

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Danka M. Vukašinović

**POVEZANOST GOJAZNOSTI I DIJABETESA
MELITUSA SA RANIM I KASNIM ISHODIMA
KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Danka M. Vukašinović

**ASSOCIATION OF OBESITY AND DIABETES
MELLITUS WITH EARLY AND LATE
OUTCOMES AFTER CAROTID
ENDARTERECTOMY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024.

Mentor 1:

Prof. dr Miloš Maksimović – redovni profesor katedre Higijene sa medicinskom ekologijom
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Mentor 2:

Doc. dr Slobodan Tanasković – docent katedre Hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u
Beogradu, viši naučni saradnik

Članovi komisije:

1. **Prof. dr Branko Jakovljević** - redovni profesor katedre Higijene sa medicinskom ekologijom
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Predrag Gajin** – docent katedre Hirurgije Medicinskog fakulteta Univerziteta u
Beogradu
3. **Prof. dr Aleksandar Ćorac** – redovni profesor katedre Higijene Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Datum odbrane: _____

Zahvaljujem se:

Prof. dr Milošu Maksimoviću, mom prvom mentoru, koji me je uveo u svet higijene i nauke, na bezrezervnoj podršci, nesebičnom pružanju znanja, motivaciji i veri u mene i uspeh,

Doc. dr Slobodanu Tanaskoviću, mom drugom mentoru, na dragocenim sugestijama i korisnim savetima, zahvaljujući kome je moja ljubav prema nauci postala još jača,

Prof. dr Hristini Vlajinac, na podršci tokom svih godina rada na putu mog intelektualnog i akademskog odrastanja,

Prof. dr Jeleni Marinković, na pomoći u razumevanju i ovladavanju veštinama statističke obrade podataka,

Članovima komisije: prof. dr Branku Jakovljeviću, doc. dr Predragu Gajinu i prof. dr Aleksandru Ćorcu, na pomoći u realizaciji disertacije,

Mom bratu Jovanu, na podstreku i poverenju,

Mom supruhu Urošu, na razumevanju, strpljenju, ljubavi i beskrajnoj podršci,

Mom sinu Dušanu, koji mi daje smisao i snagu da se borim i istrajem...

Takođe se zahvaljujem koautorima rada koji je proizašao kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Miloš Maksimović, doc. dr Slobodan Tanasković;*
2. Formalnoj analizi: *prof. dr Hristina Vlajinac, prof. dr Jelena Marinković;*
3. Istraživanju: *prof. dr Miloš Maksimović, doc. dr Slobodan Tanasković;*
4. Metodologiji: *prof. dr Miloš Maksimović, doc. dr Slobodan Tanasković; prof. dr Hristina Vlajinac, prof. dr Jelena Marinković;*
5. Superviziji: *prof. dr Đorđe Radak; prof. dr Nenad Ilijevski, doc. dr Predrag Gajin,*
6. Pisanju- recenzija i uređivanje: *prof. dr Hristina Vlajinac; prof. dr Nađa Vasiljević.*

Mojim roditeljima, majci Marionki i ocu Mladenu, s ljubavlju

“ Život je kao vožnja biciklom, treba neprestano ići napred, bez zaustavljanja, da se ne izgubi ravnoteža.”

Albert Einstein

SAŽETAK:

POVEZANOST GOJAZNOSTI I DIJABETESA MELITUSA SA RANIM I KASNIM ISHODIMA KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE

Uvod: Podaci o povezanosti dijabetesa melitusa (DM) i gojaznosti sa ishodima karotidne endarterektomije (KEA) nisu konzistentni, a uticaj njihovog istovremenog prisustva na rezultate KEA je nedovoljno ispitan.

Cilj: Ispitivanje pojedinačnog i zajedničkog uticaja DM i gojaznosti, kao i drugih potencijalnih faktora rizika, na pojavu ranih i kasnih nepovoljnih ishoda KEA.

Metod: Kohortnom studijom je obuhvaćeno 1597 KEA urađenih kod 1533 pacijenta Klinike za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu, u periodu 2012-2017. Pacijenti su praćeni 4 godine od operacije.

Rezultati: Tip 1 DM (T1DM) nije bio povezan sa ranim nepovoljnim ishodima KEA. Od kasnih nepovoljnih ishoda, pacijenti sa T1DM su češće imali infarkt miokarda, smrtni ishod i restenozu. Pacijenti sa tipom 2 DM (T2DM) su češće imali TIA/moždani udar, smrtni ishod, respiratorne komplikacije i reoperacije od ranih nepovoljnih ishoda, kao i sve kasne nepovoljne ishode izuzev infarkta miokarda. Predgojaznost i gojaznost nisu bili povezani sa ranim i kasnim nepovoljnim ishodima KEA. Jedini izuzetak su bila perioperativna krvarenja koja su bila ređa kod predgojaznih. Gojazni pacijenti sa DM su, u odnosu na pacijente bez DM, češće imali TIA/moždani udar, smrtni ishod i respiratorne komplikacije od ranih nepovoljnih ishoda, kao i moždani udar i restenozu od kasnih. Između gojaznih i negojaznih pacijenata sa DM nije bilo razlike u učestalosti ni ranih ni kasnih komplikacija posle KEA. Prediktori glavnih ranih nepovoljnih ishoda KEA bili su prethodna perkutana koronarna intervencija i povišeni trigliceridi, dok su aspirin i ACEI u terapiji na otpustu bili protektivni. Prediktori glavnih kasnih nepovoljnih ishoda KEA bili su T1DM, uzrast, periferna arterijska bolest, kontralateralna karotidna stenoza i OAK u terapiji na otpustu. Rekreativna fizička aktivnost pre operacije identifikovana je kao protektivni faktor za pojavu kasnog infarkta miokarda/moždanog udara.

Zaključak: Identifikovani prediktori nepovoljnih ishoda KEA ukazuju na potrebu korekcije životnih navika i precizniji odabir medikamentne terapije.

Ključne reči: karotidna endarterektomija, rani nepovoljni ishodi, kasni nepovoljni ishodi, dijabetes melitus, gojaznost, prediktori

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ekološki i nutritivni faktori i zdravlje

UDK broj:_____

SUMMARY:

ASSOCIATION OF OBESITY AND DIABETES MELLITUS WITH EARLY AND LATE OUTCOMES AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

Introduction: Data on the association of diabetes mellitus (DM) and obesity with carotid endarterectomy (CEA) outcomes are inconsistent, and the effect of their simultaneous presence on the results of CEA is insufficiently investigated.

Aim: To investigate the individual and simultaneous effect of DM and obesity, as well as the effect of other potential risk factors on the occurrence of early and late adverse outcomes of CEA.

Method: The cohort study included 1597 CEA performed in 1533 patients at the Clinic for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases "Dedinje" in Belgrade, from 2012-2017. Patients were followed for 4 years after surgery.

