i AUC za PBI min u odnosu na dijagnozu PAOB na osnovu kliničkog pregleda, IK i PBI < 0.9.

	AUC 95% CI	cut off	senzitivnost	specifičnost
PBI min	88.0% (80.6% – 95.3%)	0.91	74.5%	100.0%

AUC, Area under curve; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;



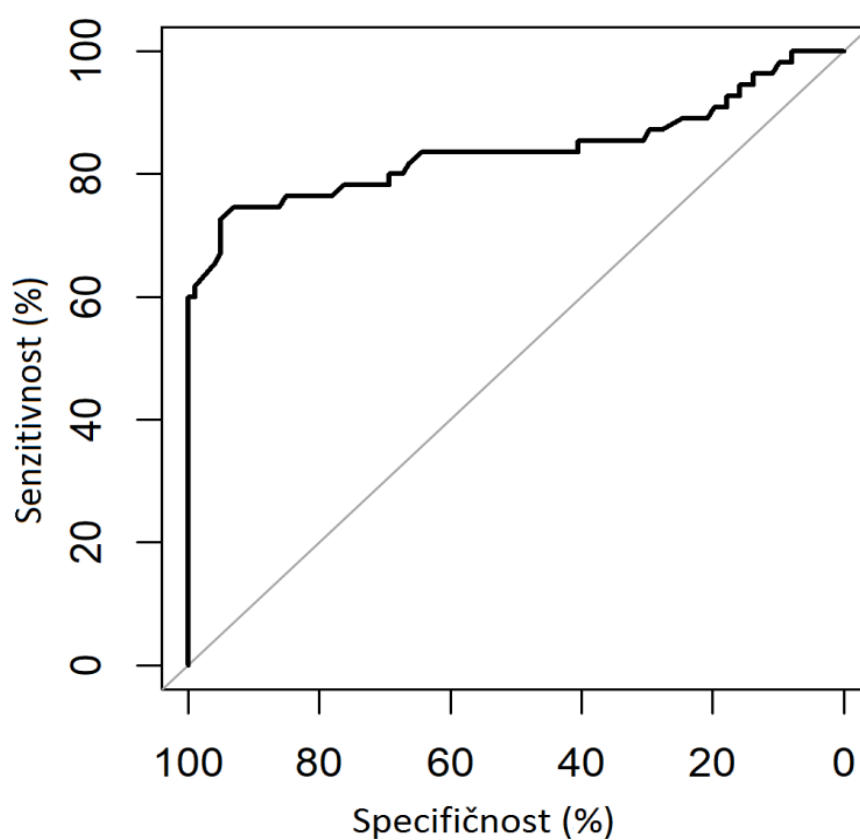
Grafikon br. 35. Diskriminativnost PBI min u odnosu na dijagnozu PAOB na osnovu kliničkog pregleda, IK i PBI < 0.9.

Najbolju diskriminativnost od PBI metoda u odnosu na PAOB dijagnostikovan na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti PBI < 0.9, ima PBI min, pri čemu je AUC = 88%. Optimalni, u statističkom smislu, cut off za PBI min je < 0.91 kada senzitivnost iznosi 74.5%, a specifičnost 100%.

Tabela br. 20. Senzitivnost, specifičnost i AUC za PBI prosek u odnosu na dijagnozu PAOB na osnovu kliničkog pregleda, IK i PBI < 0.9.

	AUC 95% CI	cut off	senzitivnost	specifičnost
PBI prosek	83.9% (75.9% – 92.0%)	0.97	72.7%	95.0%

AUC, Area under curve; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;



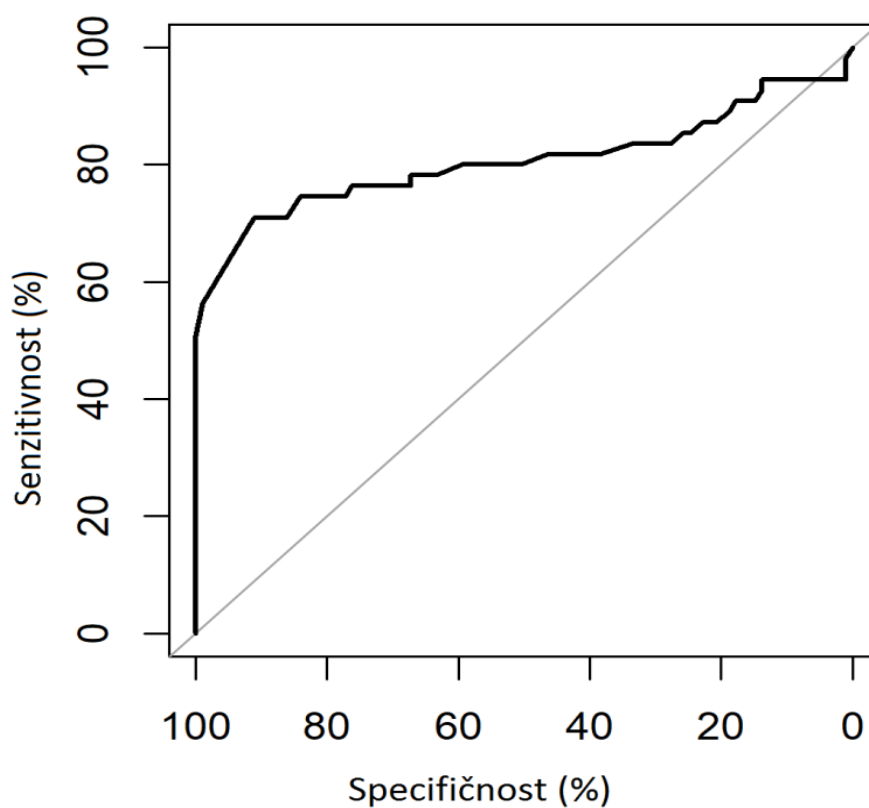
Grafikon br. 36. Diskriminativnost PBI prosek u odnosu na PAOB dijagnostikovan na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti PBI < 0.9.

Diskriminativnost PBI prosek u odnosu na PAOB dijagnostikovan na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti PBI < 0.9, AUC = 83.9%. Optimalni, u statističkom smislu, cut off za PBI prosek je < 0.97 kada senzitivnost iznosi 72.7%, a specifičnost 95.0%.

Tabela br. 21. Senzitivnost, specifičnost i AUC za PBI max u odnosu na dijagnozu PAOB na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti PBI < 0.9.

	AUC 95% CI	cut off	senzitivnost	specifičnost
PBI max	80.7% (71.8% – 89.6%)	1.02	70.9%	91.1%

AUC, Area under curve; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;



Grafikon br. 37. Diskriminativnost PBI max u odnosu na dijagnozu PAOB na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti PBI < 0.9.

Diskriminativnost PBI max u odnosu na PAOB dijagnostikovao na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti PBI < 0.9, AUC = 80.7%. Optimalni, u statističkom smislu, cut off za PBI max je < 1.02 kada senzitivnost iznosi 70.9%, a specifičnost 91.1%.

Tabela br. 22. Slaganje PBI min i PBI max

		PBI max			Total
		< 0.9	0.9 – 1.3	> 1.3	
PBI min	< 0.9	17	21	3	41
	0.9 – 1.3	0	80	22	102
	> 1.3	0	0	13	13
Total		17	101	38	156

PBI, Pedo-brahijalni indeksi;

Prikazana je učestalost ispitanika prema kategorijama PBI pri čemu je klasifikacija izvedena prema različitim kriterijumima.

Prema jednoj klasifikaciji kao kriterijum poslužile su minimalne vrednosti PBI na mernim mestima dok su po drugom sistemu klasifikacije kriterijum bile maksimalne vrednosti PBI.

Poređenjem ova dva sistema klasifikacije PBI min i PBI max, postignuto je osrednje slaganje, kappa koeficijent = 0.44.

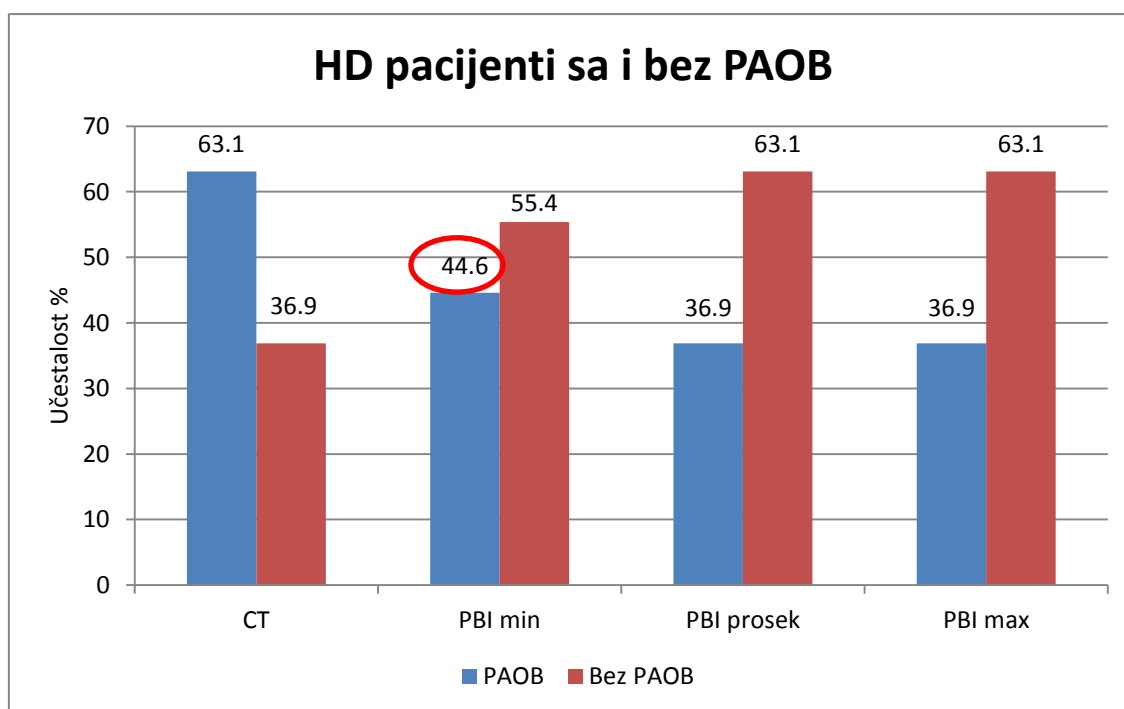
Iz raspodele učestalosti u pokazanoj tabeli korišćenjem maksimalnog kriterijuma uočava se tendencija da ispitanici budu svrstani u više kategorije u odnosu na minimalni kriterijum.

4.8. Dijagnostikovanje PAOB na osnovu CT nalaza i PBI

Tabela br. 23. Distribucija ispitanika sa PAOB kada je zlatni standard CT nalaz stenoza krvnih sudova nogu iznad kolena > 75% ili okluzija potkolenih arterija.

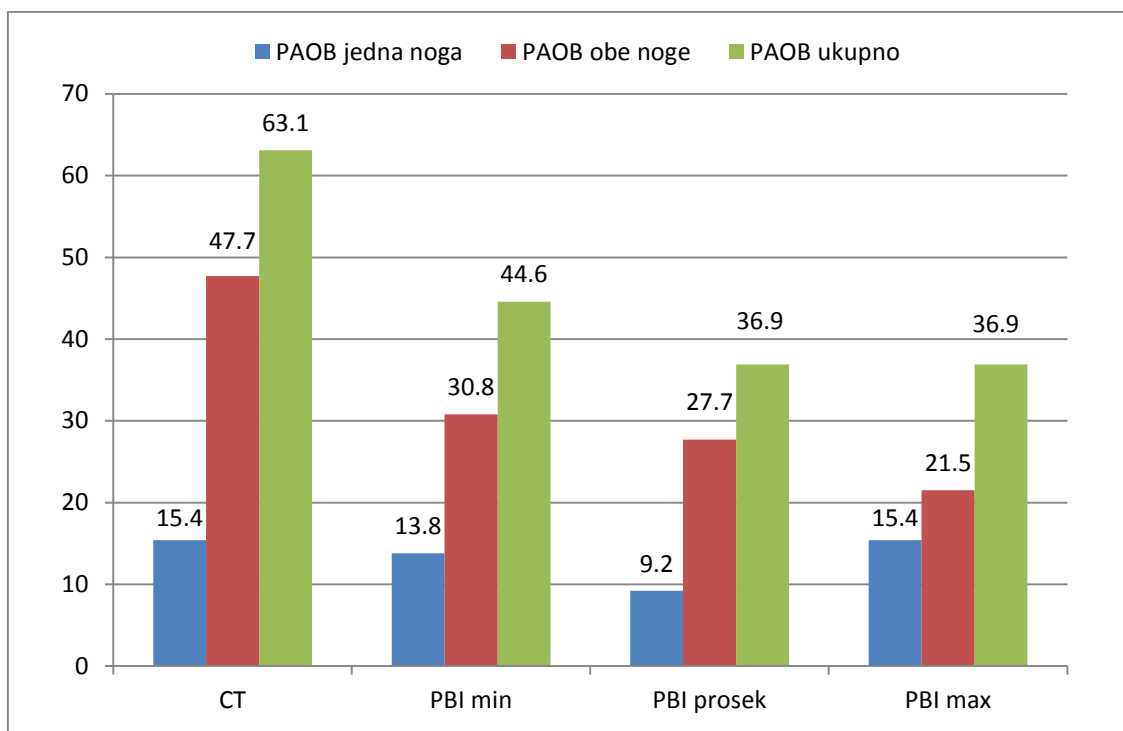
Metoda za Dg PAOB	Bez PAOB		PAOB Jedna noga		PAOB Obe noge		PAOB UKUPNO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ct	24	36.9	10	15.4	31	47.7	41	63.1
PBI min	36	55.4	9	13.8	20	30.8	29	44.6
PBI prosek	41	63.1	6	9.2	18	27.7	24	36.9
PBI max	41	63.1	10	15.4	14	21.5	24	36.9

Ct, Kompjuterska tomografija; Dg, Dijagnoza; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;



Grafikon br. 38. Distribucija ispitanika sa i bez PAOB, kada je zlatni standard CT nalaz stenoza krvnih sudova iznad kolena > 75% ili okluzija potkolenih arterija.

Od tri načina računanja PBI u odnosu na CT nalaz, PBI min su dijagnostikovali najviše pacijenata sa PAOB.



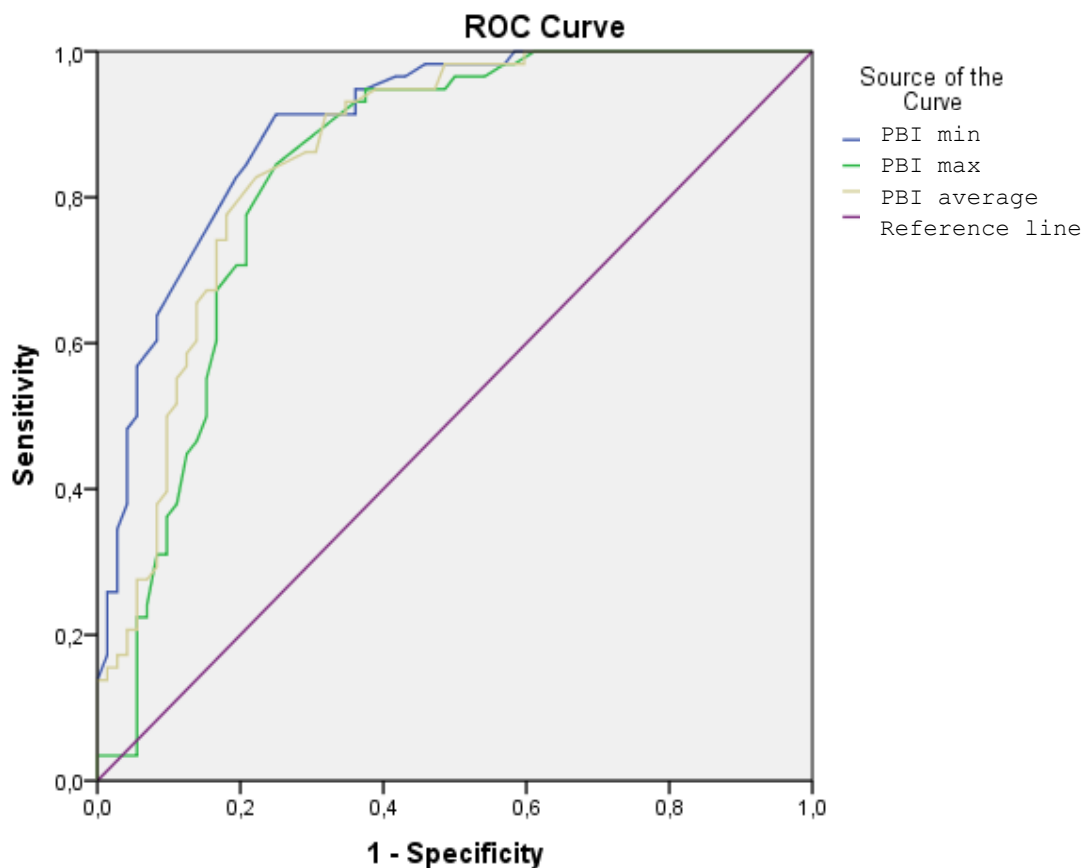
Grafikon br. 39. Distribucija ispitanika sa PAOB na osnovu stenoze krvnih sudova nogu > 75% iznad kolena ili okluzija potkolenih arterija prema CT-u i tri različita metoda PBI.

Tabela br. 24. Dijagnostička tačnost različitih načina računanja PBI < 0.9 u odnosu na zlatni standard, CT nalaz kojim je postavljena dijagnoza PAOB (stenozna > 75% krvnih sudova iznad kolena ili okluzija potkolenih arterija)

CT nalaz PAOB	Mere Dg tačnosti PBI min vrednost (95% CI)	Mere Dg tačnosti PBI prosek vrednost (95% CI)	Mere Dg tačnosti PBI max vrednost (95% CI)
Sn	63.9 (51.7 – 74.9)	54.2 (42.0 – 66.0)	50.0 (38.1 – 62.0)
Sp	94.8 (85.6 – 98.9)	94.8 (85.6 – 98.9)	96.6 (88.1 – 99.6)
Sveukupna tačnost	77.7 (69.6 – 84.5)	72.3 (63.8 – 79.8)	70.8 (62.2 – 78.4)
PPV	93.9 (83.1 – 98.7)	92.9 (80.5 – 98.5)	94.7 (82.3 – 99.4)
NPV	67.9 (56.6 – 77.8)	62.5 (51.5 – 72.6)	60.9 (50.1 – 70.9)
LR+	12.35 (4.05 – 37.68)	10.47 (3.41 – 32.17)	14.50 (3.64 – 57.71)
LR-	0.38 (0.28 – 0.52)	0.48 (0.37 – 0.63)	0.52 (0.41 – 0.66)

CT, Kompjuterizovana tomografija; Dg, Dijagnostička; LR+, Pozitivna verovatnoća testa; LR-, Negativna verovatnoća testa; NPV, Negativna prediktivna vrednost; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; PBI, Podo-brahijalni indeksi; PPV, Pozitivna prediktivna vrednost; Sn, Senzitivnost; Sp, Specifičnost;

4.9. Dijagnostička tačnost tri metode PBI u odnosu na CT nalaz, ROC krive



Grafikon br. 40. Diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje PAOB kada je zlatni standard, CT angiografski nalaz opstrukcija arterijskog stabla $\geq 75\%$ iznad kolena ili okluzija potkolenih arterija.