Results: Type 1 DM (T1DM) was not associated with early adverse outcomes of CEA. Regarding the late adverse outcomes, patients with T1DM had myocardial infarction, death and restenosis more frequently. Patients with type 2 DM (T2DM) had more frequently TIA/stroke, death, respiratory complications and reoperations as early adverse outcomes, as well as all late adverse outcomes except myocardial infarction. Overweight and obesity were not associated with early and late adverse outcomes of CEA. The only exception was perioperative bleeding, which was less frequent in overweight patients. Obese patients with DM, compared to patients without DM, had more frequently TIA/stroke, death and respiratory complications as early adverse outcomes, as well as stroke and restenosis as late adverse outcomes. Between obese and non-obese patients with DM there were no differences in the frequency of neither early nor late complications after CEA. Predictors of the early major adverse outcomes of CEA were previous percutaneous coronary intervention and higher triglyceride levels, while aspirin and ACEI in discharge therapy were protective. Predictors of the late major adverse outcomes of CEA were T1DM, age, peripheral arterial disease, contralateral carotid stenosis and OAK in discharge therapy. Preoperative recreational physical activity has been identified as a protective factor for the occurrence of late myocardial infarction/stroke.

Conclusion: Identified predictors of adverse CEA outcomes indicate the need for correction of lifestyle habits and more precise selection of medical therapy.

Keywords: carotid endarterectomy, early adverse outcomes, late adverse outcomes, diabetes mellitus, obesity, predictors

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Environmental and nutritional factors and health

UDK number: _____

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Karotidna bolest	1
1.1.1. Istorijat karotidne bolesti	1
1.1.2. Javnozdravstveni značaj karotidne bolesti	2
1.1.3. Patogeneza karotidne bolesti.....	2
1.1.4. Simptomi karotidne bolesti	3
1.1.5. Dijagnostika karotidne bolesti	4
1.1.6. Lečenje karotidne bolesti	5
1.1.6.1. Karotidna endarterektomija.....	5
1.1.6.2. Faktori rizika za pojavu nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije	6
1.2. Dijabetes melitus.....	7
1.3. Gojaznost	9
1.3.1. Definicija i podela gojaznosti	9
1.3.2. Etiopatogeneza gojaznosti.....	11
1.3.3. Gojaznost kao javnozdravstveni problem	12
1.3.4 Gojaznost i ishodi karotidne endarterektomije	12
1.4. Udruženi efekat dijabetesa melitusa i gojaznosti na ishode karotidne endarterektomije	12
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	14
3. METODOLOGIJA.....	15
4. REZULTATI.....	18
4.1. Povezanost dijabetesa melitusa sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije	19
4.2. Povezanost gojaznosti sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije.....	27
4.3. Udruženi efekat dijabetesa melitusa i povećanog ITM na pojavu nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije.....	35
4.4. Prediktori nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije	49
4.5. Povezanost dodatnih karakteristika dijabetesa melitusa i gojaznosti, kao ishrane i fizičke aktivnosti sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije	68
5. DISKUSIJA	81
6. ZAKLJUČCI.....	97
7. LITERATURA.....	98

1. UVOD

1.1. Karotidna bolest

1.1.1. Istorijat karotidne bolesti

Trenutna saznanja o karotidnoj bolesti datiraju još iz antičkog doba. Termin “karotida” potiče od grčke reči “karos” (κάρος) što znači omamljenost, tonjenje u san. Prvi je ovaj termin uveo *Hipokrat* (460-370 g.p.n.e). Kasnije je, oko 100. godine nove ere, *Rufus iz Efesa* objasnio da površinska kompresija krvnih sudova vrata nazvanih “karotide” dovodi do padanja u san (1). Iz tog razloga karotidne arterije nazivali su i “*arteriae soporales*” ili “arterije sna”. Čak je i antička umetnost prepoznala značaj karotidnih arterija. Na atinskom Partenonu, jedan od metopa prikazuje borbu kentaura i *Lapitha* za vreme legendarne epske bitke, u kojoj kentaur hvata za vrat *Lapitha* pritiskajući mu levu karotidnu arteriju kako bi ga onesvestio.

Najrazornija posledica bolesti karotidnih arterija je moždani udar, poznat i kao šlog, apopleksija, cerebrovaskularni insult. Izraz „*apoplexia*“ (pad, udar) prvi put se pojavljuje u *Hipokratovim* spisama u kojima se navodi da „*neuobičajeni napadi trnjenja i anestezije nagoveštavaju nadolazeću apopleksiju*“ (2).

Napredak u razumevanju karotidnog moždanog udara stagnirao je do kraja srednjeg veka. Tek u 17. veku švajcarski patolog *Wepfer* (1620-1695) prvi uočava vezu između cerebralne ishemije i patoloških promena na karotidnim arterijama, navodeći da je uzrok apopleksije prekid dotoka krvi u mozak. Njegov savremenik *Willis* (1621-1675), u svom delu *Cerebri Anatome*, opisuje *circulus arteriosus cerebri* koji danas nosi njegovo ime i prvi shvata značaj cirkulatorne anastomoze, doprinoseći boljem razumevanju veze između funkcije i strukture mozga (3). *Gull* 1855. godine objašnjava korelaciju između okluzije karotidne arterije i tipične simptomatologije moždanog udara (4). Ubrzo nakon toga, *Virchow*, otac moderne patologije i tvorac *Virchowove trijade*, beleži slučaj *in situ* tromboze karotidne arterije i posledičnog ipsilateralnog slepila.

Početkom 20. veka *Chiari* (1851-1916) postavlja hipotezu tromboembolizma po kojoj ulcerisani karotidni plak predstavlja značajan izvor embolusa koji dovode do cerebralne ishemije. *Hunt* ubrzo zaključuje da uzroci ishemije mozga mogu biti i okluzija i stenoza karotidne arterije i uvodi pojam „*cerebralna klaudikacija*“ po uzoru na druge okluzivne arterijske bolesti.

Neurolog *Miller Fisher* (1913-2012), korišćenjem angiografije, dokazuje vezu između patoloških promena na karotidnim arterijama i cerebralne ishemije, i predlaže da se hirurškom intervencijom „zaobiđe“ suženi deo arterije i na taj način prevenira moždani udar (5).

Njegove vizionarske reči uticale su na tri tima. Argentinski tim, predvođen neurohirurgom *Raul Carrea*, izveo je 1951. godine prvu rekonstrukciju karotidnih arterija. Oni su stenozirani deo unutrašnje karotidne arterije „zaobišli“ anastomozom između dela unutrašnje karotidne arterije iznad mesta stenoze i spoljašnje karotidne arterije. Sličnu rekonstrukciju, 1954. godine izvodi *Eastcott*, samo sa anastomozom između unutrašnje i zajedničke karotidne arterije. U oba slučaja, rekonstrukcije su bile *end-to-end* anastomoze, a ne endarterektomija. Prvu karotidnu endarterektomiju izveo je 1953. godine „otac“ moderne vaskularne hirurgije, *Michael DeBakey* (6).

U današnje vreme, ova operacija jedna je od najbolje izučenih oblasti hirurgije. Karotidna endarterektomija je, i u eri endovaskularnih intervencija, ostala terapijski zlatni standard kod dobro odabranih pacijenata.