PBI min ima najveću senzitivnost od 63.9% i sveukupnu tačnost 77.7% u dijagnostikovanju PAOB od tri načina izračunavanja PBI pri čemu je površina ispod krive AUC = 89.8%.

Tabela br. 25. Vrednosti AUC krive za PBI

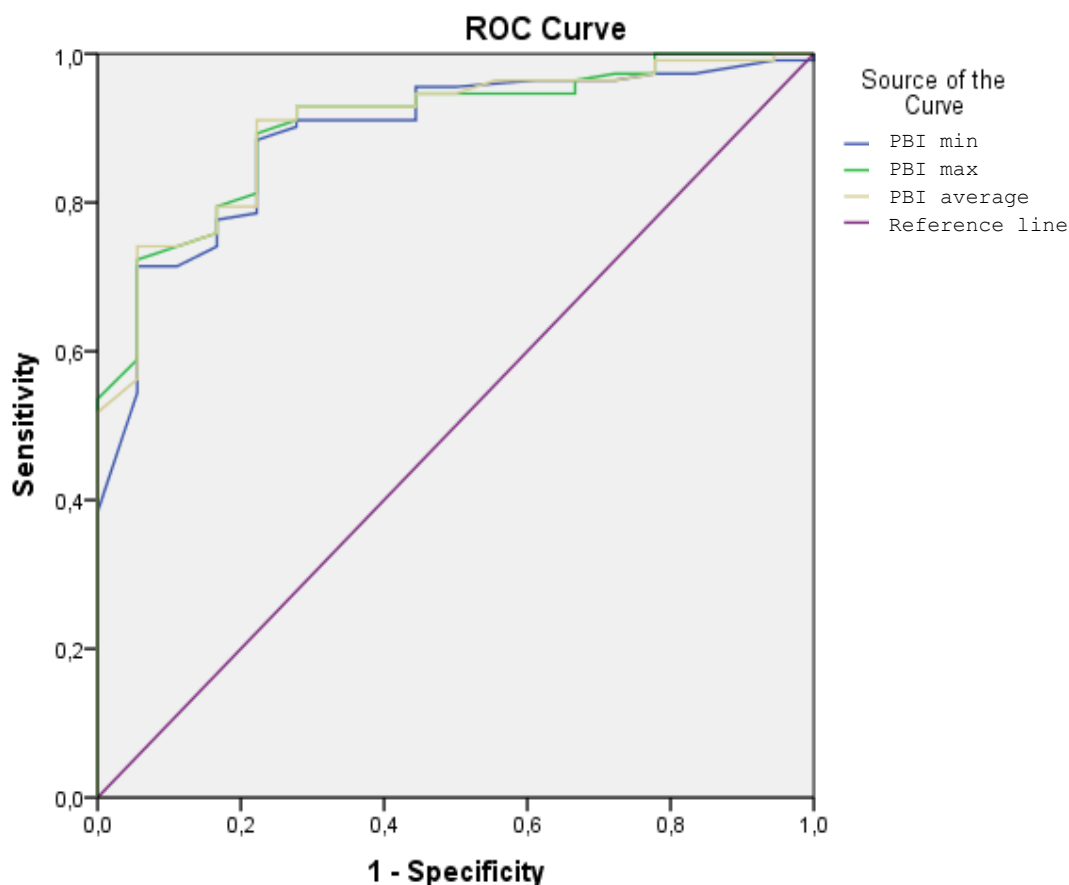
	PBI min	PBI max	PBI prosek
AUC	89.8%	83.5%	85.9%

AUC, Area under curve; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;

Tabela br. 26. Distribucija PAOB na ekstremitetima po lokaciji iznad i ispod kolena na osnovu CT angiografskog nalaza

PAOB	Proksimalni tip		Distalni tip	
	Ima	Nema	Ima	Nema
	18 (13.8%)	112	69 (53.1%)	61

PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest;



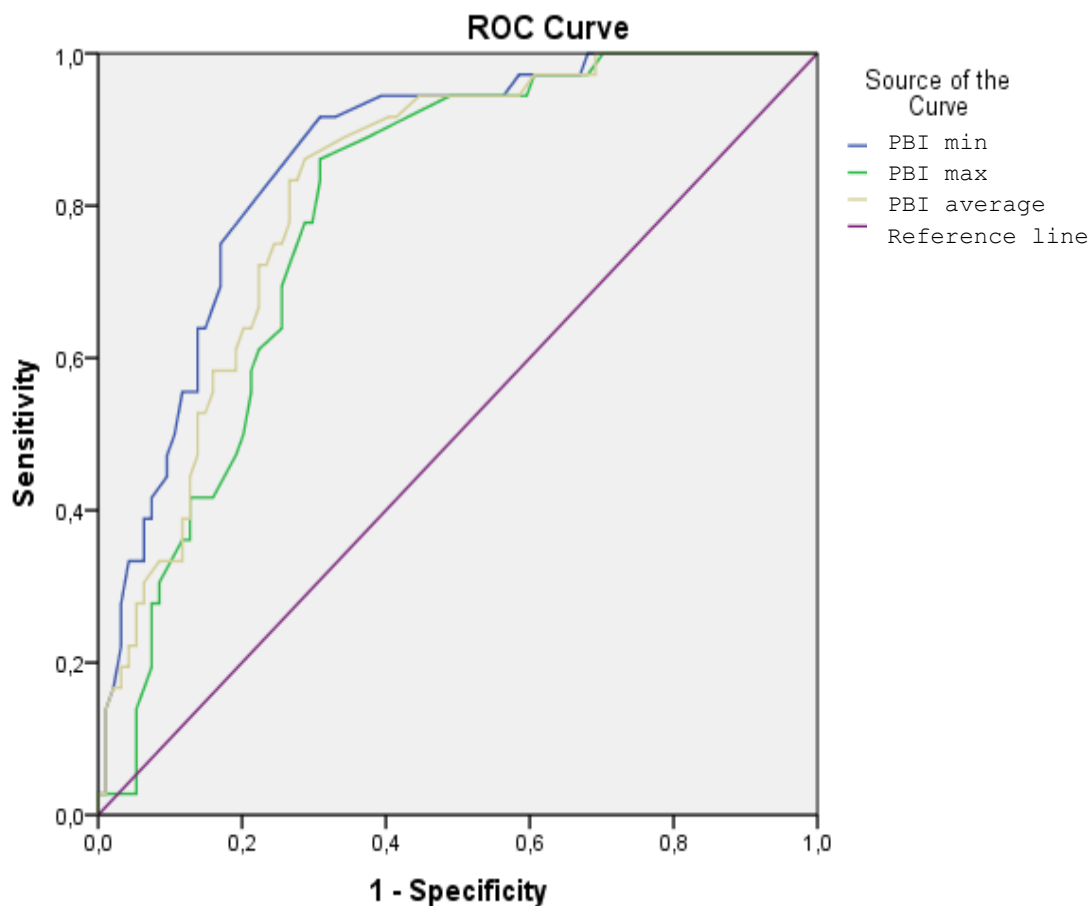
Grafikon br. 41. Diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje proksimalnog tipa PAOB u odnosu na zlatni standard CT angiografski nalaz opstrukcija arterijskog stabla $\geq 75\%$ iznad kolena ili okluzija potkolenih arterija.

Sva tri načina merenja PBI imaju visoku sposobnost detekcije proksimalnog tipa PAOB. Najveću sposobnost detekcije proksimalnog tipa PAOB pokazali su PBI max kada AUC iznosi 90.4%.

Tabela br. 27. Vrednosti AUC za različite tipove PBI

	PBI min	PBI max	PBI prosek
AUC	89.0%	90.4%	90.3%

AUC, Area under curve; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;



Grafikon br. 42. Diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje distalnog tipa PAOB u odnosu na zlatni standard CT angiografski nalaz opstrukcija arterijskog stabla $\geq 75\%$ iznad kolena ili okluzija potkolenih arterija.

Od 130 nogu distalni tip bolesti dijagnostikovao je na 69 ekstremiteta. Najveću sposobnost detekcije distalnog tipa PAOB pokazali su PBI min kada je AUC = 86.5%.

Tabela br. 28. Vrednosti AUC za različite tipove PBI u dijagnostikovanju distalnog tipa PAOB

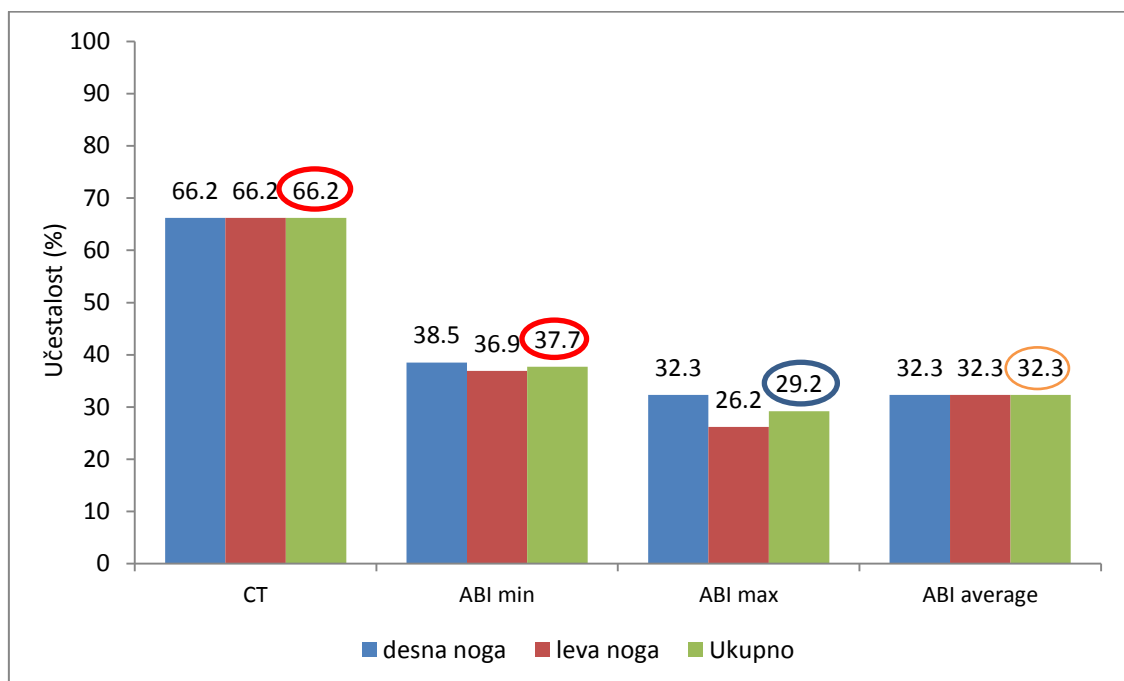
	PBI min	PBI max	PBI prosek
AUC	86.5%	80.2%	82.5%

AUC, Area under curve; PBI, Pedo-brahijalni indeksi;

Tabela br. 29. Distribucija ispitanika sa PAOB po nogama na osnovu CT nalaza, stenoza krvnih sudova nogu > 75%.

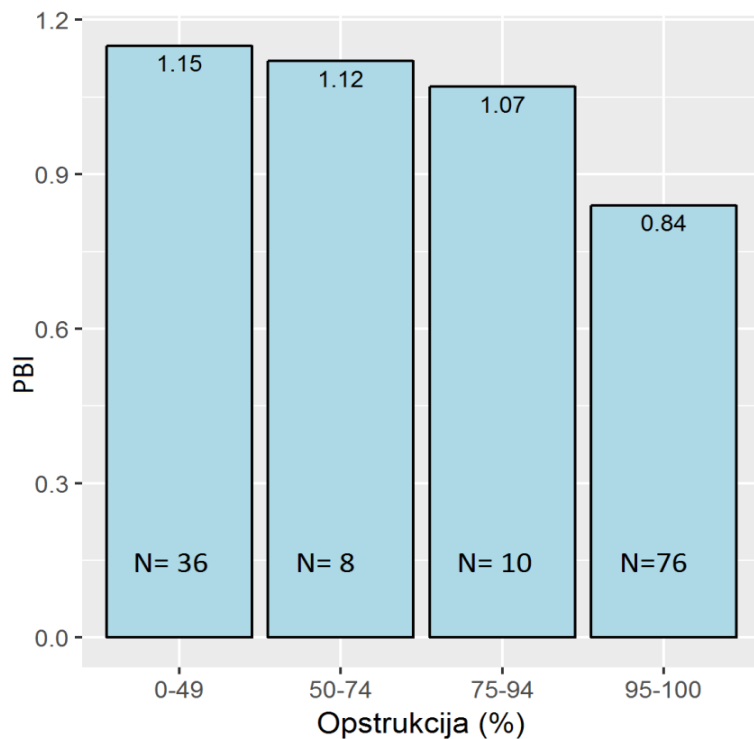
PAOB	desna noga		leva noga		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
CT	43	66.2	43	66.2	86	66.2
PBI min	25	38.5	24	36.9	49	37.7
PBI max	21	32.3	17	26.2	38	29.2
PBI prosek	21	32.3	21	32.3	42	32.3

CT, Kompjuterizovana tomografija; PAOB, Periferna arterijska okluzivna bolest; PBI, Podo-brahijalni indeksi;

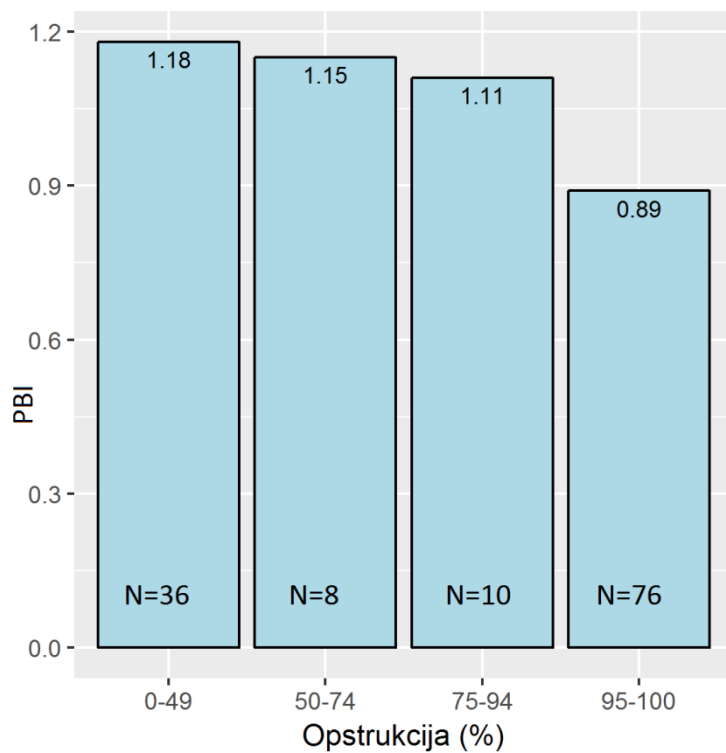


Grafikon br. 43. Distribucija ispitanika sa PAOB po nogama, prema CT nalazu kod stenoze krvnih sudova nogu > 75% i tri različita metoda PBI.

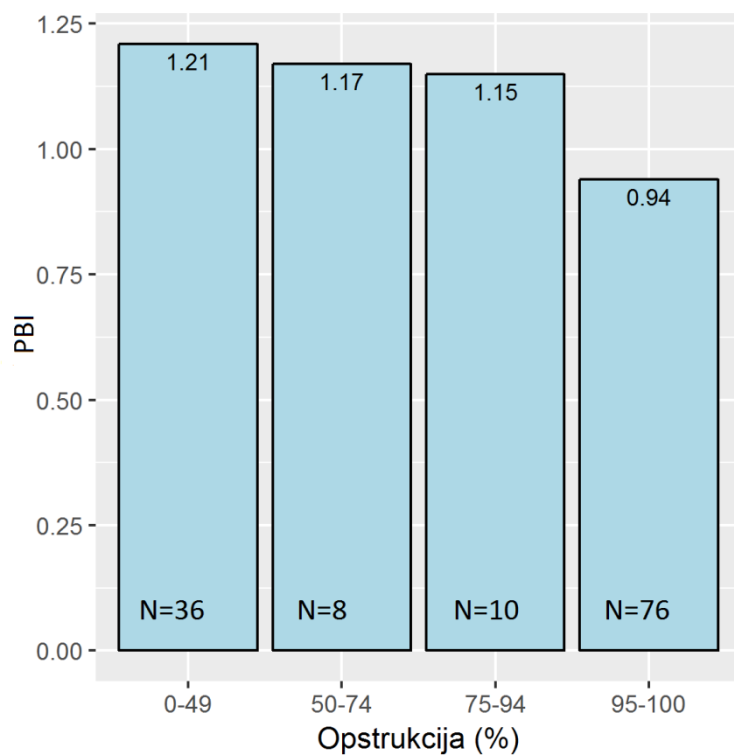
Od tri načina računanja po nogama odvojeno, PBI min su dijagnostikovali najviše pacijenata sa PAOB.



Grafikon br. 44. Prosečne vrednosti PBI min odvojeno po nogama u odnosu na stepen stenozе - opstrukcije krvnih sudova nogu na osnovu CT pregleda.



Grafikon br. 45. Prosečne vrednosti PBI prosek odvojeno po nogama u odnosu na stepen stenozе - opstrukcije krvnih sudova nogu na osnovu CT pregleda.



Grafikon br. 46. Prosečne vrednosti PBI max odvojeno po nogama u odnosu na stepen stenoze - opstrukcije krvnih sudova nogu na osnovu CT pregleda.

PBI min pokazuju najniže vrednosti u odnosu na stepen stenoze krvnih sudova nogu po CT angiografskom nalazu, u poređenju sa ostalim načinima računanja PBI.

Tabela br. 30. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI min kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 50\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	50.0	94.4	8.93	0.53
1.0	83.0	75.0	3.32	0.23
0.985*	69.1	91.7	8.33	0.34

*Optimal cut-off (Youden's J statistic), PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

AUC 85.9% (95% CI, 79.3% – 92.5%)

Tabela br. 31. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI prosek kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 50\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	41.6	94.4	7.43	0.62
1.0	66.0	88.9	5.95	0.38
1.025*	71.3	86.1	5.13	0.33

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

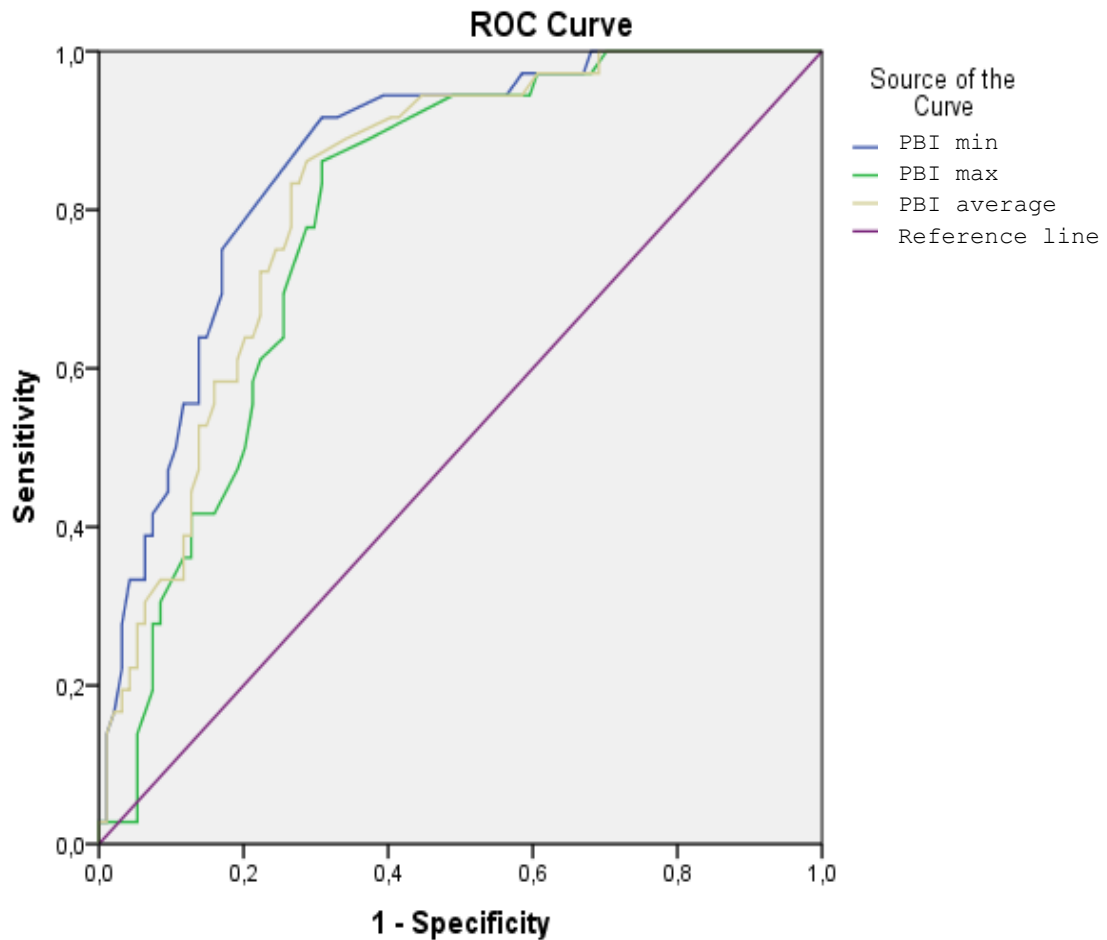
AUC 82.3% (95% CI, 75.0% – 89.6%)

Tabela br. 32. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI max kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 50\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	39.4	97.2	14.07	0.62
1.0	62.8	88.9	5.66	0.42
1.045*	69.1	86.1	4.97	0.36

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

AUC 79.2% (95% CI, 71.5% – 87.0%)



Grafikon br. 47. Diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje PAOB kada je zlatni standard, CT angiografski nalaz, stenoza krvnih sudova nogu > 50%.

Najveću dijagnostičku tačnost za PAOB kada je zlatni standard CT nalaz stenoza krvnih sudova nogu > od 50% imaju PBI min za optimalni cut off 0.985, kada je senzitivnost 69.1%, specifičnost 91.7%, a AUC iznosi 85.9% (95% CI, 79.3% – 92.5%).

Tabela br. 33. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI min kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 75\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	54.7	95.5	12.16	0.47
1.0	87.2	72.7	3.19	0.18
0.985*	73.3	88.6	6.43	0.30

*Optimal cut-off (Youden's J statistic); PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

AUC 88.5% (95% CI, 82.7% – 94.2%)

Tabela br. 34. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI prosek kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 75\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	46.5	95.5	10.33	0.56
1.0	69.8	86.4	5.13	0.35
1.035*	76.7	79.6	3.76	0.29

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

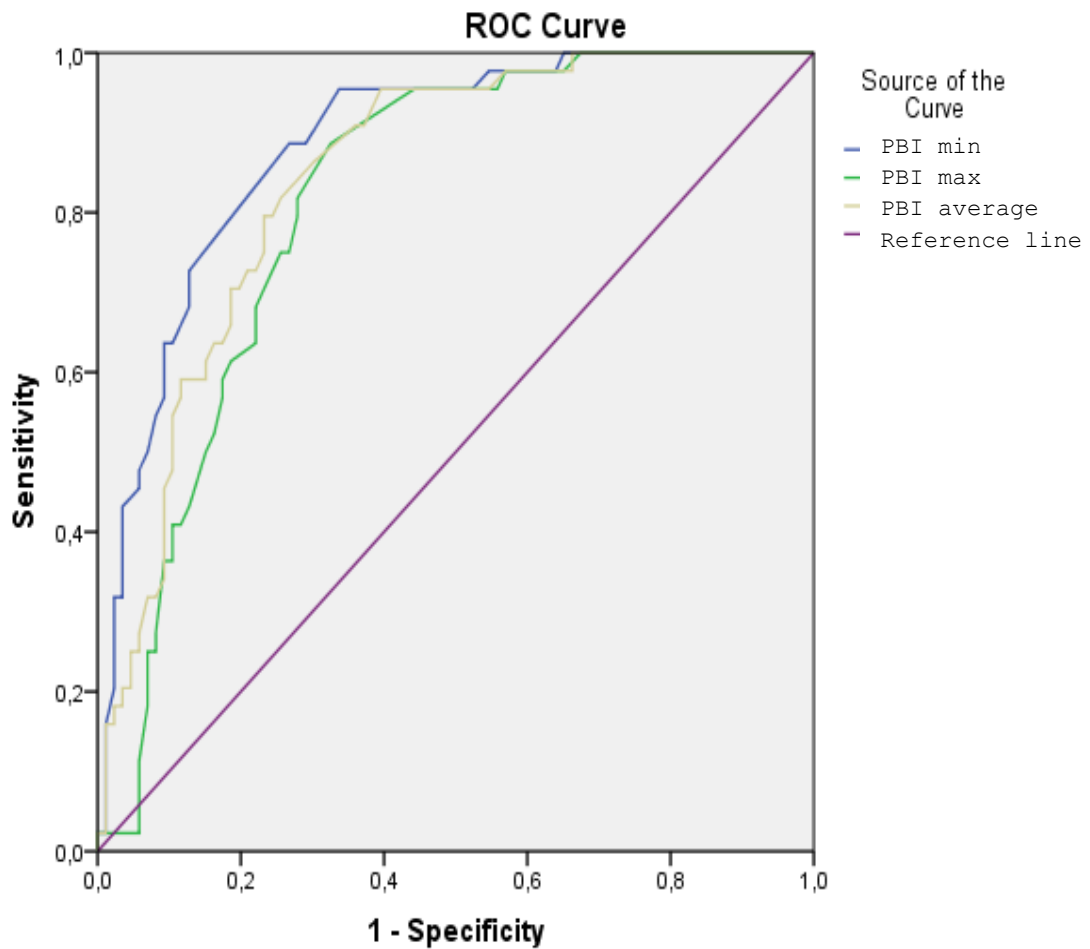
AUC 84.5% (95% CI, 77.9% – 91.2%)

Tabela br. 35. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI max kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 75\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	43.0	97.7	18.70	0.58
1.0	67.4	88.6	5.91	0.37
1.020*	67.4	88.6	5.91	0.37

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

AUC 81.5% (95% CI, 74.3% – 88.8%)



Grafikon br. 48. Diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje PAOB kada je zlatni standard, CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova nogu > 75%.

Najveću dijagnostičku tačnost za PAOB kada je zlatni standard CT nalaz stenoza krvnih sudova nogu > od 75% imali su PBI min za optimalni cut off 0.985, kada je senzitivnost 73.3%, specifičnost 95.5%, a AUC iznosi 88.5% (95% CI, 82.7% – 94.2%)

Tabela br. 36. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI min kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 95\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	60.5	94.4	10.80	0.42
1.0	92.1	68.5	2.92	0.12
0.985*	78.9	85.2	5.33	0.25

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

AUC 89.6% (95% CI, 84.2% – 94.8%)

Tabela br. 37. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI prosek kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 95\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	51.3	94.4	9.16	0.52
1.0	75.0	83.3	4.49	0.30
1.010*	75.0	83.3	4.49	0.30

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

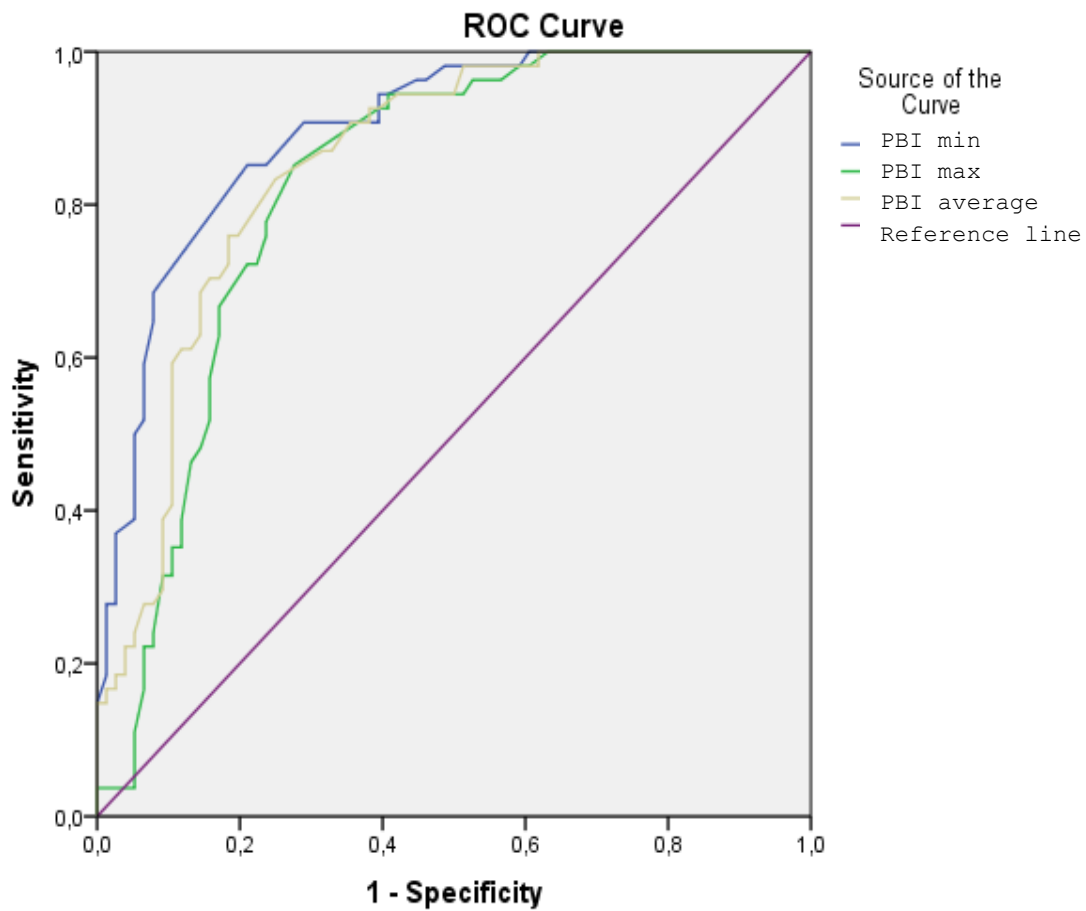
AUC 85.3% (95% CI, 78.8% – 91.7%)

Tabela br. 38. Dijagnostička tačnost vrednosti PBI max kada je zlatni standard opstrukcija arterijskog stabla $\geq 95\%$

PBI cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–
0.9	47.4	96.3	12.81	0.55
1.0	72.4	85.2	4.89	0.32
1.020*	72.4	85.2	4.89	0.32

*Optimal cut-off (Youden's J statistic) PBI, Pedo-brahijalni indeksi; LR, Likelihood ratio;

AUC 82.5% (95% CI, 75.3% – 89.7%)



Grafikon br. 49. Diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje PAOB kada je zlatni standard, CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova nogu > 95%.

Najveću dijagnostičku tačnost za PAOB kada je zlatni standard CT nalaz stenoza krvnih sudova nogu > od 95% ima PBI min za optimalni cut off 0.985, kada je senzitivnost 78.9%, specifičnost 85.2%, a AUC iznosi 89.6% (95% CI, 84.2% – 94.8%).

5. DISKUSIJA

PAOB predstavlja ozbiljan zdravstveni problem širom sveta (11,214). U svetu živi više od 200 miliona ljudi sa PAOB (11). Broj pacijenata sa PAOB je u porastu u poslednjih deset godina u celom svetu, a posebno je izražen u slabo razvijenim zemljama (11,66). Prevalenca bolesti se uvećala za 25% između 2000. i 2010. godine (139), ima trend rasta i uvećavaće se sa starenjem populacije (26,68,211). Takođe je i broj bubrežnih bolesnika koji zahtevaju lečenje hemodijalizom u porastu (68) zbog sve veće učestalosti HTA i DM kao glavnih uzroka bolesti bubrega koji dovode do terminalne uremije i hemodijalize (6,70,102,215–217). Pokazano je da su hronične nezarazne bolesti sada vodeći uzroci oboljevanja i smrtnosti, kako u visoko razvijenim, tako i u slabo razvijenim zemljama (11). PAOB je uzrokovana aterosklerozom (2,6,8–10) i treći je vodeći uzrok aterosklerotskih oboljenja, posle infarkta miokarda i moždanog udara (11), a takođe je i marker sistemske ateroskleroze zbog povezanosti sa drugim vaskularnim bolestima (5,12,14,31,34,89,141). PAOB je retka kod mlađih od 40 godina, sa različitom prevalencom bolesti u opštoj populaciji od 3% do čak 29% (36). Prevalenca PAOB se u proseku kreće od 4% do 14.5% kod starijih od 60 godina, raste sa starošću tako da kod starijih od 75 do 80 godina iznosi preko 20% (7,12,36,64,119,218). Kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi prevalenca PAOB je značajno viša i kreće se od 17% – 48% (35,86,87,89,94,97), a po nekim studijama i do 66%, zavisno od načina dijagnostikovanja PAOB u studijskoj populaciji (219). U našoj studiji 55 od ukupno 156 bolesnika je imalo PAOB. Prevalenca PAOB kod naših bolesnika iznosila je 35.3%; (95% CI, 27.7% – 42.8%), (Grafikon 1). Ovo je u skladu sa do sada objavljenim rezultatima drugih studija (35,86,87,89,94,97). Kod naših pacijenata PAOB smo dijagnostikovali na osnovu vrednosti PBI < 0.9, kliničkog nalaza, odsustva pulseva na donjim ekstremitetima i prisustva femoralnog šuma, kao i prisustva simptoma bolesti na osnovu Fontaine-ove klasifikacije. Od 55 pacijenata sa PAOB, 41 je imao PBI < 0.9, a kod 14 pacijenata našli smo diskrepancu između PBI nalaza i

kliničkih nalaza. Sedam pacijenata je imalo PBI > 1.3 i još sedam je imalo PBI između 0.9 i 1.3, odnosno preciznije svih sedam između 0.9 i 1.0. Kod ovih 14 pacijenata PAOB je potvrđen CDS nalazom, (stenozna krvnih sudova nogu > od 50%).

Prema zvaničnim vodičima Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju, European Society for Vascular Surgery (ESVS) i Američkih udruženja, American Heart Association (AHA) i American College of Cardiology (ACC), dijagnoza PAOB se postavlja na osnovu vrednosti PBI < 0.9 (3,18,21,92,107,139,141,142,145,208,218,220). Pregled ima visoku senzitivnost i specifičnost u postavljanju dijagnoze PAOB (> 90%), što je prikazano u starijim radovima (142,221), dok u novijim radovima senzitivnost iznosi oko 80% (21,107). To je jednostavan, pouzdan, jeftin, lako izvodljiv i široko dostupan pregled (11,21,85,107,141,142,145). U vodičima AHA, PBI od 0.9 do 1.0 se smatraju graničnim vrednostima ili nižim normalnim vrednostima (5,21).

U epidemiološkim studijama na hemodijaliznim bolesnicima: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) i Hemodialysis Study (HEMO), prevalenca PAOB iznosila je 25.8% odnosno 23%. U ovim studijama PAOB je dijagnostikovana na osnovu prethodno postavljene dijagnoze, zatim prisustva simptoma bolesti tj. IK i ishemijskog bola u miru, kao i anamneze o prethodnim operacijama (amputacijama ili bajpas operacijama) zbog PAOB (89,91,94). Slične rezultate dobili su i u National Health and Nutrition Examination Survey 1999 – 2000 (NHANES) studiji koristeći istu metodologiju za postavljanje dijagnoze PAOB. Prevalenca PAOB iznosila je 24% kod hroničnih bubrežnih bolesnika, nasuprot samo 3.7% kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (87). U studijama u kojima su vrednosti PBI < 0.9 korišćene za dijagnozu PAOB, prevalenca bolesti kod bolesnika na hemodijalizi iznosila je oko 37% (86,92,93,103). A na osnovu podataka iz United States Renal Data System (USRDS) za 2010. godinu kod 46% pacijenata na hemodijalizi u SAD-u bila je ponuđena neka vrsta tretmana na osnovu dijagnoze PAOB (86). U radovima japanskih autora prevalenca PAOB kod bolesnika na hemodijalizi kretala se od 23.8% – 47% u zavisnosti od studijske populacije (94–96,148,222).

Pregledom literature našli smo da postoje značajne razlike u metodologiji dijagnostikovanja PAOB, tako da se u studijama sa kraja XX veka dijagnoza postavljala

na osnovu upitnika o prisustvu IK koristeći ROSE i SAN DIEGO claudication questionnaire (23,112,223), dok se poslednjih godina vrednosti PBI < 0.9 koriste kao glavno merilo u dijagnostikovanju PAOB (7). Na osnovu nalaza u našoj studiji smatramo da su vrednosti PBI < 0.9 u korelaciji sa kliničnim nalazima (tj. odsustvo pulseva i prisustvo femoralnog šuma) kao i prisustvo simptoma PAOB po Fontaine-u pouzdaniji u postavljanju dijagnoze PAOB u odnosu na samo anamnestičke podatke i nalaze epidemioloških studija ili samo vrednosti PBI < 0.9.