1.1.2. Javnozdravstveni značaj karotidne bolesti

Moždani udar je česta bolest koja pogađa jednu od četiri osobe u svetu. Procenjeno je da se širom sveta godišnje dogodi 12,2 miliona moždanih udara, jedan svake tri sekunde (7). Prema podacima Svetske organizacije za moždani udar za 2022. godinu, preko 101 milion ljudi živi sa posledicama moždanog udara (7). U poslednje tri decenije broj osoba sa moždanim udarom se skoro udvostručio. Moždani udar je drugi vodeći uzrok smrti i treći vodeći uzrok invalidnosti u svetu (7). Čak 89% smrti i invalidnosti zbog moždanog udara je u nisko-razvijenim i zemljama u razvoju, gde spada i naša zemlja. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", bolesti srca i krvnih sudova su vodeći uzrok umiranja u Srbiji (8). U ovoj grupi oboljenja, ishemijska bolest srca i moždani udar zajedno predstavljaju vodeće uzroke smrtnosti (8).

Moždani udar predstavlja neurološki deficit usled akutnog fokalnog oštećenja centralnog nervnog sistema (mozga, kičmene moždine ili retine) vaskularne etiologije (9).

Većina moždanih udara (oko 85%) su ishemijske prirode (10). Ishemijski moždani udar predstavlja epizodu neurološkog deficita nastalu zbog fokalne infarkcije centralnog nervnog sistema (mozga, kičmene moždine ili retine). Dijagnoza infarkta centralnog nervnog sistema može biti klinička (zasnovana na simptomima i znacima koji traju ≥ 24 sata ili dovode do smrti) ili zasnovana na objektivnim patološkim ili radiološkim dokazima (9). Prema *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* klasifikaciji, uzroci ishemijskog moždanog udara su sledeći: 1) tromboembolizam unutrašnje karotidne arterije ili srednje moždane arterije (25%); 2) bolest malih krvnih sudova mozga (25%); 3) srčana embolija (20%); 4) drugi specifični retki uzroci (5%) i 5) nepoznati uzroci (25%) (11).

Ekstrakranijalna karotidna bolest najčešći je uzrok ishemijskog moždanog udara. Oko 10-15% svih ishemijskih moždanih udara posledica su tromboembolizma prethodno asimptomatske stenoze unutrašnje karotidne arterije $> 50\%$ (12).

1.1.3. Patogeneza karotidne bolesti

Karotidna bolest je česta bolest čiji je dominantan uzrok ateroskleroza i jedna je od manifestacija generalizovane aterosklerotske bolesti. Drugi, retki uzroci karotidne bolesti su fibromuskularna displazija, traumatska ili spontana karotidna disekcija, kinking, koiling, elongacija karotidne arterije, vaskulitis i aneurizma karotidne arterije.

Mehanizam nastanka karotidne ateroskleroze sličan je aterosklerozi drugih arterijskih krvnih sudova. Opšteprihvaćena inflamatorna teorija nastanka ateroskleroze može se primeniti i na inicijaciju i progresiju aterosklerotskih lezija na karotidnim arterijama (13). Ateroskleroza karotidnih arterija uključuje više entiteta, od povećane debljine karotidne intima-medije (>1 mm), preko karotidnog plaka (od 1.5 mm do $< 50\%$ suženje lumena), pa sve do karotidne stenoze ($\geq 50\%$ suženje lumena karotidne arterije) (14). Povećana debljina karotidne intima-medije marker je rane, često subkliničke sistemske ateroskleroze, dok su uznapredovali fenotipovi karotidne ateroskleroze karotidni plak i karotidna stenoza.

Karotidni plak najčešće nastaje u predelu karotidne bifurkacije, zahvatajući ušće i proksimalni deo unutrašnje karotidne arterije, a može se protezati i duž distalnog dela zajedničke karotidne arterije (15). Može biti stabilan ili nekomplikovan i nestabilan ili komplikovan. Nestabilan tzv. vulnerabilni plak, koji je sklon rupturi i posledičnim tromboembolijama, karakteriše se aktivnom inflamacijom, ekstenzivnom akumulacijom makrofaga, tankom fibroznom kapom sa velikim lipidnim jezgrom, intraplakalnom hemoragijom, ulceracijom i prizidnom trombozom (16). Vremenom, uvećanje plaka dovodi do karotidne stenoze različitog stepena, sve do potpune okluzije karotidne arterije.

Prevalencija povećane debljine karotidne intima-medije, karotidnog plaka i karotidne stenoze raste sa godinama i veća je kod muškaraca nego kod žena. Procenjeno je da su prevalencije sva tri oblika karotidne ateroskleroze na globalnom nivou tokom 2020. godine bile redom 28%, 21% i 1,5% (17).

1.1.4. Simptomi karotidne bolesti

Karotidna stenoza, čak i ako je značajna, često je asimptomatska usled razvijene kolateralne mreže krvnih sudova (15). Međutim, imajući u vidu njene fatalne komplikacije, neophodno je otkriti je blagovremeno.

Simptomatska karotidna stenoza najčešće se manifestuje naglo nastalim neurološkim simptomima i znacima u predelu prednjeg, karotidnog sliva, kao što su kontralateralna hemipareza, kontralateralna hemiparestezija, disfazija, ipsilateralni gubitak vida. Vizuelni simptomi su ipsilateralni, odnosno na istoj su strani na kojoj je došlo do stenoze karotidne arterije, za razliku od kontralateralnih cerebralnih simptoma. Simptomi i znaci zadnjeg, vertebrobazilarnog sliva, kao što su homonimna hemianopsija, ataksija, vertigo, paraliza kranijalnih nerava itd., ređe su prouzrokovani stenozom karotidne arterije.

Kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom ishemijski neurološki deficiti mogu biti različite težine, u zavisnosti od veličine i lokalizacije embolusa.

Moždani udar, kao najteža klinička manifestacija karotidne bolesti, najčešće nastaje usled rupture karotidnog plaka i distalne embolije koja dovodi do infarkta.

Karotidna bolest se često manifestuje i kao pljusak mikro embolija distalnih grana u graničnim zonama vaskularizacije između prednje, srednje i zadnje moždane arterije (15). Zbog karakterističnog izgleda na magnetnoj rezonanci (MR), ovakav moždani udar se često naziva i “infark vododelnice” ili “karotidni potpis”.

Znatno ređe karotidna bolest može biti uzrok hemodinamskog moždanog udara usled hipoperfuzije. Pored značajne ipsilateralne karotidne stenoze ili okluzije, ovi pacijenti uvek imaju i druge poremećaje cirkulacije, nerazvijenu kolateralnu mrežu, ili značajnu stenozu ili okluziju kontralateralne karotidne arterije. Kod njih se hemodinamski simptomi javljaju vrlo često, obično više puta dnevno. Simptomi su izazvani hemodinamskim stresom, prilikom prelaska iz sedećeg u stajaći stav, iz hladnog u toplo okruženje, konzumiranjem obroka ili kašljanjem (18). Klasičan simptom je drhtanje kontralateralne ruke i/ili noge kada pacijent stoji (“*limb shaking TIA*”).

“Moždani udar u evoluciji” se definiše kao progresivno pogoršavajući ili fluktuirajući neurološki deficit bez obnavljanja neurološkog statusa između epizoda (19).

Tranzitorni ishemijski atak (TIA) je prolazni neurološki deficit usled fokalne ishemije centralnog nervnog sistema, bez njegovog oštećenja (20). “Krešendo TIA” predstavlja veći broj TIA u kratkom

vremenskom periodu, koje neki autori definišu kao više od dve TIA unutar 24h (21, 19), ili minimum tri epizode za 7 (22), odnosno 3 dana (19), sa potpunim oporavkom između.

Amaurosis fugax predstavlja privremeni gubitak vida na jednom oku, koji obično zahvata celo vidno polje (23). Najčešće nastaje usled embolije retinalne arterije ili njenih grana. Ukoliko je gubitak vida trajan radi se o retinalnom infarktu.

Simptomatskim pacijentima, kao kandidatima za karotidnu revaskularizaciju, smatraju se oni sa manifestacijama ishemijskih moždanih udara, tranzitornih ishemijskih ataka i jednostranog reverzibilnog gubitka vida (*amaurosis fugax*) u proteklih šest meseci.

1.1.5. Dijagnostika karotidne bolesti

Dijagnostičke metode za procenu stepena stenoze karotidne arterije i karakteristika karotidnog plaka uključuju dupleks ultrasonografiju, magnetnu rezonantnu angiografiju (MRA), kompjuterizovanu tomografsku angiografiju (CTA) i digitalnu subtrakcionu angiografiju (DSA).

Digitalna subtrakciona angiografija, nekada zlatni standard u dijagnostici ekstrakranijalne karotidne bolesti, invazivna je metoda, sa malim ali prisutnim rizikom od ozbiljnih komplikacija, poput moždanog udara. Stoga su je neinvazivne dijagnostičke metode (dupleks ultrasonografija, MRA i CTA) skoro u potpunosti zamenile. Upotreba digitalne subtrakcione angiografije se rutinski ne preporučuje kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj revaskularizaciji, osim ukoliko postoje značajna nepodudaranja rezultata neinvazivnih dijagnostičkih procedura (24).

Dupleks ultrasonografija je dijagnostička metoda prvog izbora za otkrivanje, procenu i praćenje stenoze karotidne arterije (25). Indirektno može proceniti stepen karotidne stenoze i specifične karakteristike karotidnog plaka. Ultrazvuk B-moda se kombinuje sa obojenim ultrazvukom protoka, a postoji i mogućnost merenja sistolne i dijastolne maksimalne brzine protoka.

Prednost ultrazvuka je njegova niska cena, visoka rezolucija i široko rasprostranjena dostupnost. Ograničenja ove dijagnostičke metode su zavisnost od sonografa tj. osobe koja obavlja pregled, zavisnost od protoka, odnosno ograničenja protoka kao posledica anatomskih karakteristika pacijenta, nemogućnost detektovanja stenoza malog stepena, kao i poteškoće u razlikovanju subtotalne od totalne okluzije (25-30).

Prednost CTA i MRA nad ultrazvukom je njihova sposobnost da istovremeno snime kompletan karotidni sliv (luk aorte, supraaortno stablo, karotidnu bifurkaciju, distalni deo unutrašnje karotidne arterije i intrakranijalnu cirkulaciju), procene intrakranijalnu kolateralnu cirkulaciju, kao i moždanu perfuziju.

Kompjuterizovana tomografska angiografija (CTA) se koristi u standardnoj praksi za dijagnostiku suženja karotidnih arterija, a široku primenu ima i u akutnoj fazi moždanog udara. CTA je tehnika snimanja koja se brzo izvodi i koja ima mogućnost direktne vizualizacije luminalne stenoze i karakteristika karotidnog plaka. Njeni glavni nedostaci su izlaganje jonizujućem zračenju tokom pregleda i potreba za ubrizgavanjem intravenskog kontrasta, što ograničava upotrebu CTA kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (31).

Magnetna rezonantna angiografija (MRA) je dijagnostička metoda koja najbolje procenjuje karakteristike karotidnog plaka (32, 33). Prilikom snimanja osoba se ne izlaže jonizujućem zračenju a

mnoge sekvence se mogu izvesti i bez primene intravenskog kontrasta. Njeni nedostaci su dužina snimanja, veliki troškovi i individualne kontraindikacije pacijenata, kao što je recimo prisustvo određenih srčanih uređaja (31).

Kod pacijenata kod kojih je indikovana karotidna endarterektomija, preporučuje se da se karotidna stenoza procenjena ultrazvukom, kao primarnom dijagnostičkom metodom, potvrdi CTA ili MRA metodom, ili ponovljenim ultrazvukom od strane drugog sonografa (24). Kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnom stenting, svaki ultrazvučni nalaz mora se povrditi CT ili MR angiografijom, radi detaljnije procene luka aorte, kao i ekstra i intrakranijalne cirkulacije (24).

1.1.6. Lečenje karotidne bolesti

Lečenje ekstrakranijalne karotidne bolesti predmet je opsežnih istraživanja i debata unazad nekoliko decenija. Definisane adekvatnog terapijskog tretmana može biti veoma izazovno, posebno kada je više specijalista različitih oblasti medicine uključeno u lečenje ove bolesti. Multidisciplinarni tim koji učestvuje u lečenju karotidne bolesti najčešće čine neurolog, vaskularni hirurk i interventni kardiolog.

Tri osnovna modaliteta lečenja karotidne bolesti podrazumevaju medikamentno lečenje, karotidnu endarterektomiju i karotidni stenting. Medikamentno lečenje obuhvata antitrombocitnu terapiju, terapiju za redukciju masnoća u krvi, antihipertenzivnu terapiju, kao i odgovarajući tretman dijabetesa melitusa. Karotidni stenting predstavlja alternativu karotidnoj endarterektomiji kod dobro odabranih asimptomatskih i simptomatskih pacijenata. Izbor odgovarajućeg tretmana zavisi od većeg broja faktora kao što su simptomatski status pacijenta, stepen stenoze ipsilateralne karotidne arterije, karakteristike karotidnog plaka, status kontralateralne karotidne arterije, prisustvo komorbiditeta i mnogi drugi.

Za potrebe ove disertacije fokusiraćemo se na hirurški tretman karotidne bolesti, odnosno na karotidnu endarterektomiju.