Prosečna starost naših bolesnika iznosila je 64.5 ± 11.5 godina, a bolesnici sa PAOB bili su značajno stariji od onih bez PAOB (67.6 ± 11.0 naspram 62.9 ± 11.5 godina, $p = 0.014$), (Tabela 1, Grafikon 3). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima objavljenim u drugim studijama (7,28,71). Prevalenca bolesti raste sa godinama starosti i najveća je kod starijih od 80 godina, kod kojih prevalenca PAOB iznosi 54.5% (Grafikon 2). Ovakav nalaz je prikazao i Meijer u Rotterdam studiji (121). Iako je veći broj muškaraca u odnosu na žene (60% naspram 40%) imao PAOB, nije bilo statistički značajne razlike među polovima po pitanju zastupljenosti bolesti između grupa sa i bez PAOB (Grafikon 4). Najveći procenat muškaraca sa PAOB bio je starosne dobi između 50 i 59 godina kao i starijih od 80 godina, dok je značajno više žena imalo PAOB u starosnoj grupi od 70 – 79 godina (Grafikon 5). Tradicionalni faktori rizika za PAOB (starost, DM, pušenje, HTA, muški pol i HLP) su dobro poznati i važeći u opštoj populaciji (7,11,33–36,91,111), ali nisu dovoljni da objasne tako visoku prevalencu PAOB kod bolesnika na hemodijalizi u odnosu na opštu populaciju (62,87,114). Kod bolesnika na hemodijalizi pored tradicionalnih postoje i uremijski specifični faktori rizika za PAOB (7,35,56,62,68,83,86,94,99). Manji broj studija je istraživao povezanost faktora rizika sa PAOB kod bolesnika na hemodijalizi (90,116,224). Bolesnici na hemodijalizi su uglavnom bili isključivani iz velikih studijskih populacija hroničnih bubrežnih bolesnika (99), iako predstavljaju najugroženiju kategoriju među ovim bolesnicima (86). Kod naših bolesnika na hemodijalizi od tradicionalnih faktora rizika samo starost i prisustvo DM su bili statistički značajno više zastupljeni kod bolesnika sa PAOB u odnosu na bolesnike bez PAOB, ($p < 0.05$). Što se tiče ostalih faktora rizika nije bilo značajne razlike, čak postoji paradoks u odnosu na opštu populaciju, da je HLP prisutnija kod bolesnika bez PAOB u odnosu na one sa PAOB (52.5% naspram 40%), ali bez statistički značajne razlike (Tabela 2, Grafikon 6). Slični rezultati objavljeni su u

HEMO studiji kod 936 bolesnika na hemodijalizi koji su pokazali da su starost, DM i pušenje bili povezani sa PAOB, dok za druge tradicionalne faktore rizika: muški pol, HTA i HLP, nisu dokazali povezanost sa PAOB (90). Iako je HTA u visokom procentu zastupljena kod naših bolesnika sa PAOB (96.4%), takođe je bila zastupljena u visokom procentu kod svih bolesnika (91.0%), tako da nije bilo značajne razlike među grupama (Tabela 3). U opštoj populaciji HTA je bitan faktor rizika za PAOB, dok kod bubrežnih bolesnika to nije uvek slučaj (90). Takođe, nije bilo značajne razlike ni u vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska merenog pre i posle hemodijalize kao ni značajne razlike u vrednostima pulsog i srednjeg arterijskog pritiska kod naših bolesnika. Drugi autori opisuju značajno viši pulsni i niži dijastolni pritisak kod pacijenata na hemodijalizi koji imaju PAOB u odnosu na one bez PAOB (56,62,94). Za razliku od navedenih, Viazzi opisuje da mnogo veći prediktivni značaj za PAOB kod bolesnika na hemodijalizi ima vrednost interdijalitičkog pritiska tj. pritiska merenog u kućnim uslovima u odnosu na bolnička merenja i vrednosti pritiska neposredno pre i posle hemodijalize (219). U jednoj studiji su opisali da je i hipertrofija LK pored povišenog pulsog pritiska bila faktor rizika za PAOB (116). Kod naših pacijenata nismo našli značajne razlike u hipertrofiji LK među grupama iako je veliki broj pacijenata sa PAOB imao HTA, možda zato jer smo vrednost određivali na osnovu EKG-a, a ne ultrasonografskog nalaza. Brojni autori opisuju značajno veću učestalost kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara među pacijentima sa PAOB (7,29,77,91,107,136,145,225). Takođe i naši pacijenti sa PAOB, su imali u većem procentu i moždani udar i infarkt miokarda u odnosu na one bez PAOB (7.3% i 14.8% naspram 2.0% i 5.9%), ali razlika nije bila statistički značajna (Tabela 3). Anemija je bila statistički značajno više prisutna među našim pacijentima sa PAOB (98.2%), u odnosu na one bez PAOB (89.1%), ($p < 0.05$), (Tabela 3, Grafikon 9). Takav nalaz je u saglasnosti sa prethodno objavljenim koji opisuju da anemični pacijenti imaju teži oblik PAOB, kao i veći rizik od mortaliteta i gubitka ekstremiteta (226). Gojaznost i vrednosti BMI nisu bile značajne za naše pacijente sa PAOB, a to je opisano i u drugim studijama (36,123). U nekoliko populacionih studija (Framingham Study, Edinburg Artery Study, Cardiovascular Health Study, San Diego Population Study) je pokazano da povišeni BMI ima protektivnu ulogu protiv PAOB (7,84,138). Utvrđeno je da su centralni tip gojaznosti i veći odnos obima struka i butine, a ne BMI povezani sa povećanim rizikom od PAOB

(7,122). Adragao skor koji je pokazatelj prisustva kalcifikacija na krvnim sudovima bio je veći kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB, takav nalaz je opisan i u drugim studijama (100,115,227), ali nije bilo statistički značajne razlike između grupa, razlog tome mogao bi da bude dosta nedostajućih podataka. DM je statistički značajno više zastupljen u grupi pacijenata sa PAOB (38.2%), u odnosu na pacijente bez PAOB (17.8%), ($p = 0.022$), (Tabela 4, Grafikon 7). Distribucija bolesnika sa DM pokazuje da je u grupi pacijenata sa PAOB najviše onih koji su na Insulinu i imaju tip II DM, što iznosi (57.1%) od ukupnog broja pacijenata sa PAOB i DM (Grafikon 8). DM je izrazito snažan faktor rizika za PAOB kod pacijenata na hemodijalizi što je prethodno opisano u brojnim studijama (7,83,121,123,138). A pacijenti sa tip II DM imaju veći rizik za rani i ekstenzivniji razvoj PAOB (8). Takođe, kod naših bolesnika na hemodijalizi HTA i DM su dve vodeće bolesti koje dovode do stanja terminalne uremije (Tabela 5, Grafikon 10). Ovakvi podaci su u saglasnosti sa ranije objavljenim studijama (102,215,228), s tim što je kod naših pacijenata hipertenzivna nefroskleroza zastupljenija od dijabetesne nefropatije. HBI sama po sebi predstavlja faktor rizika za PAOB (7,36,87,99,112,113), a posebno pacijenti u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije koji su na hemodijalizi imaju visok rizik za PAOB (7,67,87,89–91,102,147). Rezultati nekoliko studija opisuju da postoje dokazi da hronična inflamacija igra važnu ulogu u patogenezi i progresiji ateroskleroze (56,131). Naši ispitanici sa PAOB imali su statistički značajno više vrednosti CRP-a ($p < 0.001$), niže vrednosti albumina ($p = 0.005$) i niže vrednosti gvožđa ($p = 0.004$), u odnosu na one bez PAOB (Tabela 7, Grafikoni 13, 16, 17), što je pokazatelj prisustva hronične upale u organizmu. Još 1998. godine, Ridker je opisao odnos između vrednosti CRP-a i PAOB u Physicians Health Study, gde je pokazao da u grupi od 144 zdravih muškaraca koji su kasnije razvili PAOB, početne vrednosti CRP-a su bile značajno veće u poređenju sa kontrolnom grupom koja nije razvila PAOB (229). Serumski CRP nije povezan samo sa vaskularnom upalnom reakcijom, već promoviše i aterogenezu i aterotrombozu (61,131). Hronična uremija je povezana sa sistemskom upalom u organizmu koja dovodi do hipoalbuminemije i povećanog rizika od PAOB (56,125,230). Hronična inflamacija, neuhranjenost i hiperfosfatemija su povezane sa PAOB kod pacijenata sa terminalnom uremijom (35,86,230). Oksidativni stres i hiperkoagulabilna stanja takođe igraju bitnu ulogu u razvoju PAOB (9,56). Nivo serumskih albumina pokazuje ne samo

status uhranjenosti, već i status hronične inflamacije u organizmu (116,125). Rezultati USRDS studije opisuju povezanost PAOB sa starošću, muškim polom, belom rasom, DM, pušenjem i višim vrednostima dijastolnog pritiska i hipertrofije LK, nakon prilagođene analize PAOB su takođe povezali sa dužim dijaliznim stažom, nižim Kt/V, nižim vrednostima serumskih albumina i nižim vrednostima parathormona (116,231). U nekoliko studija je opisano da je PAOB kod pacijenata na hemodijalizi povezana sa starošću, DM, nižim vrednostima Kt/V i povišenim vrednostima holesterola (33,91,116,147,148). U jednoj studiji na Tajvanu, faktori rizika koji su povezani sa PAOB kod pacijenata na hemodijalizi bili su: starost, DM, duži dijalizni staž, niže vrednosti kreatinina, HLP i povišene vrednosti serum feritina (232). U jednoj finskoj studiji je opisano da HLP nije faktor rizika za PAOB kod pacijenata na hemodijalizi (15), kao što je pokazano i u našoj studiji, iako neki autori opisuju HLP kao faktor rizika (7,116,147). Ranije je objavljeno da inflamacija igra glavnu ulogu u aterosklerotskom procesu, a takođe je potvrđeno da pacijenti sa povišenim CRP-om i nižim vrednostima albumina imaju visok procenat PAOB (6,56,131). Brojna istraživanja su pokazala da hronična upala sa povišenim vrednostima CRP-a izaziva endotelnu disfunkciju koja vremenom dovodi do aterogeneze i aterotromboze (6,43,61,233). Naši pacijenti sa PAOB imali su statistički značajno niži nivo ukupnog holesterola ($p = 0.024$), (Grafikon 15), koji pored toga što je pokazatelj neuhranjenosti, zajedno sa CRP-om i albuminima može biti i marker hronične upale. U nekim studijama je opisana i niža vrednost kreatinina kod pacijenata sa PAOB koja je pokazatelj neuhranjenosti i veće razgradnje mišićnog tkiva (94,232). Suominen i saradnici su pokazali da je holesterol imao zaštitnu ulogu protiv PAOB, ispitanici sa višim vrednostima holesterola imali su POAB u manjem procentu u odnosu na one sa nižim vrednostima (15). Naši pacijenti sa PAOB imali su statistički značajno viši nivo glikemije u odnosu na pacijente bez PAOB ($p = 0.002$), (Grafikon 14), ovakav nalaz je u korelaciji sa većom učestalošću DM kod ovih pacijenata. Podaci dobijeni u našoj studiji su u saglasnosti sa prethodnim izveštajima (7,83,121,138). U brojnim studijama je opisano, da dužina trajanja DM, zatim loša kontrola glikemije kao i povišen HbA1c predstavljaju važne faktore rizika za PAOB (7,56,91,125,234). Dokazano je da pacijenti na hemodijalizi sa PAOB i povišenim vrednostima HbA1c imaju povećan rizik od amputacija i naprasne srčane smrti (94). Naši pacijenti sa PAOB imali su niže vrednosti

holesterola i albumina, kao i više vrednosti CRP-a što je indirektan znak ranije opisanog MIA sindroma (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) (131,235).

Prosečna dužina trajanja hemodijalize kod naših pacijenata iznosila je (71.7 ± 69.5) meseci, a pacijenti sa PAOB su imali kraći ukupan dijalizni staž od pacijenata bez PAOB (Tabela 6). Takav nalaz je opisan i u jednoj japanskoj studiji (94), iako drugi istraživači opisuju da je PAOB povezan sa dužim dijaliznim stažom (115,227). Nije bilo značajne razlike među našim ispitanicima sa i bez PAOB po pitanju tipa i dnevne dužine trajanja hemodijalize, dok je zabeležena značajna razlika po pitanju adekvatnosti dijalize odnosno vrednosti Kt/V između grupa. Pacijenti sa PAOB imali su značajno niži Kt/V od pacijenata bez PAOB ($p = 0.04$), (Tabela 6, Grafikon 12), što je opisano i u brojnim drugim studijama (33,91,116,147,148). Ovakvi nalazi mogu objasniti pojavu da se neki neizlučeni uremijski toksini kao npr. dimetilarginin nagomilavaju u organizmu, uzrokuju oštećenja na endotelu i vremenom dovode do ateroskleroze (6). Postojala je značajna razlika među našim ispitanicima sa i bez PAOB u tipu vaskularnog pristupa za hemodijalizu, tako su pacijenti sa Hickman pristupom u 75% slučajeva imali PAOB što je značajno više u odnosu na pacijente sa AVF i AVG ($p = 0.004$), (Tabela 6, Grafikon 11). Ovakav nalaz takođe ima svoje objašnjenje, primarni i osnovni vaskularni pristup za hemodijalizu je preko AVF kod pacijenata koji imaju adekvatne krvne sudove. Kod pacijenata koji nemaju adekvatne krvne sudove ugrađuje se AVG, a pacijentima sa lošijim, neadekvatnim krvnim sudovima i kraćim, očekivanim trajanjem života se ugrađuje Hickman kateter (236). Pokazano je da pacijenti sa nižim PBI < 0.9 imaju značajno lošije preživljavanje, odnosno kraći vek trajanja vaskularnih pristupa za hemodijalizu (100,237). U studiji Chena pacijenti sa AVF su imali prevalencu PAOB od 11.2% u odnosu na pacijente sa implantiranim AVG kod kojih je iznosila 32.6% (237). U našoj studiji prevalenca PAOB kod pacijenata sa AVF iznosila je 30%, kod pacijenata sa AVG 53.8%, a kod pacijenata sa Hickman kateterom 75%. Postoji statistički značajna razlika u prevalenci PAOB između pacijenata koji imaju AVF i Hickman kateter kao vaskularni pristup za hemodijalizu, ($p = 0.003$). Ovakav nalaz je ranije objavljen u drugim studijama (60,237,238). Pokazano je da pacijenti sa implantiranim AVG i Hickman kateterom imaju značajno niže vrednosti hemoglobina i značajno više vrednosti CRP-a u odnosu na pacijente sa AVF (60). Ovakav nalaz govori u prilog prisustva hronične inflamacije kao posledice implantiranog stranog materijala

kod ovih pacijenata što ide u prilog teoriji o povezanosti hronične inflamacije i PAOB, a takođe objašnjava i povećanu prevalencu PAOB kod ovih bolesnika u odnosu na pacijente sa AVF (60,237,238). U našoj studiji faktori rizika bitni za pacijente sa PAOB bili su pored starosti i DM, izražena anemija, značajno niže vrednosti albumina, ukupnog holesterola, serumskog gvožđa i Kt/V, kao i značajno više vrednosti glikemije i CRP-a u odnosu na pacijente bez PAOB, ($p < 0.05$), (Tabela 7, Grafikoni 12–17). Postojala je visoko statistički značajna razlika u rezultatima kliničkih nalaza (odsustvo pulsa, prisustvo femoralnog šuma i vrednosti PBI), između pacijenata sa i bez PAOB. Klinički nalazi su bili značajno lošiji kod pacijenata sa PAOB u odnosu na one bez PAOB, ($p < 0.001$), (Tabele 10, 11).

IK predstavljaju klasični i najupečatljiviji simptom PAOB (3,6,21–26), ali su relativno retke i u opštoj populaciji (7,13,23,77,81,223,239) i kod bolesnika na hemodijalizi (6,7,13,23,25,86,94). U našoj studiji pacijenti sa PAOB su imali značajno izraženije i teže simptome bolesti u odnosu na pacijente bez PAOB ($p < 0.001$), (Tabela 8, Grafikon 18). U studiji Suominena i saradnika je takođe pokazano da pacijenti sa težim simptomima imaju značajno veću prevalencu PAOB u odnosu na pacijente sa blažim simptomima bolesti (15). Bolesnici na hemodijalizi veoma često imaju DM, neuropatiju i usedelački način života sa insuficijentnim dnevnim aktivnostima, zbog čega i ne iskuse IK (7,13,14,86,94,135). Takođe ovi bolesnici prilagođavaju način života i dnevne aktivnosti da bi ih izbegli. Prethodno objavljene studije opisuju da oko 10% bolesnika sa PAOB ima klasične IK, a oko 20% – 50% bolesnika sa PAOB dijagnostikovanih na osnovu vrednosti PBI < 0.9 negira IK ili ih ne prijavljuje, te spadaju u grupu asimptomatskih bolesnika (7,13,14,135,223). U jednoj britanskoj studiji, kod 325 pacijenata na hemodijalizi, Web sa saradnicima opisuje prevalencu IK od 19% (240). Slične podatke prikazao je Matsuzawa sa saradnicima kod 210 pacijenata na hemodijalizi u Japanu, IK i bol u miru su bili prisutni kod 23.8% pacijenata sa PAOB (94). Kod naših bolesnika sa PAOB, IK (Fontaine IIb) su bile prisutne u 34.5% slučajeva, a 27.3% pacijenata sa dokazanom PAOB nije imalo nikakve tegobe (Tabela 8, Grafikon 18). Podatak o velikom procentu asimptomatskih pacijenata je u skladu sa drugim studijama (7,13,14,135,223). Prisustvo IK kod pacijenata povećava verovatnoću PAOB a odsustvo IK smanjuje verovatnoću teškog oblika PAOB (79,134,220). Samostalno, IK imaju skromnu tj. malu tačnost u otkrivanju pacijenata sa abnormalnim

PBI (94,136). Zbog svega opisanog i velikog broja asimptomatskih bolesnika, IK iako su upečatljiv simptom, nisu pouzdane za postavljanje dijagnoze PAOB, a posebno ne kod bolesnika na hemodijalizi (13,23,72,86,94). Prisustvo femoralnog šuma registrovano je kod 44.2% naših pacijenata. Prisustvo šuma bilo je nešto izraženije u levoj (38.5%), u odnosu na desnu preponu (33%) kod naših bolesnika (Tabela 9, Grafikon 19). Pacijenti sa PAOB imali su statistički značajno više prisutan femoralni šum od pacijenata bez PAOB (69.8% naspram 30.8%), ($p < 0.001$), (Tabela 10, Grafikon 20). Nalaz je u skladu sa ranije objavljenim studijama u kojima je opisano da prisustvo femoralnog šuma povećava verovatnoću postojanja PAOB (31,134,241). Klinički nalaz po pitanju prisutnosti pulseva na arterijama nogu bio je još ubedljiviji po pitanju razlika između pacijenata sa i bez PAOB. Postoji značajno veće odsustvo pulsa nad svim arterijama nogu, femoralnim, poplitealnim i pedalnim arterijama kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB ($p < 0.001$), (Tabela 11, Grafikon 21). Pedalni pulsevi nad ADP i ATP bili su uredni u (61.3% i 54.2%) na desnom i (57.4% i 50.3%) na levom stopalu kod naših ispitanika (Grafikoni 24, 25). Klinički nalaz palpacije pulseva je lošiji na levoj u odnosu na desnu nogu, a pulsevi su bili više odsutni nad ATP u odnosu na ADP i na levoj (70.4% naspram 64.8%), i na desnoj nozi (64.8% naspram 55.6%) kako kod pacijenata sa PAOB, tako i kod pacijenata bez PAOB (8.9% naspram 7.9%) i (5% naspram 3%), ($p < 0.001$), (Grafikon 26). Puls nad pedalnim arterijama ADP i ATP bio je odsutan u (67.3% i 74.5%) slučajeva kod pacijenata sa PAOB u odnosu na (8.9% i 8.9%) slučajeva kod pacijenata bez PAOB (Grafikoni 22, 23). Statistički, značajno više su bili odsutni pulsevi nad ADP i ATP na obe noge kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB ($p < 0.001$). Još 1985. godine Criqui je opisao da postoji korelacija između PAOB na velikim arterijama sa palpacijom pulseva na donjim ekstremitetima, auskultacijom femoralnog šuma i prisustvom IK (79). Abnormalan femoralni puls ili šum imaju visoku specifičnost ali nisku senzitivnost (79). Bilo kakva abnormalnost pulsa, odsutan ili oslabljen puls nad femoralnim, zatkolenim i pedalnim arterijama ADP i ATP povećava verovatnoću PAOB (134,241). Abnormalnost pulsa nad ATP je pojedinačni najbolji diskriminator PAOB nad velikim arterijama sa senzitivnošću od 71% (79). Iako odsustvo pulsa obezbeđuje dodatne informacije u dijagnostikovanju PAOB kod asimptomatskih pacijenata, u studiji Cournot-a je nađena skromnija tačnost u identifikaciji PAOB na

osnovu palpacije pulseva (137). Takođe, klinički nalaz palpacije pulseva značajno zavisi i od iskustva ispitivača (134). Kompletan klinički vaskularni pregled ima relativno nisku senzitivnost (58%) i visoku specifičnost (98%) u detekciji pacijenata sa $PBI < 0.9$ (31,136). Na osnovu sistematskih pregleda literature, našli smo da samo klinički pregled nije dovoljan za postavljanje dijagnoze PAOB i mora se razmotriti zajedno sa faktorima rizika za aterosklerozu da se unapredi dijagnostička tačnost (31,112,134).