1.1.6.1. Karotidna endarterektomija

Uvođenje karotidne endarterektomije (KEA) kao strategije za prevenciju moždanog udara izazvalo je velike kontraverze u pogledu njene bezbednosti i efikasnosti. Odgovor na veliku zabrinutost naučne zajednice dale su tri velike prospektivne multicentrične randomizovane studije (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - NASCET*, *European Carotid Surgery Trial - ECST* i *Symptomatic Veterans Affairs Co-operative Study - SVACS*), koje su potvrdile zaštitnu ulogu KEA u prevenciji ipsilateralnog moždanog udara kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom bolešću (34-37). Ove studije poredile su efekte KEA i isključivo medikamentoznog lečenja kod pacijenata sa simptomima i znacima karotidne bolesti, a njihovi rezultati ubedljivo su potvrdili prednost KEA nad isključivo medikamentoznim lečenjem kod pacijenata sa značajnom stenozom $\geq 70\%$. Rezultati kod simptomatskih pacijenata sa stenozom 50-69% donekle su dvosmisleni. Prema savremenim vodičima za lečenje karotidne bolesti (38) značajna simptomatska stenoza ($\geq 70-99\%$) smatra se apsolutnom, dok je umerena simptomatska stenoza (50-69%) relativna indikacija za karotidnu endarterektomiju. Dodatno, brojni dokazi ukazuju na maksimalnu korist karotidne endarterektomije ukoliko se kod simptomatskih pacijenata izvrši u roku od 14 dana od pojave simptoma (39-41).

Nakon što je potvrđena protektivna uloga KEA kod simptomatskih pacijenata, naredne studije bavile su se ispitivanjem efikasnosti i bezbednosti KEA kod asimptomatskih pacijenata. Tri velike, takođe randomizovane studije (*Veterans Affairs Cooperative Study - VACS*, *Asymptomatic Carotid*

Atherosclerosis Study - ACAS i *The First Asymptomatic Carotid Surgery Trial - ACST-1*), poredile su efekte istovremene primene KEA i medikamentozne terapije sa isključivo medikamentoznom terapijom kod pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom, uglavnom $\geq 60\%$ (42-45). U VACS studiji nije zapažena razlika u učestalosti moždanog udara kod upoređivanih grupa (42). ACAS studija pokazala je značajno smanjenje petogodišnjeg rizika za ipsilateralni moždani udar nakon KEA naspram isključivo medikamentoznog lečenja (43). Rezultati ACST-1 studije potvrdili su značajnu redukciju rizika za moždani udar tokom pet (44) i deset godina od KEA (45). Međutim, i pored postojanja dokaza da karotidna endarterektomija u određenoj meri smanjuje dugoročni rizik za ipsilateralni moždani udar, uključujući i periproceduralni moždani udar i/ili periproceduralnu smrt, i dalje se mnogo raspravlja o optimalnom tretmanu asimptomatske karotidne stenozе. Prema većini vodiča, pacijentima sa značajnom asimptomatskom karotidnom stenozom preporučuje se karotidna endarterektomija ukoliko i pored medikamentoznog lečenja imaju povećan rizik za moždani udar (38, 46). Kod ovih pacijenata, pri odlučivanju o karotidnoj endarterektomiji treba razmotriti karakteristike karotidnog plaka, status kontralateralne karotidne arterije, prisutne komorbiditete, kao i očekivani životni vek pacijenata (38).

Karakteristike karotidnog plaka značajno utiču na buduće ishemijske cerebrovaskularne događaje. Eholucentan ili heterogen plak, sa voluminoznijim lipidnim jezgrom ili intraplakalnom hemoragijom, koji posledično mogu dovesti do njegove ulceracije, ima veći embologeni potencijal (47-49). Brojne studije su pokazale da pacijenti sa eholucentnim plakom imaju dva do četiri puta veću stopu neuroloških događaja u odnosu na one sa ehogenim plakom (50-53). Povećanje rizika za ishemijske događaje kod osoba sa eholucentnim plakom nezavisno je od stepena stenozе i prisustva drugih kardiovaskularnih faktora rizika (54).

S obzirom da je karotidna endarterektomija pre svega profilaktička operacija, korist od nje direktno zavisi od perioperativnog rizika koji nosi. Stoga, kombinovani perioperativni rizik za morbiditet i mortalitet mora biti jako nizak i to:

- $\leq 3\%$ kod asimptomatskih pacijenata;
- $\leq 6\%$ kod simptomatskih pacijenata (38, 55).

Rani, perioperativni nepovoljni ishodi (uglavnom u toku prvih 30 dana od operacije) mera su bezbednosti karotidne endarterektomije, dok su kasni, udaljeni, postoperativni nepovoljni ishodi mera njene efikasnosti.

1.1.6.2. Faktori rizika za pojavu nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije

U dostupnoj literaturi opisuje se više faktora rizika za pojavu nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije. Dobro poznati nepromenljivi faktori rizika su uzrast i pol pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji. Uzrast je dominantan faktor rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (56), a pokazalo se da je od uticaja i na pojavu komplikacija posle KEA (57-59). Postojeći literaturni podaci pružaju kontradiktorne dokaze o uticaju pola na pojavu komplikacija nakon karotidne endarterektomije. Mnogobrojne studije identifikovale su ženski pol kao faktor rizika za perioperativni moždani udar i smrt nakon KEA (60-62), dok druge nisu pronašle nikakvu razliku u učestalosti komplikacija posle KEA između polova (63, 64). Iako je ženski pol bio nedovoljno zastupljen u kliničkim randomizovanim studijama o koristi KEA kako kod simptomatskih (34, 36), tako i kod asimptomatskih pacijenata (43-45), u svim ovim studijama pokazana je veća korist od operacije u

prevenciji moždanog udara kod muškaraca nego kod žena (65). Međutim, prema savremenim vodičima, indikacije za karotidnu endarterektomiju iste su za oba pola (38).

Rizik za pojavu nepovoljnih ishoda KEA povezan je i sa nizom modifikujućih faktora rizika. U ovoj disertaciji ispitaćemo povezanost gojaznosti i dijabetesa melitusa, kao visoko prevalentnih modifikujućih faktora rizika, sa pojavom ranih i kasnih komplikacija posle KEA. Posebno ćemo ispitati udruženi efekat gojaznosti i dijabetesa melitusa na ishode karotidne endarterektomije.

1.2. *Dijabetes melitus*

Dijabetes melitus je jedan od najvećih globalnih javnozdravstvenih izazova. Prevalencija ovog oboljenja je u stalnom porastu širom sveta. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i Međunarodne federacije za dijabetes (*Internationa Diabetes Federation – IDF*), 2021. godine 537 miliona odraslih je bolovalo od dijabetesa - jedna od deset osoba u svetu (66). U Evropi 2021. godine svaka jedanaesta osoba je imala dijabetes, a čak trećina njih je bila nedijagnostikovana (66). Porast prevalencije dijabetesa je naročito izražen u niskorazvijenim i zemljama u razvoju, gde spada i naša zemlja.

Prema poslednjim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, u našoj zemlji od dijabetesa boluje oko 600 000 odraslih ili 8,3% populacije (67). U periodu od 2006. do 2019. godine prevalencija dijabetesa u Srbiji je porasla sa 5,3% na 8,3% (68). Dijabetes je u svetu peti, a u našoj zemlji treći vodeći uzrok smrti odgovoran za oko 3 000 smrtnih slučajeva godišnje (67).

Dijabetes melitus je opšti naziv za grupu metaboličkih bolesti koje karakteriše hronična hiperglikemija, koja nastaje kao posledica defekta u sekreciji insulina, njegovom dejstvu ili usled postojanja oba ova poremećaja (69). Deli se na:

- Tip 1 dijabetesa melitusa
- Tip 2 dijabetesa melitusa
- Gestacijski dijabetes
- Druge specifične tipove dijabetesa: monogeniski dijabetesni sindromi (kao što su neonatalni dijabetes ili *maturity-onset diabetes of the young – MODY*), dijabetes usled bolesti egzokrinog pankreasa, dijabetes indukovani lekovima ili hemikalijama itd.

Tip 1 dijabetesa melitusa (T1DM), ranije poznat kao “juvenilni dijabetes” ili “insulin zavisni dijabetes”, čini svega 5-10% slučajeva sa dijabetesom (70). Nastaje usled autoimunske destrukcije β -ćelija pankreasa koja obično vodi potpunom nedostatku insulina, te njegov tretman zahteva redovnu primenu insulinskih analoga (71, 72). Destrukcija β -ćelija pankreasa prilično je varijabilna, brza i obimna (uglavnom kod odojčadi i dece), ili spora i parcijalna (uglavnom kod odraslih). Ketoacidoza je često prva manifestacija bolesti kod mladih osoba, dok kod odraslih preostala funkcija β -ćelija može biti dovoljna za sprečavanje ketoacidoze dugi niz godina (70). Tačan uzrok T1DM još uvek nije poznat. Međutim, naučna zajednica se slaže da interakcija genetskih i faktora životne sredine utiče na nastanak T1DM (73). Iako su pacijenti sa T1DM retko gojazni, prisustvo gojaznosti nije nekompatibilno sa dijagnozom ovog tipa dijabetesa (70).

Tip 2 dijabetesa melitusa (T2DM), koji se ranije nazivao “dijabetes sa početkom u odraslom dobu” ili “insulin nezavisni dijabetes”, čini oko 90-95% svih slučajeva (70). Glavna karakteristika ovog tipa dijabetesa je insulinska rezistencija (71, 73). Sa progresijom bolesti može doći i do gubitka adekvatne

insulinske sekrecije. Primarni uzroci T2DM su etnička pripadnost, porodično opterećenje, nepravilna ishrana i fizička neaktivnost (72, 73). Većina pacijenata sa T2DM je gojazna, a sama gojaznost izaziva određeni stepen insulinske rezistencije (70). Na putu prelaska od normoglikemije ka T2DM takozvanu “sivu zonu” čine “poremećena tolerancija glukoze” ili “poremećena glikemija našte”. Ova dva stanja poznati su prekursori T2DM, jer i do 70% osoba sa ovim preddijabetesnim stanjima na kraju razvije ovaj oblik dijabetesa (74). T2DM često ostaje nedijagnostikovani dugi niz godina jer se hronična hiperglikemija razvija postepeno, a u ranim fazama bolesti često nije dovoljno ozbiljna kako bi pacijent primetio bilo koji od tipičnih simptoma dijabetesa (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj težini).

Dijagnoza dijabetesa melitusa postavlja se na osnovu nekoliko dijagnostičkih kriterijuma. U tabeli 1 dati su kriterijumi Američke asocijacije za dijabetes (*American Diabetes Association - ADA*) (70).

Tabela 1. Kriterijumi za dijagnostikovanje dijabetesa melitusa prema ADA

Glikemija našte ≥ 126 mg/dL (7,00 mmol/L)
ILI
Glikemija u 120. minutu tokom OGTT sa 75 g glukoze ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
ILI
HbA1C $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol)
ILI
Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi $\geq 11,1$ mmol/L, uz prisustvo simptoma

OGTT – (*oral glucose tolerance test*) – oralni test opterećenja glukozom; HbA1C – glikozilirani hemoglobin

Abnormalnosti u metabolizmu glukoze dovode do dijabetesne vaskulopatije, koja zahvata mnoge organske sisteme u telu čoveka. Promene na zidovima krvnih sudova, usled disfunkcije endotela i glatkih mišićnih ćelija, glavne su karakteristike dijabetesne vaskulopatije. Hronična hiperglikemija povećava produkciju krajnjih produkata glikacije (eng. *Advanced glycation end products – AGEs*), koji dalje uzrokuju stvaranje reaktivnih kiseoničnih vrsta dovodeći do oksidativnog stresa, najodgovornijeg za razvoj endotelne disfunkcije i ateroskleroze (75). Tradicionalna podela dijabetesnih komplikacija je na mikro i makrovaskularne. U mikrovaskularne komplikacija spadaju neuropatija, nefropatija i retinopatija (76), dok makrovaskularne komplikacije uključuju koronarnu bolest srca, moždani udar i perifernu arterijsku bolest (77).

Moždani udar je vodeći uzrok smrti kod pacijenata sa DM, posle koronarne bolesti srca (78). Štaviše, hospitalizacija usled moždanog udara je duža i neurološke sekvele su teže u populaciji sa dijabetesom u poređenju sa populacijom bez dijabetesa (79). Nedavna meta-analiza pokazala je da je kod četvrtine osoba sa hemoragijskim moždanim udarom prisutan DM, dok je DM dijagnostikovani kod čak trećine onih sa ishemijskim moždanim udarom (80). Ranija meta-analiza je pokazala da DM povećava rizik za hemoragijski moždani udar 1,56 puta, a za ishemijski moždani udar čak 2,23 puta (81). Povećanje relativnog rizika za moždani udar veće je kod žena i mlađih osoba sa dijabetesom (82).

Izgleda da štetno dejstvo DM na karotidne arterije počinje brzo, s obzirom da je povećana debljina karotidne intima-medije uočena još kod dece sa T1DM (83). Pokazano je da povećanu debljinu karotidne intima-medije kod osoba sa DM prate različite funkcionalne abnormalnosti karotidnih arterija koje verovatno prethode morfološkim promenama (84).

Brojne studije ispitivale su specifične efekte DM na morfologiju karotidnih arterija, njihovo remodelovanje i sastav karotidnog plaka. *Esposito i saradnici* su pokazali da je DM povezan sa nastankom vulnerabilnog plaka nezavisno od stepena stenoze (85). Karotidni plak pacijenata sa DM karakteriše se prisustvom brojnih inflamatornih ćelija, manjkom penastih ćelija, većom količinom vezivnog tkiva i voluminoznijim nekrotičnim jezgrom u poređenju sa onima bez DM (86, 87). MR imidžingom karotidnih arterija potvrđena je povećana vulnerabilnost karotidnog plaka i njihovo negativno remodelovanje kod pacijenata sa DM u poređenju sa zdravim kontrolama (88).

Abnormalnosti u metabolizmu glukoze nisu povezane samo sa različitim mikro i makro vaskularnim poremećajima, već i sa ishodima različitih hirurških intervencija. Sve je veći broj dokaza da se rezultati brojnih hirurških procedura mogu unaprediti boljom glikoregulacijom (89-92).

Kada je u pitanju karotidna endarterektomija, u većini studija DM se pokazao kao faktor koji utiče na lošije rezultate ove hirurške intervencije, ali je bilo i istraživanja u kojima nije zapažena razlika u učestalosti ranih i kasnih nepovoljnih ishoda KEA između pacijenata sa i bez DM (93-98). U nekim istraživanjima se ta veza između DM i komplikacija posle KEA razlikovala u zavisnosti od simptomatskog statusa pacijenata i tipa DM (96), ili u zavisnosti od toga da li se radilo o ranim ili kasnim komplikacijama (94, 97).