Određivali smo vrednosti PBI na tri načina upotrebljavajući niže vrednosti pritiska nad ADP i ATP za PBI min, upotrebljavajući prosečne vrednosti pritiska nad ADP i ATP za PBI prosek i upotrebljavajući više vrednosti pritiska nad ADP i ATP za PBI max po prethodno opisanoj metodologiji (2,21,23,142–144,208,211). Od dobijenih vrednosti niža vrednost od dva PBI je korišćena za odgovarajuću nogu, a niža vrednost od dve noge kao PBI vrednost za pacijenta (2,87,107,147,208,212,239). Na osnovu vrednosti $PBI < 0.9$ dijagnostikovano je 41 (74.5%) naših pacijenata sa PAOB. U nekim starijim studijama su korišćene samo pojedinačne vrednosti pritisaka nad ADP ili ATP (72,103) i u tom slučaju u našoj studiji dobili smo da postoji statistički značajna razlika između grupa sa i bez PAOB (Tabela 12). Naši rezultati pokazuju da su prosečne vrednosti PBI računane na sva tri načina značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB, ($p < 0.001$). Prosečna vrednost medijane PBI min je prikazana na grafikonu 27. Pacijenti sa PAOB imaju značajno niže prosečne vrednosti PBI min u odnosu na pacijente bez PAOB, (0.9 vs 1.13, $p < 0.001$). Distribucija učestalosti PBI pokazuje da su prosečne vrednosti PBI min, PBI prosek i PBI max, takođe bile statistički značajno niže kod pacijenata sa PAOB u odnosu na pacijente bez PAOB, ($p < 0.001$), (Grafikoni 28, 29, 30). Ovakvi nalazi su objavljeni i u drugim studijama (102,147). Prosečne vrednosti PBI kod naših ispitanika bile su nešto niže na ADP u odnosu na ATP na obe noge, za 0.2 na levoj i 0.3 na desnoj nozi (Grafikon 31). Ranije je opisano da su PBI na ATP u proseku viši za 0.4 u odnosu na ADP (142). Na osnovu raspodele vrednosti $PBI < 0.9$; $0.9 - 1.3$ i > 1.3 u našoj studiji dobili smo značajnu razliku u distribuciji vrednosti PBI kod pacijenata sa i bez PAOB, ($p < 0.001$). U grupi pacijenata sa PAOB 74.5% pacijenata imalo je $PBI < 0.9$, a po 12.7% pacijenata imali su $PBI 0.9 - 1.3$ i $PBI > 1.3$ (Grafikon 32), s tim da su svih sedam pacijenata sa normalnim vrednostima PBI imali vrednosti od 0.9 do 1.0. Po vodičima su ove vrednosti okarakterisane kao niže normalne vrednosti (21,145) i kod ovih pacijenata ako postoji sumnja na osnovu kliničkog nalaza

i anamneze indikovana je dodatna dijagnostika za potvrdu PAOB (21,86,112), kao što je urađeno i u našoj studiji. Kada smo određivali vrednosti tri načina računanja $PBI < 0.9$ po polu dobili smo da je sa PBI min registrovano najviše pacijenata sa $PBI < 0.9$ i kod muškaraca i kod žena, kao i kod svih bolesnika ukupno (26.3%), a sa PBI max je registrovano najmanje pacijenata sa $PBI < 0.9$, samo 11.5%. Slični nalazi su opisani i u drugim studijama (Tabela 13, Grafikon 33). Nead sa saradnicima opisuje prevalencu PAOB od 16.4% sa tradicionalnim PBI max i 37% sa alternativnim PBI min na istoj populaciji od 1414 kardioloških bolesnika (2). U velikoj studiji sprovedenoj u Brazilu na 13900 ispitanika nađena je pet puta veća prevalenca PAOB kada su korišćeni PBI min u odnosu na PBI max (212). Takođe i u MESA studiji prevalenca PAOB bila je 3.95 puta veća kod žena (14.6% naspram 3.7%) i 2.74 puta veća kod muškaraca (9.3% naspram 3.7%) kada je korišćen PBI min u odnosu na PBI max metod (208). Ovaj nalaz ide u prilog studijama koje su objavile nisku stopu senzitivnosti posebno PBI max kod pacijenata na hemodijalizi u detekciji PAOB (146,148).

Kada smo određivali prosečne vrednosti PBI prema starosnim kategorijama našli smo da se kod starijih od 60 godina konstantno povećava broj pacijenata sa $PBI < 0.9$. Broj pacijenata raste od 21.8% u sedmoj deceniji, preko 32.6% u osmoj deceniji do 36.4% kod starijih od 80 godina. Takođe, konstantno se smanjuje broj pacijenata sa normalnim vrednostima $PBI 0.9 - 1.3$, a blago se smanjuje i broj pacijenata sa $PBI > 1.3$ (Grafikon 34). Ovaj nalaz u skladu je sa drugim prethodno objavljenim studijama (7,12,15,36,119).

Radili smo korelacije između vrednosti PBI i prisustva simptoma bolesti i našli smo da postoji statistički značajna, osrednja korelacija PBI i stepena IK, ($p < 0.001$) (Tabela 14). Ispitanici sa manjim vrednostima PBI imali su teži stepen IK. Takođe smo radili i korelacije PBI sa kliničkim nalazima. Postojale su statistički značajne, slabe do osrednje korelacije PBI i auskultatornog nalaza ($p < 0.001$), (Tabela 15). U ranije objavljenim studijama pokazano je da pacijenti sa prisutnim femoralnim šumom imaju veću verovatnoću da imaju PAOB (72,79,94,135,136). Postoje i statistički značajne, slabe do osrednje korelacije PBI i kliničkog nalaza palpacije pulseva ($p < 0.05$), (Tabela 16). Primećeno je da su korelacije slabije na levoj nozi, posebno na pedalnim arterijama. Nalaz je u skladu sa lošijim kliničkim nalazom prisutnim na levoj nozi, a posebno na

pedalnim arterijama. Armstrong sa saradnicima je takođe opisao pozitivnu korelaciju $PBI < 0.9$ i kliničkog nalaza palpacije pulseva (136).

Na osnovu logističkog regresionog modela i analize faktora rizika povezanih sa PAOB kao zavisnom varijablom, dobili smo rezultate univarijantne analize koji su pokazali da su: starosna dob, DM, simptomi PAOB po Fontaine-u, Hickman-ov kateter kao pristup za hemodijalizu, niže vrednosti serumskih albumina i ukupnog holesterola, kao i više vrednosti serumskog CRP-a statistički značajno povezane sa PAOB, ($p < 0,05$) (Tabela 17). Dok su po multivarijantnom modelu registrovana tri nezavisna prediktora za PAOB kod naših pacijenata na hemodijalizi a to su: simptomi bolesti po Fontaine-u, CRP i Hickman pristup. Za svaku jedinicu više vrednosti CRP-a kod pacijenata na hemodijalizi postoji 3% veći rizik za nastanak PAOB. CRP je ne samo pokazatelj inflamacije u organizmu nego i promoviše aterosklerozu i doprinosi razvoju PAOB (61,131). Pacijenti sa simptomima po Fontaine-u imaju 5 puta veći rizik da imaju PAOB. Suominen sa saradnicima je takođe pokazao da pacijenti sa izraženijim simptomima imaju veću prevalencu PAOB (15). Pacijenti sa Hickman pristupom za hemodijalizu imaju 4.7 puta veću šansu da imaju PAOB. Ranije je objavljeno da pacijenti sa Hickman kateterom kao vaskularnim pristupom imaju značajno višu prevalencu PAOB u odnosu na pacijente sa AVF (60,237,238). Na osnovu preporuka iz vodiča kada se postavlja dijagnoza PAOB, procenu simptoma bolesti, vrednosti PBI i kliničkog nalaza, treba raditi za svaku nogu zasebno (21). U tabeli 18 prikazali smo karakteristike simptoma bolesti, kompletnog kliničkog nalaza, vaskularnog pregleda i vrednosti PBI kod naših pacijenata na hemodijalizi podeljeno po nogama. Sve dobijene vrednosti se statistički značajno razlikuju između grupa sa i bez PAOB, ($p < 0.001$). PAOB je registrovan na 101 (32.4%), od 312 nogu. IK su bile prisutne u 31.3% slučajeva u PAOB grupi, a na 28.3% nogu nisu zabeležene tegobe, visoki procenat asimptomatskog PAOB na ekstremitetima sličan je kao i kod naših pacijenata, a takođe i u prethodno objavljenim studijama (7,13,23,25,72,79,86,94). Klinički nalaz, palpabilnost pulseva i prisustvo femoralnog šuma, bio je značajno lošiji na ekstremitetima sa PAOB u odnosu na grupu bez PAOB, ($p < 0.001$). Takođe i prosečne vrednosti sva tri načina računanja PBI bile su značajno niže u PAOB grupi u odnosu na grupu bez PAOB, ($p < 0.001$). Svi nalazi koji su dobijeni izolovano po nogama (prisustvo IK, palpacija pulseva i prisustvo femoralnog šuma, vrednosti PBI) su veoma

slični i skoro identični sa vrednostima dobijenim u prethodnim računanjima po pacijentima.

Da bismo utvrdili pouzdanost različitih metoda PBI u detekciji PAOB, na osnovu kliničkog pregleda prisustva IK i vrednosti $PBI < 0.9$ urađena je ROC analiza i izračunata senzitivnost, specifičnost i AUC, za sva tri načina računanja PBI. ROC kriva pokazuje da najbolju diskriminativnost od PBI metoda na osnovu ROC analize (u odnosu na PAOB dijagnostikovan na osnovu kliničkog pregleda, prisustva IK i vrednosti $PBI < 0.9$) imaju PBI min. Optimalna, u statističkom smislu, granična vrednost za PBI min je < 0.91 , kada senzitivnost iznosi 74.5%, a specifičnost testa 100%, pri čemu je $AUC = 88\%$, (Tabela 19, Grafikon 35). Ovakva senzitivnost testa objavljena je u novijim studijama (21,107). Diskriminativnost PBI prosek je nešto niža, $AUC = 83.9\%$. Kada se podigne granična vrednost PBI prosek na < 0.97 , postiže se senzitivnost od 72.7%, a specifičnost 95.0% (Tabela 20, Grafikon 36). Diskriminativnost PBI max je najniža, $AUC = 80.7\%$. Tek za graničnu vrednost $PBI < 1.02$ dobijamo senzitivnost 70.9%, a specifičnost 91.1% (Tabela 21, Grafikon 37). Vrednosti dobijene za PBI max su najlošije tj. imaju najslabiju senzitivnost a oni su i dalje preporuka AHA i ACC udruženja za postavljanje dijagnoze PAOB (21).

Da bismo uporedili najbolju i najlošiju vrednost testova urađeno je i slaganje PBI min i PBI max u dijagnostikovanju PAOB. Iz raspodele učestalosti korišćenjem PBI max uočava se tendencija da ispitanici budu svrstani u više kategorije tj. u zdrave sa $PBI > 0.9$ u odnosu na PBI min. Poređenjem ova dva sistema klasifikacije, PBI min i PBI max, postignuto je osrednje slaganje i dobijen kappa koeficijent = 0.44, (Tabela 22).

Pacijenti na hemodijalizi koji imaju PAOB su i dalje nedovoljno dijagnostikovani, IK nisu dovoljno pouzdane za otkrivanje PAOB jer je veliki broj pacijenata sa PAOB asimptomatski (7,13,14,72,79,94,135,136). Klinički pregled sam za sebe takođe nije dovoljno pouzdan za postavljanje dijagnoze PAOB (31,112,134).

Prema zvaničnim vodičima AHA, ACC i ESVS udruženja $PBI max < 0.9$ se koriste za detekciju PAOB u opštoj populaciji (3,18,21,92,107,139,141,142,145,208,218,220). PBI imaju visoku senzitivnost i specifičnost u detekciji PAOB, po starijim radovima čak $> 90\%$ (142,221), dok je po novijim nešto niža i iznosi oko 70% – 80% (21,107). Pacijenti na hemodijalizi imaju značajno izražene kalcifikacije na krvnim sudovima koje uzrokuju nestišljivost tj. krutost krvnih sudova i dovode do lažno većih vrednosti

PBI (86,96,100,148). U radovima japanskih autora pokazana je niska senzitivnost $PBI < 0.9$ u detekciji PAOB kod pacijenata na hemodijalizi (29% – 60%), zbog čega su predložili da se podigne granična vrednost PBI na 1.06 do 1.1 za dijagnozu PAOB (96,147,148). Takođe i brojni drugi autori u Evropi i Americi su predložili modifikovani način računanja PBI da bi se postigla bolja senzitivnost u dijagnostikovanju PAOB (143,144,208,211,212). Zbog različite metodologije u dijagnostikovanju PAOB i načina računanja PBI u literaturi smo našli da postoje velike razlike u prevalenci PAOB i u opštoj populaciji i kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi (21,143,144,208,211). Često je prikazana prevalenca niža od realne zbog načina na koji se PAOB dijagnostikuje.

PAOB je ne samo bolest za sebe nego je i marker sistemske ateroskleroze (14,34,89,101,141,145), a takođe je povezana sa većim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja i mortalitetom (101,140,145,225).

Brojnim studijama je dokazano da pacijenti sa $PBI < 0.9$ imaju ne samo PAOB nego i povećan rizik od infarkta miokarda, moždanog udara, kao i kardiovaskularnog i sveukupnog mortaliteta kako u opštoj populaciji (101,140,145,225), tako i kod pacijenata na hemodijalizi (6,86,91,94,100,103,125,145,147,242). Takođe je pokazano da i pacijenti sa $PBI > 1.3$ imaju povišen rizik od mortaliteta (15). Na osnovu nalaza Urate, Ejection fraction, Age, Arteriopathies, Albumin and Alkaline phosphatase (UREA 5) studije, PAOB je prikazana kao jedan od ključnih prediktora mortaliteta kod pacijenata na hemodijalizi (243).

Obzirom da pacijenti na hemodijalizi imaju izraženu krutost i nestišljivost krvnih sudova zbog kalcifikacija, oni često imaju i lažno povišene vrednosti PBI (86,96,100). Vaskularne kalcifikacije ne moraju da znače i prisustvo okluzivne lezije na krvnim sudovima, ali su često ova dva stanja udružena (21). Kada postoje vaskularne kalcifikacije na krvnim sudovima stenotične lezije ne mogu biti adekvatno detektovane sa PBI (13,15,21,134,211), a posebno ne konvencionalnim $PBI_{max} < 0.9$ (87,146–148,211).

PBI_{max} su zvanična preporuka vodiča u detekciji PAOB (3,21,145), a imaju značajno nižu senzitivnost zbog načina izračunavanja (83,143,144,210,211), jer se koristi viša od

vrednosti pritisaka na ADP i ATP u kalkulaciji indeksa za postavljanje dijagnoze PAOB. Objašnjenje u vodičima za upotrebu konvencionalnih PBI max je da bi se tako dijagnostikovali pacijenti sa težim oblikom PAOB, zatim da bi se izbegla dodatna kompleksnija i skuplja dijagnostika i na taj način smanjili troškovi od nepotrebnog i prekomernog dijagnostikovanja pacijenata sa lakšim oblikom PAOB (21). Rezultati više studija su pokazali da modifikovani PBI min (143,144,209–212) i podizanje granične vrednosti PBI na 1.05 – 1.1 (96,140,147,148), povećavaju senzitivnost u dijagnostikovanju PAOB. Na taj način se pored PAOB, takođe otkrivaju pacijenti koji su pod povećanim rizikom od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, a koji bi inače ostali neotkriveni (2,101,211). Pacijenti kojima je PAOB dijagnostikovano sa PBI min imaju značajno veći rizik od mortaliteta u odnosu na pacijente bez PAOB (2). To u proseku obuhvata oko 10% studijske populacije koja se ispituje (208) i veoma je bitno, jer bi ovi pacijenti dalje bili tretirani kao da nemaju bolest (2,208).

Uzimajući u obzir ove rezultate jedan od osnovnih ciljeva naše studije bio je da ispitamo pouzdanost PBI u dijagnostikovanju PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi u poređenju sa MSCT angiografskim nalazima.