1.3. Gojaznost

1.3.1. Definicija i podela gojaznosti

Gojaznost se tradicionalno definiše kao abnormalno ili prekomerno nagomilavanje masti u masnom tkivu, u meri koja može narušiti zdravlje (99). Pouzdana kvantifikacija telesne masti zahteva sofisticirane metode koje nisu široko dostupne, što je omelo napore naučne zajednice u postavljanju preciznije definicije gojaznosti. Stoga se u klasifikaciji stanja uhranjenosti, kao “surogat” mera telesne masti, najčešće koristi indeks telesne mase - ITM (*Body mass index – BMI*), koji izražava telesnu težinu u funkciji telesne visine [$ITM = TT \text{ (kg)} / TV \text{ (m}^2\text{)}$]. Prema SZO, normalna uhranjenost se definiše kada je ITM 18,5-24,9 (99). ITM od 25-29,9 ukazuje na predgojaznost, dok je opšteprihvaćena definicija gojaznosti kada je $ITM \geq 30$ (99). Gojaznost se dalje može klasifikovati na gojaznost I stepena (ITM 30-34,9), gojaznost II stepena (ITM 35-39,9) i gojaznost III stepena tzv. morbidna gojaznost ($ITM \geq 40$) (100).

U proceni abdominalne gojaznosti, preporučuje se upotreba drugih antropometrijskih metoda, kao što su obim struka (101) i odnos obima struka i obima kuka (102). Vrednosti obima struka ≥ 102 cm kod muškaraca, odnosno ≥ 88 cm kod žena ukazuju na povećan kardiometabolički rizik (103). U proceni morbogenog i mortalitetnog rizika najbolje je koristiti ITM i obim struka zajedno (102). Međutim, prema sadašnjim vodičima referentne vrednosti obima struka specifične su za pol, ali ne i za ITM kategoriju.

Prema novijim literaturnim podacima (104) mogu se definisati različiti fenotipovi gojaznosti sa različitim metaboličkim profilom i kardiovaskularnim rizikom u okviru iste ITM kategorije:

1. Metabolički zdrava gojaznost
2. Metabolički gojazni sa normalnom telesnom težinom
3. Normalno uhranjeni gojazni
4. Sarkopenijska gojaznost

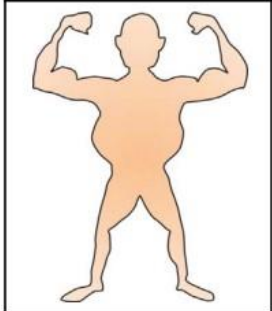
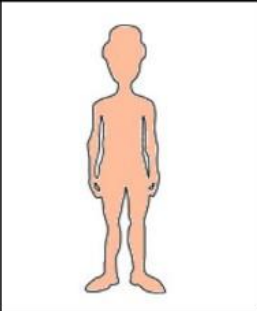
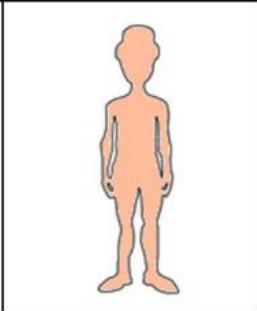
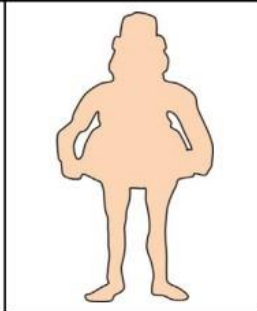
Metabolički zdrava gojaznost je fenotip gojaznosti sa vrednostima ITM ≥ 30 , ali odsutnim metaboličkim abnormalnostima. Ovaj fenotip karakterišu povećana insulinska osetljivost, normalan lipidni status, niski nivoi proinflammatoryh citokina u plazmi i masnom tkivu, mala količina visceralnog masnog tkiva, kao i visok nivo kardiorespiratorne kondicije (105-107). Iako neke studije ovaj fenotip gojaznosti povezuju sa niskim kardiovaskularnim rizikom (108, 109), postoje studije sa dugogodišnjim periodom praćenja koje su utvrdile da tokom vremena dolazi do tranzicije metabolički zdrave gojaznosti u metabolički nezdravu gojaznost (110).

Metabolički gojazni sa normalnom telesnom težinom predstavljaju fenotip sa povećanim kardiovaskularnim rizikom uprkos normalnoj telesnoj težini (111). Kod njih je povećano visceralno masno tkivo uz prisutne metaboličke abnormalnosti poput hiperinsulinemije i posledične insulinske rezistencije sa povećanom incidencijom T2DM, zatim dislipidemije, kao i povišene koncentracije proinflammatoryh citokina u plazmi (112, 113).

Normalno uhranjeni gojazni su osobe sa normalnim vrednostima ITM, ali sa povećanom masnom masom (kod žena $>30\%$) (114). Ipak, metaboličke abnormalnosti kod njih nisu prisutne.

Sa godinama dolazi do smanjenja mišićne mase i/ili mišićne snage poznato kao sarkopenija, a ukoliko je uz to prisutno i povećanje masne mase reč je o sarkopenijskoj gojaznosti tipičnoj za stare osobe (115). Pokazano je da sarkopenija i gojaznost deluju sinergistički pogoršavajući kardiorespiratornu funkciju starih.

Tabela 2. Kliničke karakteristike različitih fenotipova gojaznosti (104)

				
	Metabolički zdrava gojaznost	Metabolički gojazni sa normalnom TT	Normalno uhranjeni gojazni	Sarkopenijska gojaznost
ITM (kg/m²)	≥ 30	18,5-24,9	18,5-24,9	≥ 30
VMT/MM	↓ VMT	↑ VMT	MM $> 30\%$	↑ VMT
Mišićna masa	↑	normalna	Normalna	↓
KRF	↑	↓	-	↓
Metaboličke abnormalnosti	Odsutne	prisutne	Odsutne	prisutne

ITM – indeks telesne mase; TT – telesna težina; VMT – visceralno masno tkivo; MM – masna masa; KRF – kardiorespiratorna funkcija

S obzirom da gojaznost predstavlja heterogeni entitet sa više različitih oblika, naučna zajednica predlaže da se napusti izraz “gojaznost” u jednini i prihvati izraz “gojaznosti” u množini (116).

1.3.2. Etiopatogeneza gojaznosti

Telesna težina određena je interakcijom genetskih faktora, faktora životne sredine i psihocijalnih faktora koji preko nekoliko fizioloških mehanizama utiču na energetske ravnoteže organizma (117). Osnovni uzrok gojaznosti je dugotrajna neravnoteža između energetske unosa i energetske potrošnje (118). Međutim, patogeneza gojaznosti pored pozitivnog energetskeg balansa (energetski unos veći od energetske potrošnje), uključuje i pomeranje optimalne telesne težine na višu vrednost (119). Tokom evolucije, favorizovan je genotip koji se odlikovao sposobnošću očuvanja telesne masti kao faktora preživljavanja, pa su ljudi postali biološki predisponirani prekomernom povećanju telesne težine (119).