Kod slučajno izabranih 65 od ukupno 156 naših ispitanika na hemodijalizi urađena je CT angiografija i novi PBI u intervalu od sedam dana. Dijagnoza PAOB je postavljena na osnovu CT angiografskog nalaza, stenoze krvnih sudova nogu iznad kolena > 75% ili subokluzije odnosno okluzije potkolenih arterija kako su radili Okamoto i saradnici (148). PAOB je dijagnostikovana u 63.1% slučajeva odnosno kod 41 od 65 pacijenata. PBI smo računali na tri različita načina kao PBI max, PBI prosek i PBI min. Od tri načina računanja PBI u odnosu na CT angiografski nalaz, najviše pacijenata sa PAOB smo dijagnostikovali sa PBI min, 29 (44.6%), dok je sa PBI prosek i PBI max dijagnostikovano po 24 (36.9%) bolesnika (Tabela 23, Grafikon 38). Da bi preciznije odredili pouzdanost PBI, poredili smo koliko je i sa kojim metodom PBI dijagnostikovana PAOB na jednoj ili na obe noge kod ovih pacijenata. Dobili smo rezultat da je sa PBI min dijagnostikovano najviše (30.8%), a sa PBI max najmanje pacijenata (21.5%), koji su imali PAOB na obe noge (Grafikon 39). I u drugim studijama je pokazano da konvencionalni PBI max imaju slabiju senzitivnost u odnosu na PBI min indekse (143,144,208–211).

Na osnovu CT angiografskog nalaza (stenoza krvnih sudova iznad kolena > 75% ili subokluzija odnosno okluzija potkolenih arterija) kao zlatnog standarda, računali smo senzitivnost, specifičnost, sveukupnu tačnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost (PPV i NPV) kao i pozitivnu i negativnu verovatnoću (LR+ i LR-) različitih metoda PBI < 0.9 u dijagnostikovanju PAOB (Tabela 24). PBI min su imali najveću senzitivnost (63.9%), NPV (67.9%) i sveukupnu tačnost (77.7%) u dijagnostikovanju PAOB od tri načina izračunavanja. PBI max su imali senzitivnost od samo 50% i tačnost od 70.8%. Nalaz PBI prosek bio je po vrednosti između dva prethodna, imao je senzitivnost od 54.2% i tačnost od 72.3%. Ovakav nalaz u skladu je sa do sada objavljenim u drugim studijama (143,144,208–210). Sa porastom senzitivnosti smanjuje se specifičnost testa. Senzitivnost PBI min bila je značajno veća u odnosu na PBI max, dok je specifičnost PBI min bila zanemarljivo niža u odnosu na PBI max metod (94.8% vs. 96.6%). Takođe i najbolji odnos pozitivne i negativne verovatnoće testa kod kojih su idealne vrednosti za LR+ 10, a za LR- 0.1 imali su PBI min kod kojih je LR+ 12.35, a LR- 0.38 za razliku od PBI max kod kojih je LR+ 14.5 a LR- 0.52. Naša studija pokazuje da kada je CT angiografski nalaz (stenoza krvnih sudova iznad kolena > 75% ili subokluzija odnosno okluzija potkolenih arterija) korišćen kao zlatni standard za PAOB, površina ispod ROC krive iznosila je 89.8% za PBI min, zatim 85.9% za PBI prosek i 83.5% za PBI max. Najbolju diskriminativnu sposobnost za detekciju PAOB u odnosu na CT angiografski nalaz imali su PBI min (Grafikon 40, Tabela 25).

Da bi proverili koliko su PBI pouzdani u detekciji PAOB na velikim i malim krvnim sudovima napravili smo podelu PAOB na ekstremitetima po anatomskoj lokalizaciji iznad i ispod kolena na osnovu CT angiografskog nalaza kao što je rađeno u studiji Okamotoa i saradnika (148).

Od 130 ekstremiteta na 69 (53.1%) je dijagnostikovano potkoleno, a kod 18, (13.8%) natkoleno tip PAOB. Naši rezultati pokazuju da je mnogo više zastupljen potkoleno, odnosno distalni tip u odnosu na proksimalni tj. natkoleno tip bolesti (Tabela 26). Ovaj nalaz je specifičan za bubrežne bolesnike, što je prikazano i u drugim studijama (100,148), a takođe je karakterističan i za pacijente sa DM (7,124,125). Nalazom ROC krive pokazano je da sva tri načina računanja PBI imaju visoku sposobnost detekcije proksimalnog tipa PAOB. Najveću sposobnost detekcije proksimalnog tipa PAOB

pokazali su PBI max kada AUC iznosi 90.4%. Kod PBI prosek AUC je iznosila 90.3%, a iako je bila najniža za PBI min, AUC je iznosila visokih 89.0% (Tabela 27). Na osnovu nalaza ROC krive se vidi da su razlike između tri načina računanja PBI minimalne, kada je u pitanju pouzdanost dijagnostikovanja natkolenog tipa PAOB (Grafikon 41). Za razliku od proksimalnog kod dijagnostikovanja distalnog tipa PAOB na osnovu ROC krive, PBI min su pokazali najveću sposobnost detekcije distalnog tipa PAOB kada AUC iznosi 86.5%, dok je kod PBI max AUC bila skromnijih 80.2% (Grafikon 42, Tabela 28). Ovakvi nalazi su prikazani i u radovima drugih autora gde je opisano da klasični PBI tj. PBI max imaju nisku senzitivnost u detekciji potkolenog tipa bolesti (147,148,211). Još izrazitija razlika se vidi kada smo prikazali distribuciju ispitanika sa PAOB odvojeno po ekstremitetima, kada je kao zlatni standard korišćen CT angiografski nalaz (stenozna krvnih sudova nogu od ilijačnih do potkolenih arterija > 75%) i poređenje sa tri različita metoda PBI (Grafikon 43, Tabela 29). CT angiografskim nalazom PAOB je dijagnostikovana u 66.2% slučajeva na desnoj i levoj nozi. Sa PBI min u 37.7%, sa PBI prosek u 32.3%, a sa PBI max u samo 29.2% slučajeva na desnoj i levoj nozi. Nalaz PBI min je pokazao najbolji rezultat odnosno imali su najveću sposobnost detekcije bolesti u odnosu na CT angiografski nalaz. U našem radu pokazano je da postoji tendencija opadanja vrednosti PBI sa porastom stepena stenozne krvnih sudova. Što je stenozna krvnih sudova nogu veća to je vrednost PBI manja. Ovakav nalaz je prisutan u sva tri načina računanja PBI, ali su PBI min pokazali najniže vrednosti za odgovarajući stepen stenozne krvnih sudova nogu, u poređenju sa ostalim načinima računanja PBI. Ovakvi nalazi koji idu u prilog veće senzitivnosti i sposobnosti detekcije PAOB na osnovu PBI min u odnosu na druge (Grafikoni 44, 45, 46) su opisani i u drugim studijama (143,144,210,211).

Da bismo još bolje i preciznije utvrdili pouzdanost PBI koristili smo još jedan način dijagnostikovanja PAOB na osnovu CT angiografskog nalaza i uradili poređenja sa PBI nalazima. Postavili smo kao zlatni standard za dijagnozu PAOB, CT angiografski nalaz stenozu krvnih sudova nogu od ilijačnih arterija do članaka > od 50%, > od 75% i > od 95%. Koristili smo ROC analizu i izračunavali senzitivnost i specifičnost PBI za različite granične vrednosti (140). U prvom slučaju kada je kao zlatni standard za PAOB, korišćen CT angiografski nalaz stenozna arterijskog stabla nogu > 50% dobijene su niske vrednosti senzitivnosti i visoke vrednosti specifičnosti PBI: (50% i 94.4%) za

PBI min, (41.6% i 94.4%) za PBI prosek i (39.4% i 97.2%) za PBI max. Ako se podignu granične vrednosti PBI na 0.985 za PBI min, na 1.025 za PBI prosek i 1.045 za PBI max dobije se zadovoljavajuća senzitivnost testova od oko 70%. U tabeli 30 prikazane su vrednosti za PBI min ako se podigne granična vrednost PBI min na < 0.985 postiže se senzitivnost od 69.1% i specifičnost od 91.7% sa najboljim odnosom $LR+ 8.33$ i $LR- 0.34$, a AUC iznosi 85.9% (95% CI, 79.3% – 92.5%). Vrednosti za PBI prosek prikazane su u tabeli 31, ako se granična vrednost PBI podigne na < 1.025 postiže se senzitivnost od 71.3% i specifičnost 86.1%, $LR+ 5.13$ i $LR- 0.33$, a AUC iznosi 82.3%. Senzitivnost PBI max pri optimalnoj graničnoj vrednosti $PBI < 1.045$ dostiže 69.1%, a specifičnost pada na 86.1%, kada su $LR+ 4.97$, $LR- 0.36$, a AUC iznosi 79.2%, (Tabela 32).

ROC analiza pokazuje da najveću dijagnostičku tačnost od PBI za postavljanje dijagnoze PAOB kada je kao zlatni standard korišćen CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova nogu $> 50\%$ imaju PBI min za optimalnu graničnu vrednost $PBI < 0.985$, (Grafikon 47). PBI max imali su najlošiji nalaz od sva tri načina računanja. U drugom slučaju kada smo CT angiografski nalaz stenozu arterijskog stabla nogu $> 75\%$ koristili kao zlatni standard za dijagnozu PAOB i u odnosu na taj nalaz izračunavali senzitivnost i specifičnost različitih modela PBI dobili smo sledeće rezultate. Senzitivnost testova za postavljanje dijagnoze PAOB kada je granična vrednost $PBI < 0.9$ je i dalje niska uz visoku specifičnost za sva tri načina računanja PBI. Senzitivnost i specifičnost za PBI min iznosi (54.7% i 95.5%), za PBI prosek (46.5% i 95.5%) i za PBI max (43.0% i 97.7%). Ako se granična vrednost za PBI min podigne na < 0.985 postiže se senzitivnost testa od 73.3% i specifičnost od 88.6% i dobije se AUC 88.5% (95% CI, 82.7% – 94.2%), sa najboljim odnosom $LR+ 6.43$ i $LR- 0.30$ (Tabela 33). U tabeli 34 prikazane su vrednosti za PBI prosek, sa graničnom vrednosti < 1.035 postiže se senzitivnost od 76.7% i specifičnost od 79.6% i dobije se AUC od 84.5%. Senzitivnost PBI max dostiže 67.4% pri optimalnoj graničnoj vrednosti od 1.02 a specifičnost se smanjuje na 88.6%, tada AUC iznosi 81.5% (Tabela 35). Tek sa podizanjem granične vrednosti na 0.985 za PBI min ili na > 1 za PBI prosek i PBI max postiže se zadovoljavajuća senzitivnost testova oko 70%, iako je u pitanju stenoza krvnih sudova $> 75\%$ na osnovu CT angiografskog nalaza.

Diskriminativna sposobnost različitih metoda PBI za dijagnostikovanje PAOB kada je zlatni standard CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova nogu > 75% prikazana je na grafikonu 48. ROC kriva pokazuje da najveću dijagnostičku tačnost imaju PBI min za optimalnu graničnu vrednost PBI < 0.985. Ponovo su PBI min imali najbolji, a PBI max najlošiji rezultat u dijagnostikovanju PAOB.

U trećoj varijanti koristili smo CT angiografski nalaz stenozе arterijskog stabla nogu > 95% kao zlatni standard za dijagnozu PAOB i u odnosu na njega izračunavali senzitivnost i specifičnost različitih metoda PBI. Dobili smo i dalje nisku senzitivnost od (60.5%, 51.3% i 47.4%) i visoku specifičnost od (94.4%, 94.4% i 96.3%) za PBI min, PBI prosek i PBI max, pri graničnoj vrednosti PBI < 0.9. Ako se podigne granična vrednost PBI min na optimalnih < 0.985 postiže se senzitivnost od 78.9% i specifičnost od 85.2% (Tabela 36). Pri optimalnoj graničnoj vrednosti za PBI prosek < 1.01, postiže se senzitivnost od 75.0% i specifičnost od 83.3% (Tabela 37). Senzitivnost PBI max je najbolja za optimalnu graničnu vrednost od 1.02 kada dostiže 72.4%, a specifičnost se smanjuje na 85.2% (Tabela 38). Nalazom ROC krive prikazana je diskriminativna sposobnost PBI za dijagnostikovanje PAOB kada je zlatni standard, CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova nogu > 95%. Najveću dijagnostičku tačnost ponovo imaju PBI min za optimalnu graničnu vrednost < 0.985, kada je senzitivnost 78.9%, specifičnost 85.2%, a AUC iznosi 89.6%, (95% CI, 84.2% – 94.8%), (Grafikon 49). Rezultati naše studije pokazuju da kod pacijenata na hemodijalizi korišćenjem PBI a posebno PBI max sa graničnom vrednošću < 0.9 u postavljanju dijagnoze PAOB imamo izrazito nisku i neprihvatljivu senzitivnost testa. Ako uzmemo kao najadekvatniji standard, da je stenoza krvnog suda > 75% na osnovu CT angiografskog nalaza hemodinamski značajna (148), dobili smo senzitivnost PBI max < 0.9 u detekciji PAOB od samo 43%, a i za PBI min < 0.9 je takođe skromna i iznosi 54.7%.

Naši nalazi su u skladu sa prethodno objavljenim od strane više autora (96,147,148) iako ACC i AHA vodiči i dalje podržavaju konvencionalne PBI max < 0.9 za dijagnozu PAOB kod svih pacijenata (21).

Nekoliko japanskih autora predlaže da se granična vrednost PBI podigne na 1.06 (147) do 1.1 (96,148), za dijagnozu PAOB kod pacijenata na hemodijalizi da bi se postigla bolja senzitivnost u dijagnostikovanju PAOB kod ovih bolesnika. I mi smo kod naših pacijenata postigli značajno bolju senzitivnost PBI podizanjem granične vrednosti za

dijagnozu PAOB. Tako da sa PBI min < 0.985 dobijamo senzitivnost od 73.3% i površinu ispod ROC krive od 88.5%. Slične nalaze smo dobili i za PBI prosek i za PBI max ali je granična vrednost PBI bila veća od 1.0. Za PBI prosek optimalna granična vrednost je < 1.035 kojom se postiže najbolja senzitivnost od 76.7%, a AUC iznosi 84.5%, a za PBI max optimalna granična vrednost je < 1.02 pri kojoj je senzitivnost 67.4% a površine ispod ROC krive iznosi 81.5%. Takođe, ima autora koji predlažu reevaluaciju i pisanje novih vodiča za PBI u dijagnostikovanju PAOB (2,142), a i naši nalazi bi išli u prilog tome.

Pacijenti na hemodijalizi koji imaju PAOB su i dalje nedovoljno dijagnostikovani i neadekvatno lečeni, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (5,12–14,135,218). Pacijenti u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti imaju 20 – 30 puta veći rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na opštu populaciju (29). Pacijenti na hemodijalizi sa PAOB imaju 10 puta veću stopu amputacija u poređenju sa opštom populacijom (89,125,244). Takođe ovi pacijenti imaju značajno veću smrtnost nakon amputacije u odnosu na pacijente iz opšte populacije. Prosečna smrtnost nakon dve godine posle natkolene amputacije iznosi čak 73% kod pacijenata na hemodijalizi, u odnosu na 21% u opštoj populaciji (89,148). Kod pacijenata na hemodijalizi jednogodišnja smrtnost nakon natkolene amputacije je skoro identična kao i smrtnost posle infarkta miokarda (96,245). Pacijenti sa PAOB imaju 3 – 8 puta veću smrtnost od kardiovaskularnih događaja od pacijenata bez PAOB (104,125,145,243), a abnormalni PBI < 0.9 su najbolji prediktor velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata na hemodijalizi (77,89,94,102,103,222). Svi rezultati hirurškog lečenja zbog PAOB su lošiji kod pacijenata na hemodijalizi u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom bubrega (132,133). Pacijenti na hemodijalizi imaju visoku incidencu perioperativnih komplikacija povezanih sa revaskularizacijom (35,98,133,231). Snižena je petogodišnja stopa preživljavanja ekstremiteta nakon revaskularizacije, kao i petogodišnje preživljavanje pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta na samo 23%, (86,131–133). Pacijenti na hemodijalizi imaju kraći vek trajanja bajpas graftova posle rekonstruktivnih operacija, zatim imaju kraće vreme preživljavanja ekstremiteta i veći mortalitet u odnosu na druge pacijente iz opšte populacije (18,133,139). Pacijenti na hemodijalizi koji imaju PAOB su skloniji depresiji (165), imaju slabiju pokretljivost, izraženije funkcionalno propadanje (23,94,140) i lošiji kvalitet života

(14,82,94,135,136,225). O' Hare i McDermot su pokazali u svojim radovima da asimptomatski pacijenti sa PAOB imaju lošiji kvalitet života, veće oštećenje mišićnog tkiva i nerava potkolenice u odnosu na simptomatske pacijente sa IK ili kontrolnu grupu zdravih ljudi (116,135).

Da bi se kod ovih pacijenata izbegli ovi neželjeni događaji postoje preporuke u KDIGO i ACC vodičima da se radi skrining na PAOB kod svih pacijenata na otpočinjanju hemodijalize. Tako bi se dijagnostikovali oni koji imaju PAOB a time i oni koji imaju visok rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, prvenstveno infarkta miokarda i CVI-a, kao i povećan rizik od kardiovaskularnog i sveukupnog mortaliteta. Skrining podrazumeva merenje PBI i vaskularni pregled (35,140). I drugi autori preporučuju skrining na PAOB kod pacijenata na hemodijalizi u cilju ranog postavljanja dijagnoze radi pravovremenog lečenja da bi se izbegli neželjeni događaji, amputacije i smrtni ishod (56,94).

Svim pacijentima na hemodijalizi kojima se dijagnostikuje PAOB neophodno je sprovesti adekvatnu terapiju, preporučiti apsolutni prekid pušenja i striktno lečenje DM i HTA (18,139). Zatim obavezno uvesti antiagregacionu terapiju, aktivne nadgledane vežbe, takođe i statine i Cilostazol (6,18,25,29,86,139). Prema indikacijama potrebno je uraditi i endovaskularno lečenje, a hiruršku revaskularizaciju zbog PAOB treba predložiti svim pacijentima kod kojih se očekuje preživljavanje duže od dve godine (133,139). Pacijenti na hemodijalizi sa PAOB zahtevaju multidisciplinarni pristup u lečenju da bi se postigli bolji rezultati lečenja i smanjio broj neželjenih događaja (133).

Rezultati naše studije pokazali su da svi metodi PBI a posebno konvencionalni PBI max <0.9 imaju nisku senzitivnost (< 50%) u dijagnostikovanju PAOB kod pacijenata na hemodijalizi. Naši nalazi su u saglasnosti sa brojnim do sada objavljenim studijama u Japanu (96,147,148), Brazilu (212), Evropi (143,144), pa čak i u Americi (2,208), iako AHA i ACC, vodiči i dalje podržavaju PBI max < 0.9 u postavljanju dijagnoze PAOB (3,18,21).

Zbog nekoliko razloga vrednosti PBI max nisu validne. Pacijenti na hemodijalizi imaju značajno izražene kalcifikacije krvnih sudova koje dovode do nestišljivosti i lažno pozitivnih vrednosti (86,96,100,146,147). Veliki broj ovih pacijenata boluje od DM koji

takođe izaziva kalcifikacije i krutost krvnih sudova sa lažno povišenim PBI (100,146,147,231). Zatim, sve je veći broj starijih pacijenata među hemodijaliznim bolesnicima kod kojih su takođe PBI manje senzitivni (86,146,147). Pacijenti na hemodijalizi znatno češće imaju distalni tip PAOB, a pokazano je da su PBI max invalidni tj. nesposobni da registruju potkoleni tip PAOB (96,103,146–148,211).

Na osnovu rezultata naše studije preporuke bi bile da se isključivo PBI min koriste za skrining i dijagnostikovanje PAOB kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi i to u kombinaciji sa kliničkim vaskularnim pregledom i anamnezom o simptomima PAOB. Takođe i da se granična vrednost PBI podigne na < 1.0 za dijagnozu PAOB kod pacijenata na hemodijalizi.

Na taj način bi se postiglo bolje i preciznije dijagnostikovanje PAOB kod bolesnika na hemodijalizi i ranije bi se registrovala ova ugrožena grupa bolesnika kod koje bi pravovremenim i adekvatnim lečenjem mogli da se otklone ili bar odlože neželjeni događaji.

6. ZAKLJUČCI

1. PAOB je u visokom procentu zastupljena kod naših bolesnika na hemodijalizi 35.3%, a čak 63.1% u podgrupi od 65 pacijenata kada smo dijagnozu postavljali na osnovu CT angiografskog nalaza, prevalenca je u skladu sa do sada objavljenim studijama.
2. Pacijenti na hemodijalizi sa PAOB su značajno stariji od pacijenata bez PAOB, ($p < 0.001$), a prevalenca bolesti raste sa godinama starosti.
3. Pacijenti na hemodijalizi sa PAOB imaju statistički značajno više vrednosti CRP-a i glikemije i značajno niže vrednosti albumina, holesterola, serumskog gvožđa i vrednosti Kt/V od pacijenata bez PAOB.
4. Na osnovu multivarijantnog regresionog modela nezavisni prediktori za PAOB kod naših pacijenata su prisustvo simptoma bolesti po Fontaine-u, više vrednosti CRP-a i Hickman pristup za hemodijalizu.
5. Pacijenti na hemodijalizi sa PAOB imaju značajno lošiji klinički nalaz i vaskularni status od pacijenata bez PAOB. Pacijenti sa PAOB imaju značajno više prisutan femoralni šum, zatim značajno više odsutne femoralne, zatkolone i pedalne pulseve, kao i značajno izraženije IK u odnosu na pacijente bez PAOB.
6. Postoje statistički značajne, ali slabe do osrednje korelacije između PBI i kliničkog nalaza, palpacije pulseva i auskultacije femoralnog šuma.
7. Pacijenti na hemodijalizi sa PAOB imaju značajno niže vrednosti PBI u odnosu na pacijente bez PAOB, ($p < 0.001$).

8. Od tri načina izračunavanja PBI, PBI min imaju najveću senzitivnost i sveukupnu tačnost u detekciji PAOB kod naših pacijenata na hemodijalizi.
9. Sa PBI min < 0.9 dijagnostikovano je najviše pacijenata sa PAOB 26.3%, dok je sa PBI max registrovano najmanje pacijenata sa PBI < 0.9, samo 11.5%.
10. Senzitivnost PBI min u detekciji PAOB ako je zlatni standard za PAOB, klinički pregled prisustvo IK i PBI < 0.9, iznosi 74.5% za optimalnu graničnu vrednost PBI < 0.91, dok je za PBI max 70.9% i optimalnu graničnu vrednost PBI < 1.02.
11. Senzitivnost PBI min u detekciji PAOB kada je zlatni standard za PAOB, CT angiografski nalaz stenoza arterija iznad kolena > 75% ili okluzija potkolenih arterija iznosi 63.9% a sveukupna tačnost 77.7%, dok je senzitivnost PBI max samo 50.0% a tačnost 70.8% .
12. Senzitivnost PBI min kada je zlatni standard za PAOB CT angiografski nalaz stenoza krvnih sudova nogu > 75% iznosi 54.7%, a ako se podigne granična vrednost na 0.985 onda je 73.3%. Kod PBI max senzitivnost je samo 43%, a ako se granična vrednost podigne na PBI < 1.02 onda iznosi 67%.
13. Podizanjem granične vrednosti PBI na 1.0 ili čak 1.05 za dijagnozu PAOB postiže se zadovoljavajuća senzitivnost PBI u otkrivanju PAOB kod pacijenata na hemodijalizi.
14. PBI u korelaciji sa kliničkim nalazom, palpacijom pulseva, auskultacijom šuma i IK, ima veću senzitivnost i tačnost u detekciji PAOB.
15. PBI max < 0.9 koji se koriste u zvaničnim vodičima za detekciju PAOB u opštoj populaciji, imaju nisku senzitivnost od samo 43% u detekciji PAOB kod naših bolesnika na hemodijalizi.

16. PBI min imaju najveću senzitivnost i tačnost od mogućih načina računanja PBI u detekciji PAOB kod naših bolesnika na hemodijalizi.
17. Samo konvencionalni PBI max sa graničnom vrednošću < 0.9 nisu pouzdani u detekciji PAOB kod pacijenata na hemodijalizi.
18. Pacijenti na hemodijalizi su često nedovoljno dijagnostikovani i neadekvatno lečeni. Na osnovu rezultata naše studije zaključujemo da je kod svih pacijenata na hemodijalizi indikovano skrining na PAOB u cilju pravovremenog dijagnostikovanja bolesti i adekvatnog lečenja.
19. Na osnovu rezultata naše studije zaključujemo da kod pacijenata na hemodijalizi za skrining i otkrivanje PAOB treba koristiti isključivo PBI min (i to u kombinaciji sa kliničkim vaskularnim pregledom i anamnezom o simptomima bolesti), kao i da se granična vrednost za PAOB treba podići na < 1.0 , jer test tada ima najveću senzitivnost i sveukupnu tačnost.

7. LITERATURA

1. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC, McDermott M, Moneta G, Oka R, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2826–9.
2. Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 6;62(6):553–9.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007 Jan;45(1):S5–67.
4. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W, et al. Evaluation and Treatment of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 10;65(9):931–41.
5. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379–81.
6. Yang Y, Ning Y, Shang W, Luo R, Li L, Guo S, et al. Association of peripheral arterial disease with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: a meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2016;17(1):1–9.
7. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116(9):1509–26.
8. Koutakis P, Ismaeel A, Farmer P, Purcell S, Smith RS, Eidson JL, et al. Oxidative stress and antioxidant treatment in patients with peripheral artery disease. *Physiol Rep*. 2018 Apr 2;6(7).
9. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(5):11294–11322.

10. Kullo IJ, Leeper NJ. The Genetic Basis of Peripheral Arterial Disease: Current Knowledge, Challenges, and Future Directions. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1551–60.
11. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
12. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa.* 2004;33(4):183–189.
13. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2001;286(11):1317–24.
14. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circ Res.* 2015 Apr 24;116(9):1540–50.
15. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and Risk Factors of PAD among Patients with Elevated ABI. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2008;35(6):709–714.
16. Brewster DC. Aortoiliac, Aortofemoral, and Iliofemoral Arteriosclerotic Occlusive Diseases. In: Haimovici's Vascular Surgery [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 499–521. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470755815.ch40>
17. Haimovici H. Arteriographic Patterns of Atherosclerotic Occlusive Disease of the Lower Extremity. In: Haimovici's Vascular Surgery [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 451–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470755815.ch38>

18. Writing Committee Members, Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: *Vasc Med*. 2017 May 11;22(3):NP1–43. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X17701592#_i18
19. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H, et al. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010 Feb 1;171(3):368–76.
20. DeBakey ME, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis: effect of risk factors on recurrence and survival-analysis of 11,890 cases with more than 25-year follow-up. *Am J Cardiol*. 2000 May 1;85(9):1045–53.
21. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890–2909.
22. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circ J*. 2017 Feb 24;81(3):281–9.
23. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *Jama-J Am Med Assoc*. 2001;286(13):1599–1606.
24. McDermott MM, Applegate WB, Bonds DE, Buford TW, Church T, Espeland MA, et al. Ankle brachial index values, leg symptoms, and functional performance among community-dwelling older men and women in the lifestyle interventions and independence for elders study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):1–10.
25. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from

- aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):130–9.
26. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001 Oct 13;358(9289):1257–64.
 27. Valdoni P, Venturini A. CONSIDERATIONS ON LATE RESULTS OF VASCULAR PROSTHESES FOR RECONSTRUCTIVE SURGERY IN CONGENITAL AND ACQUIRED ARTERIAL DISEASE. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1964 Dec;5:509–20.
 28. Kalbaugh CA, Kucharska-Newton A, Wruck L, Lund JL, Selvin E, Matsushita K, et al. Peripheral Artery Disease Prevalence and Incidence Estimated From Both Outpatient and Inpatient Settings Among Medicare Fee-for-Service Beneficiaries in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 3;6(5).
 29. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Kumada Y, Kamoi D, Sakakibara T, et al. Treatment with cilostazol improves clinical outcome after endovascular therapy in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Journal of Cardiology*. 2016;67(2):199–204.
 30. Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis-CAREFUL study: a national, multi-center, cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Jan 19;11:4.
 31. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):177–83.

32. National Kidney Foundation KDOQI Guidelines. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):S1–153.
33. DeLoach SS, Mohler ER. Peripheral arterial disease: A guide for nephrologists. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;2(4):839–846.
34. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143–152.
35. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2011;80:572–586.
36. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110(6):738–743.
37. Brass EP, Hiatt WR. Acquired skeletal muscle metabolic myopathy in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2000 Feb;5(1):55–9.
38. Pipinos II, Judge AR, Zhu Z, Selsby JT, Swanson SA, Johanning JM, et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med.* 2006 Jul 15;41(2):262–9.
39. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhen Zhu, Swanson SA, Nella AA, et al. Basic Science Review: The Myopathy of Peripheral Arterial Occlusive Disease: Part 2. Oxidative Stress, Neuropathy, and Shift in Muscle Fiber Type. *Vasc Endovascular Surg.* 2008 Apr;42(2):101–12.
40. Paradis S, Charles A-L, Meyer A, Lejay A, Scholey JW, Chakfé N, et al. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2016 01;310(11):C968–982.

41. Garg PK, Liu K, Ferrucci L, Guralnik JM, Criqui MH, Tian L, et al. Lower extremity nerve function, calf skeletal muscle characteristics, and functional performance in peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Oct;59(10):1855–63.
42. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012 Aug 7;126(6):753–67.
43. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620–36.
44. Bauer TA, Brass EP, Hiatt WR. Impaired muscle oxygen use at onset of exercise in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004 Sep;40(3):488–93.
45. Makris KI, Nella AA, Zhu Z, Swanson SA, Casale GP, Gutti TL, et al. Mitochondriopathy of Peripheral Arterial Disease. *Vascular.* 2007 Dec 1;15(6):336–43.
46. Kemp GJ. Mitochondrial dysfunction in chronic ischemia and peripheral vascular disease. *Mitochondrion.* 2004 Sep;4(5–6):629–40.
47. Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Aging defect at the QO site of complex III augments oxyradical production in rat heart interfibrillar mitochondria. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2003 Jun;414(1):59–66.
48. Weiss DJ, Casale GP, Koutakis P, Nella AA, Swanson SA, Zhu Z, et al. Oxidative damage and myofiber degeneration in the gastrocnemius of patients with peripheral arterial disease. *J Transl Med.* 2013 Sep 25;11:230.
49. Doppeide JF, Doppler C, Scheer M, Obst V, Radmacher M-C, Radsak MP, et al. Critical limb ischaemia is characterised by an increased production of whole blood reactive oxygen species and expression of TREM-1 on neutrophils. *Atherosclerosis.* 2013 Aug;229(2):396–403.

50. Edwards AT, Blann AD, Suarez-Mendez VJ, Lardi AM, McCollum CN. Systemic responses in patients with intermittent claudication after treadmill exercise. *Br J Surg*. 1994 Dec;81(12):1738–41.
51. Judge AR, Dodd SL. Oxidative damage to skeletal muscle following an acute bout of contractile claudication. *Atherosclerosis*. 2003 Dec;171(2):219–24.
52. Howden R. Nrf2 and Cardiovascular Defense. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;2013:1–10.
53. Fredenburgh LE, Merz AA, Cheng S. Haeme oxygenase signalling pathway: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015 Jun 21;36(24):1512–8.
54. Kimura Y, Goto Y-I, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Jan;12(1):1–13.
55. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):976–83.
56. Chen J, Mohler ER, Xie D, Shlipak M, Townsend RR, Appel LJ, et al. Traditional and non-traditional risk factors for incident peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(7):1145–1151.
57. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest*. 1999 Jun 1;103(11):1547–60.
58. Vita JA, Brennan M-L, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum Myeloperoxidase Levels Independently Predict Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1134–9.

59. Ali Z, Ellington AA, Mosley TH, Kullo IJ. Association of serum osteoprotegerin with ankle-brachial index and urine albumin: creatinine ratio in African-Americans and non-Hispanic whites. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):575–80.
60. Aščerić RR, Dimković NB, Trajković GŽ, Ristić BS, Janković AN, Durić PS, et al. Prevalence, clinical characteristics, and predictors of peripheral arterial disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2019 Jul 26;20(1):281.
61. Ozaki Y, Imanishi T, Akasaka T. Inflammatory biomarkers in peripheral artery disease: Diagnosis, prognosis, and therapeutic challenges. *Current Medicinal Chemistry*. 2015;22(23):2744–2753.
62. Chen J, Chen J, Mohler ER, Xie D, Shlipak MG, Townsend RR, et al. Risk Factors for Peripheral Arterial Disease among Patients with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Cardiology*. 2012;110(1):136–141.
63. Hirsch AT, Hartman L, Town RJ, Virnig BA. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population. *Vascular Medicine*. 2008;13(3):209–215.
64. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*. 2007 Apr;32(4):328–33.
65. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360.
66. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):156–170.
67. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney Function and Risk of Peripheral Arterial Disease: Results from the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JASN*. 2007 Feb 1;18(2):629–36.
68. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and Methods. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S148–153.
 69. Pereira BJ. Introduction: new perspectives in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000 Dec;36(6 Suppl 3):S1–3.
 70. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):294–306.
 71. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(3):686–695.e2.
 72. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology*. 1991;20(2):384–92.
 73. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med*. 1996;1(1):60–4.
 74. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol--the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1237–43.
 75. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol*. 1994 Sep 1;140(5):418–30.

76. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996 Dec;25(6):1172–81.
77. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 2009 Nov 24;120(21):2053–61.
78. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 1993 Jul 28;270(4):487–489.
79. Criqui MH, Fronek a, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation.* 1985;71:516–522.
80. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001 Apr 1;153(7):666–72.
81. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993 Sep;88(3):837–45.
82. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2005 Jul 1;162(1):33–41.
83. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for

- peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1190–7.
84. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2703–7.
 85. Norgren L, Hiatt WR, Bell K, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;33(1 SUPPL.).
 86. Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Clinical Synergy to Improve Outcomes. *Adv Chronic Dis*. 2014;21(6):460–471.
 87. O’Hare A, Glidden D, Fox C, HSU C. High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Persons with Renal Insufficiency: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2004;109(3):320–323.
 88. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;4(8):1302–11.
 89. O’Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec;12(12):2838–47.
 90. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney International*. 2000;58(1):353–362.
 91. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: Observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 2006;114(18):1914–1922.

92. Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G, Maesaka JK. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996 May;27(5):668–72.
93. Testa A, Ottavioli JN. [Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998 Aug;91(8):963–5.
94. Matsuzawa R, Aoyama N, Yoshida A. Clinical Characteristics of Patients on Hemodialysis With Peripheral Arterial Disease. *Angiology*. 2015 Nov;66(10):911–7.
95. Ogata H, Kumata-Maeta C, Shishido K, Mizobuchi M, Yamamoto M, Koiwa F, et al. Detection of peripheral artery disease by duplex ultrasonography among hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2199–206.
96. Ohtake T, Oka M, Ikee R, Mochida Y, Ishioka K, Moriya H, et al. Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg*. 2011 Mar;53(3):676–83.
97. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, Tentori F, Pisoni RL, Tighiouart H, et al. Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(11):1818–1826.
98. Lacroix P, Aboyans V, Desormais I, Kowalsky T, Cambou JP, Constans J, et al. Chronic kidney disease and the short-term risk of mortality and amputation in patients hospitalized for peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2013 Oct;58(4):966–71.
99. 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. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(4):1084–9.

100. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, et al. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(1):318–325.
101. Criqui MH, Langer RD, Fronek A. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992 Feb 06;326(6):381–386.
102. Jimenez ZNC, Pereira BJ, Romão JE, Makida SC da S, Abensur H, Moyses RMA, et al. Ankle-brachial index: A simple way to predict mortality among patients on hemodialysis - a prospective study. *PLoS ONE*. 2012;7(7):1–5.
103. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(6):1591–1598.
104. Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA, et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg*. 2015 Mar;61(3 Suppl):42S–53S.
105. Itoga NK, Minami HR, Chelvakumar M, Pearson K, Mell MM, Bendavid E, et al. Cost-effectiveness analysis of asymptomatic peripheral artery disease screening with the ABI test. *Vasc Med*. 2018 Apr 1;23(2):97–106.
106. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015 Apr;33(2):97–111.
107. Dachun Xu null, Jue Li null, Liling Zou null, Yawei Xu null, Dayi Hu null, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010 Oct;15(5):361–9.
108. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity

- arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851–906.
109. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015 Mar;61(3 Suppl):2S–41S.
 110. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013 Apr;29(4):492–8.
 111. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58(19):2020–45.
 112. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008 Dec;28(6):349–57.
 113. O’Hare AM, Rodriguez RA, Bacchetti P. Low ankle-brachial index associated with rise in creatinine level over time: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005 Jul 11;165(13):1481–5.
 114. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1862–1875.
 115. Combe C, Albert JM, Bragg-Gresham JL, Andreucci VE, Disney A, Fukuhara S, et al. The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2009 Oct;54(4):680–92.

116. O'Hare AM, Hsu C, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Feb;13(2):497–503.
117. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992 Feb 15;135(4):331–40.
118. Joosten MM, Pai JK, Bertioia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1660–1667.
119. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Feb;18(2):185–92.
120. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW f. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002 Jun;143(6):961–5.
121. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2934–8.
122. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med*. 1996 Mar;13(3):243–6.
123. Tseng C-H. Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Angiology*. 2003 Jun;54(3):331–8.
124. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1433–7.

125. Kaminski MR, Raspovic A, McMahon LP, Strippoli GFM, Palmer SC, Ruospo M, et al. Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1747–66.
126. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, et al. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(9):966–73.
127. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Sep;38(3):316–22.
128. 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 May 16;285(19):2481–5.
129. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(3):354–62.
130. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005 Jun;180(2):389–97.
131. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Kamoi D, Tanaka M, Yoshikawa D, et al. Serum albumin and C-reactive protein levels predict clinical outcome in hemodialysis patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):130–134.
132. Albers M, Romiti M, De Luccia N, Brochado-Neto FC, Nishimoto I, Pereira CAB. An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in

- patients with end-stage renal disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45(3):536–542.
133. Miyahara T, Suhara M, Nemoto Y, Shirasu T, Haga M, Mochizuki Y, et al. Long-Term Results of Treatment for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(3):192–7.
 134. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*. 2006 Feb 1;295(5):536–46.
 135. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Tian L, Liu K, Liao Y, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease is associated with more adverse lower extremity characteristics than intermittent claudication. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2484–91.
 136. Armstrong DWJ, Tobin C, Matangi MF. The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol*. 2010 Dec;26(10):e346–350.
 137. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guilloux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, et al. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;46(6):1215–1221.
 138. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):837–45.
 139. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 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 Mar 1;39(9):763–816.
140. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008 Apr;72(4):605–10.
 141. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006;113(11):e463–e465.
 142. Klein S, Hage JJ. Measurement, calculation, and normal range of the ankle-arm index: a bibliometric analysis and recommendation for standardization. *Ann Vasc Surg*. 2006 Mar;20(2):282–92.
 143. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Nov;68(5):788–92.
 144. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2006 Sep 1;44(3):531–6.
 145. Fowkes FGR. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208.
 146. Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis*. 2002 Sep;40(3):472–9.

147. Ogata H, Kumata-Maeta C, Shishido K, Mizobuchi M, Yamamoto M, Koiwa F, et al. Detection of peripheral artery disease by duplex ultrasonography among hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2199–2206.
148. Okamoto K, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Moriya H, et al. Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis: comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis*. 2006 Aug;48(2):269–76.
149. Mahe G, Pollak AW, Liedl DA, Cohoon KP, Mc Carter C, Rooke TW, et al. Discordant Diagnosis of Lower Extremity Peripheral Artery Disease Using American Heart Association Postexercise Guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(31):e1277.
150. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*. 2007 May;11(20):1–184.
151. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):415–24.
152. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2010 Sep 7;153(5):325–34.
153. Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jan;182(1):201–9.

154. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a Smoking Cessation Program for Peripheral Artery Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Dec 14;56(25):2105–12.
155. Hoel AW, Nolan BW, Goodney PP, Zhao Y, Schanzer A, Stanley AC, et al. Variation in smoking cessation after vascular operations. *J Vasc Surg*. 2013 May;57(5):1338–44; quiz 1344.e1–4.
156. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD000165.
157. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 Study^{1,2}The interpretation and reporting of the data presented here are the responsibility of the authors, and in no way should be seen as an official policy or interpretation of the United States government.²See Editorial by Orth and Uehlinger, p. 1580. *Kidney International*. 2003 Apr;63(4):1462–7.
158. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med*. 2014 Aug;19(4):307–14.
159. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuoka T, et al. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2538–42.
160. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012 Nov;60(5):850–86.
161. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral

- and coronary artery disease: findings from the INternational VERapamil-SR/Trandolapril STudy. *Hypertension*. 2010 Jan;55(1):48–53.
162. Feringa HHH, van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O, et al. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1182–7.
 163. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):283–90.
 164. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of Verapamil in Intermittent Claudication: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Study After Individual Dose-Response Assessment. *Circulation*. 1997 Jan 21;95(2):411–4.
 165. McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Criqui MH, Pearce WH, et al. Depressive symptoms and lower extremity functioning in men and women with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med*. 2003;18(6):461–467.
 166. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol Reduction With Atorvastatin Improves Walking Distance in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1481–6.
 167. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Feb;67(6):630–40.
 168. Aung PP, Maxwell H, Jepson RG, Price J, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007 Oct 17; 4:CD000123. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000123.pub2>

169. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71–86.
170. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2009 May 13;301(18):1909–19.
171. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*. 1996 Nov;348(9038):1329–39.
172. Armstrong EJ, Anderson DR, Yeo K-K, Singh GD, Bang H, Amsterdam EA, et al. Association of dual-antiplatelet therapy with reduced major adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2015 Jul;62(1):157–165.e1.
173. Belch JJF, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2010 Oct;52(4):825–833.e2.
174. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol*. 2012 Sep;22(9):1998–2006.
175. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Oct 31; 10:CD003748. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003748.pub4>
176. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. CD003748.pub3.
Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003748.pub3>

177. Fakhry F, Rouwet EV, den Hoed PT, Hunink MGM, Spronk S. Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial: Supervised exercise therapy *versus* endovascular revascularization for intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013 Aug;100(9):1164–71.
178. Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise Training for Management of Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2015 Feb;45(2):231–44.
179. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise Training for Claudication. *N Engl J Med*. 2002 Dec 12;347(24):1941–51.
180. Nordanstig J, Taft C, Hensäter M, Perlander A, Österberg K, Jivegård L. Improved Quality of Life After 1 Year With an Invasive Versus a Noninvasive Treatment Strategy in Claudicants: One-Year Results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) Trial. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):939–47.
181. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Subherwal S, Schmit KM, Heidenfelder BL, et al. Comparative Effectiveness of Medical Therapy, Supervised Exercise, and Revascularization for Patients With Intermittent Claudication: A Network Meta-analysis: Effectiveness of claudication treatments. *Clin Cardiol*. 2015 Jun;38(6):378–86.
182. Greenhalgh RM, Belch JJF, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, et al. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Dec;36(6):680–8.

183. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, et al. Clinical Outcomes of 5358 Patients Undergoing Direct Open Bypass or Endovascular Treatment for Aortoiliac Occlusive Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Endovascular Therapy*. 2013 Aug;20(4):443–55.
184. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Giau G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *Journal of Vascular Surgery*. 2012 Dec;56(6):1606–14.
185. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid Procedures for Patients With Critical Limb Ischemia and Severe Common Femoral Artery Atherosclerosis. *Annals of Vascular Surgery*. 2011 Nov;25(8):1063–9.
186. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O’Gara PT, Pinto FJ, et al. Clinical Practice Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation: Collaborative Efforts Among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation*. 2014 Dec;130(24):2213–4.
187. Ye W, Liu C-W, Ricco J-B, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *Journal of Vascular Surgery*. 2011 Jun;53(6):1728–37.
188. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Sustained Benefit at 2 Years for Covered Stents Versus Bare-Metal Stents in Long SFA Lesions: The VIASTAR Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Feb;38(1):25–32.
189. Mazari FAK, Khan JA, Carradice D, Samuel N, Abdul Rahman MNA, Gulati S, et al. Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg*. 2012 Jan;99(1):39–48.
190. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, et al. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal

- Lesions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Dec;66(21):2329–38.
191. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):145–53.
 192. Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, et al. Classification and Clinical Impact of Restenosis After Femoropopliteal Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jan;59(1):16–23.
 193. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *Journal of Vascular Surgery*. 2010 May;51(5):52S–68S.
 194. Miyahara T, Shigematsu K, Nishiyama A, Hashimoto T, Hoshina K, Watanabe T. Long-term results of combined aortoiliac and infrainguinal arterial reconstruction for the treatment of critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(1):14–20.
 195. Popplewell MA, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Mehta S, et al. Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016 Dec;17(1):11.
 196. AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery*. 1999 Oct;126(4):594–601; discussion 601–602.
 197. Arvela E, Venermo M, Söderström M, Albäck A, Lepäntalo M. Outcome of Infrainguinal Single-Segment Great Saphenous Vein Bypass for Critical Limb Ischemia is Superior to Alternative Autologous Vein Bypass, Especially in Patients With High Operative Risk. *Annals of Vascular Surgery*. 2012 Apr;26(3):396–403.

198. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2004 Apr;27(4):357–62.
199. Pereira CE, Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CAB. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *Journal of Vascular Surgery*. 2006 Sep;44(3):510–517.e3.
200. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010 May 12; 5: CD001487. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001487.pub2>
201. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, Froehlich J, Folander H, Sussman B, et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *The American Journal of Surgery*. 1996 Aug;172(2):105–12.
202. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A Comparison of Recombinant Urokinase with Vascular Surgery as Initial Treatment for Acute Arterial Occlusion of the Legs. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1105–11.
203. Eliason JL, Wakefield TW. Metabolic Consequences of Acute Limb Ischemia and Their Clinical Implications. *Seminars in Vascular Surgery*. 2009 Mar;22(1):29–33.
204. Henke PK. Contemporary Management of Acute Limb Ischemia: Factors Associated with Amputation and In-Hospital Mortality. *Seminars in Vascular Surgery*. 2009 Mar;22(1):34–40.
205. Daugirdas JT, Leypoldt JK, Akonur A, Greene T, Depner TA, FHN Trial Group. Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Aug;28(8):2156–60.

206. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1480–8.
207. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992 Oct;45(10):1101–9.
208. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H, et al. The Relevance of Different Methods of Calculating the Ankle-Brachial Index. *Am J Epidemiol*. 2010 Feb 1;171(3):368–76.
209. Diehm C. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *European Heart Journal*. 2006 Jan 25;27(14):1743–9.
210. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):961–7.
211. Jeevanantham V, Chehab B, Austria E, Shrivastava R, Wiley M, Tadros P, et al. Comparison of Accuracy of Two Different Methods to Determine Ankle-Brachial Index to Predict Peripheral Arterial Disease Severity Confirmed by Angiography. *American Journal of Cardiology*. 2014 Oct 1;114(7):1105–10.
212. Miname M, Bensenor IM, Lotufo PA. Different methods of calculating ankle-brachial index in mid-elderly men and women: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(12):e5734.
213. R Development Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. 2017. Available from: <https://www.r-project.org/>.
214. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014;9(1):145–158.

215. Chan KE, Maddux FW, Tolckoff-Rubin N, Karumanchi SA, Thadhani R, Hakim RM. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the united states. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(11):2642–2649.
216. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US renal data system 2010 annual data report. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(1 SUPPL. 1):A8.
217. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Sethi M, Khanna RC, Pancholy SB. Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2015;3:e835.
218. Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a Risk Factor for Mortality Among Patients with Elevated ABI - A Clinical Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;39(3):316–322.
219. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Storace G, Gonnella A, Garneri D, et al. Peripheral artery disease and blood pressure profile abnormalities in hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*. 2017;30(3):427–433.
220. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun;50(6):659–68.
221. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982 Jun;91(6):686–693.
222. Kato A. Arterial Stiffening and Clinical Outcomes in Dialysis Patients. *Pulse (Basel, Switzerland)*. 2015;3(2):89–97.
223. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley C V., Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic

- peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology*. 1991;20(2):384–92.
224. Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, Fink NE, Longenecker C, Tracy RP, et al. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Jul;14(3):304–13.
225. Wassel CL, Allison MA, Ix JH, Rifkin DE, Forbang NI, Denenberg JO, et al. Ankle-brachial index predicts change over time in functional status in the San Diego Population Study. *J Vasc Surg*. 2016;64(3):656–662.e1.
226. Desormais I, Aboyans V, Bura A, Constans J, Cambou J-P, Messas E, et al. 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.
227. O’Hare AM, Bacchetti P, Segal M, Hsu C, Johansen KL, Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves. Factors associated with future amputation among patients undergoing hemodialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves 3 and 4. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):162–70.
228. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. US renal data system 2011 Annual data report. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(1 SUPPL. 1):6386.
229. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease. *Circulation*. 1998;97(5):425–428.
230. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein Malnutrition and Hypoalbuminemia as Predictors of Vascular Events and Mortality in ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(1):61–66.
231. Garimella PS, Hart PD, O’Hare A, Deloach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: A focus on peripheral artery disease as a critical

- component of CKD care. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;60(4):641–654.
232. Lee C-C, Wu C-J, Chou L-H, Shen S-M, Chiang S-F, Jen P-C, et al. Peripheral artery disease in peritoneal dialysis and hemodialysis patients: single-center retrospective study in Taiwan. *BMC Nephrol*. 2012 Sep 03;13:100 p.
233. Hiatt WR, Zakharyan A, Fung ET, Crutcher G, Smith A, Stanford C, et al. A validated biomarker panel to identify peripheral artery disease. *Vascular Medicine (United Kingdom)*. 2012;17(6):386–393.
234. Al-Thani H, Shabana A, Hussein A, Sadek A, Sharaf A, Koshy V, et al. Cardiovascular complications in diabetic patients undergoing regular hemodialysis: A 5-Year observational study. *Angiology*. 2015;66(3):225–230.
235. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(7):953–960.
236. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2002 Jan;61(1):305–16.
237. Chen S-C, Chang J-M, Hwang S-J, Tsai J-C, Wang C-S, Mai H-C, et al. Significant correlation between ankle-brachial index and vascular access failure in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;4(1):128–34.
238. Al Thani H, El-Menyar A, Hussein A, Sadek A, Sharaf A, Singh R, et al. Prevalence, predictors, and impact of peripheral arterial disease in hemodialysis patients: a cohort study with a 3-year follow-up. *Angiology*. 2013 Feb;64(2):98–104.
239. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA*. 2004 Jul 28;292(4):453–61.

240. Webb AT, Franks PJ, Reaveley DA, Greenhalgh RM, Brown EA. Prevalence of intermittent claudication and risk factors for its development in patients on renal replacement therapy. *Eur J Vasc Surg.* 1993 Sep;7(5):523–7.
241. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Knottnerus JA. Diagnostic value of signs and symptoms associated with peripheral arterial occlusive disease seen in general practice: a multivariable approach. *Med Decis Making.* 1997 Mar;17(1):61–70.
242. Tanaka M, Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Toriyama T, Kasuga H, et al. Ankle brachial pressure index but not brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor of systemic atherosclerotic morbidity and mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2011 Dec;219(2):643–7.
243. Chua HR, Lau T, Luo N, Ma V, Teo BW, Haroon S, et al. Predicting first-year mortality in incident dialysis patients with end-stage renal disease-The UREA5 study. *Blood Purification.* 2014;37(2):85–92.
244. Eggers PW, Gohdes D, Pugh J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. *Kidney Int.* 1999 Oct;56(4):1524–33.
245. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: A collaborative project of the United States renal data system and the national registry of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(13):1465–1472.

SKRAĆENICE

ACC – American College of Cardiology,

ACE – Angiotensin-converting enzyme,

ADP – Arterija dorsalis pedis,

AFS – Arterija femoralis superficialis,

AHA – American Heart Association,

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities Study,

ATP – Arterija tibialis posterior,

AUC – Area under curve,

AVF – Arteriovenska fistula,

AVG – Arteriovenski graft,

BMI – Body mass index,

CDS – Colour doppler scan,

CHS – Cardiovascular Health Study,

CRIC – Chronic Renal Insufficiency Cohort,

CRP – C-reaktivni protein,

CT – Computed tomography,

CVI – Cerebrovaskularni insult,

DM – Diabetes mellitus,

DNK – Dezoksiribonukleinska kiselina,

DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study,

DSA – Digitalna subtrakciona angiografija,

EKG – Elektrokardiogram,

ESVS – European Society for Vascular Surgery,

HBI – Hronična bubrežna insuficijencija,

HD – Hemodijaliza,

HDL – High density lipoprotein,

HEMO – Hemodialysis,

HLP – Hiperlipoproteinemija,

HO-1 – Hem oksigenaza-1,

H₂S – Hidrogen sulfid,

HTA – Hypertensio arterialis,

IK – Intermitentne klaudikacije,

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes,

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative,

LDL – Low density lipoprotein,

LK – Leva komora,

LR – Likelihood ratio,

MDCT – Multidetektorska kompjuterizovana tomografija,

MESA – Multi–Ethnic Study of Atherosclerosis,

MRA – Magnetic resonance angiography,

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey,

NO – Azot oksid,

NPV – Negativna prediktivna vrednost,

OR – Odds ratio,

PAD – Peripheral arterial disease,

PAOB – Periferna arterijska okluzivna boleost,

PBI – Pedo-brahijalni indeksi,

PPV – Pozitivna prediktivna vrednost,

ROC – Receiver operating curve,

SDPS – San Diego Population Study,

SN – Senzitivnost,

SP – Specifičnost,

USRDS – United States Renal Data System,

BIOGRAFIJA

Radislav Aščerić je rođen 11.07.1972. godine u Tuzli, gde je završio osnovnu i srednju školu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet upisao je u Tuzli 1990. godine, a završio 1998. godine u Beogradu sa prosekom 8.44.

Specijalizaciju iz Opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, upisao aprila 2000. godine a završio u julu 2005. godine sa odličnim uspehom.

Od 2000. do 2008. godine volontirao na Klinici za vaskularnu hirurgiju IKVB Dedinje kod prof. dr Božine Radevića i prof. dr Đorđa Radaka. Od oktobra 2008. godine stalno zaposlen kao hirurg na Klinici za Hirurgiju „Nikola Spasić“ KBC „Zvezdara“. Bavi se opštom i vaskularnom hirurgijom.

Specijalističke akademske studije završio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2008. – 2009. godine iz oblasti Vaskularna hirurgija sa angiologijom. Završni akademski specijalistički rad: „Morfološka analiza aneurizme trbušne aorte - poređenje multidetektorske kompjuterizovane tomografije i ultrazvučnih nalaza“ odbranio je marta 2011. godine.

Od školske 2009/10. do 2018/19. godine radio kao honorarni asistent, a maja 2019. godine izabran u zvanje asistenta na predmetu Hirurgija na Stomatološkom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

Od 2011. – 2014. godine završio je doktorske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu iz oblasti Rekonstruktivna hirurgija pod mentorstvom prof. dr Nenada Ilijevskog. Objavio je nekoliko radova u međunarodnim i domaćim časopisima i prezentovao više radova na međunarodnim kongresima.

Član je udruženja Kardiovaskularnih hirurga Srbije i Evropskog udruženja za kardiovaskularnu i endovaskularnu hirurgiju (ESCVS).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Radislav Aščerić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Pouzdanost pedo-brahijalnih indeksa u detekciji klinički značajne periferne arterijske okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi”

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 03.03.2020. godine

Radislav Aščerić

Radislav Aščerić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Radislav Aščerić

Broj upisa _____

Studijski program Rekonstruktivna hirurgija

Naslov rada "Pouzdanost pedo-brahijalnih indeksa u detekciji klinički značajne periferne arterijske okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi"

Mentor: Prof. dr Nenad Ilijevski

Potpisani: Radislav Aščerić

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

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 03.03.2020. godine

Radislav Aščerić



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Pouzdanost pedo-brahijalnih indeksa u detekciji klinički značajne periferne arterijske okluzivne bolesti donjih ekstremiteta kod bubrežnih bolesnika na hemodijalizi”

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 03.03.2020. godine

Radislav Aščerić

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.