Centralnu ulogu u regulaciji telesne težine ima neuro-endokrini sistem. Ovaj kompleksni sistem sastoji se od brojnih hormona koje sekretuju creva, pankreas i masno tkivo i koji direktno ili preko perifernih nerava deluju na receptore u mozgu (hipotalamusu i talamusu), dovodeći do promena u apetitu, sitosti, unosu hrane, njenom metabolizmu i skladištenju energije. Disregulacija nekog dela ovog sistema ključna je za nastanak i održavanje gojaznosti.

Dve osnovne vrste masnog tkiva, belo i smeđe masno tkivo, imaju svoju ulogu u energetskeg metabolizmu. Belo masno tkivo je dominantan tip masnog tkiva i dugo se smatralo da mu je jedina funkcija skladištenje energije. Međutim, adipociti belog masnog tkiva luče brojne bioaktivne supstance (adipokine i adipocitokine), predstavljajući najveći endokrini organ u ljudskom telu. Za razliku od belog, smeđe masno tkivo je daleko ređe prisutno, sa ekspresijom gena na površini svojih adipocita nalik miocitima (120). Pokazano je da je smeđe masno tkivo u negativnoj korelaciji sa ITM (121). Novi tip adipocita, metabolički sličan smeđem masnom tkivu, su takozvani bež adipociti. “Zatamljivanje masnog tkiva” (prelazak belih u adipocite bež boje) ima korisne efektne na kardiometaboličko zdravlje i delimično može objasniti “*fat but fit*” hipotezu (122). Pokazano je da “zatamljivanje masnog tkiva” predstavlja odgovor na različite stimuluse, kao što su izlaganje hladnoći i fizičkoj aktivnosti (122). Pretpostavlja se da ovaj proces može imati potencijalno terapeutsko dejstvo kod gojaznosti, dijabetesa i drugih kardiovaskularnih bolesti povezanih sa gojaznošću (123).

Način na koji masno tkivo upravlja viškom energije bitno utiče na kardiometabolički profil pojedinca. Pojedinci sa povećanom telesnom težinom čak mogu biti pod manjim kardiometaboličkim rizikom ukoliko imaju mogućnost ekspanzije subkutanog masnog tkiva, naročito u glutealno-femoralnoj regiji (116). Ovo masno tkivo skladišti višak energije zahvaljujući svojoj hiperplaziji i predstavlja “metabolički depo” koji štiti unutrašnje organe od ektopične depozicije masti. Sa druge strane, neke osobe nemaju mogućnost hiperplazije subkutanog masnog tkiva kao odgovor na pozitivni energetski balans. Kod takvih osoba dolazi do akumulacije masti oko i/ili u unutrašnjim organima (124). Takvo masno tkivo povezano je sa izmenjenim kardiometaboličkim profilom. Ono oslobađa proinflamatorne, protrombogene i diabetogene adipocitokine dovodeći do insulinske rezistencije, endotelne disfunkcije, hiperkoagulabilnosti i sistemske inflamacije (104). Stoga se gojaznost opravdano smatra “metaboličkom inflamacijom” ili hroničnom niskostepenom inflamacijom.

Novija istraživanja naglašavaju ulogu mikrobiote u patogenezi gojaznosti. Mikrobiota osoba sa gojaznošću manje je raznovrsna sa poremećenim odnosom određenih mikrobiotskih kultura (125, 126). Mikrobiotska disbioza favorizuje inflamatorno stanje, narušava metabolizam hranljivih materija, utiče na potrošnju i skladištenje energije.

1.3.3. Gojaznost kao javnozdravstveni problem

Prevalencija gojaznosti raste u čitavom svetu, dostižući pandemijske razmere. Prema podacima SZO, u 2016. godini 39% odraslih u svetu bilo je sa prekomernom telesnom masom (predgojazno), dok je gojaznih bilo 13% (118). Procenjeno je da gojaznost skraćuje životni vek za 5 do 20 godina, u zavisnosti od težine gojaznosti i prisutnih udruženih oboljenja (127, 128). Poznato je da je gojaznost jedan od glavnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenziju, infarkt miokarda, moždani udar), metaboličke bolesti (dijabetes tip 2, masnu bolest jetre), koštanomišićne bolesti (osteoartritis), psihijatrijske bolesti (depresiju) i neke karcinome (dojke, jajnika, prostate, jetre, bubrega i kolona). Pored toga, gojaznost dovodi do lošijeg kvaliteta života, nezaposlenosti, smanjene produktivnosti i posledičnog ekonomskog opterećenja. Procenjuje se da je uticaj gojaznosti na globalnu ekonomiju ekvivalentan globalnom ekonomskom efektu pušenja ili oružanog sukoba (129).

1.3.4. Gojaznost i ishodi karotidne endarterektomije

Pored opšte poznate činjenice da je gojaznost faktor rizika za brojne kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (130-133), uticaj gojaznosti na klinički tok i smrtnost od ovih bolesti i dalje je kontraverzan. Mnoge studije opisale su tzv. "paradoks gojaznosti", fenomen u kojem prekomerna telesna težina štaviše deluje protektivno i povezana je sa smanjenom smrtnošću (134-136). Podaci o povezanosti gojaznosti sa nepovoljnim ishodima različitih vaskularnih procedura takođe nisu konzistentni. Prema rezultatima nekih studija rizik za perioperativni mortalitet bio je veći kod gojaznih pacijenata (137, 138), ali ima i onih koje su pokazale da je gojaznost paradoksalno povezana sa smanjenim mortalitetnim rizikom nakon vaskularnih intervencija (139-141). Takođe, postoje studije u kojima nije nađena razlika u periproceduralnom mortalitetu kod različito uhranjenih pacijenata (142, 143).

Slično, nekonzistentnost podataka prisutna je i u istraživanjima koja su se bavila ispitivanjem veze između gojaznosti i ishoda karotidne endarterektomije. U nekim studijama gojaznost je identifikovana kao nezavistan faktor rizika za nepovoljne ishode KEA (144), dok su druge studije pokazale paradoksalno smanjenje stope morbiditeta i mortaliteta nakon KEA kod pacijenata sa gojaznošću (145). Bilo je i onih u kojima nije zapažena razlika između pacijenata sa i bez gojaznosti u učestalosti komplikacija posle KEA (146).

1.4. Udruženi efekat dijabetesa melitusa i gojaznosti na ishode karotidne endarterektomije

Više studija je pokazalo da je povećan ITM, nezavisno od drugih faktora, povezan sa povećanim rizikom za T2DM, kako kod starijih, tako i kod mlađih odraslih osoba (147-149). Oko 90% obolelih od T2DM ima povećan ITM (150, 151). Procena je da je rizik od pojave tog tipa dijabetesa tri puta veći kod onih sa prekomernom težinom i sedam puta veći kod gojaznih (151). Povećan ITM (prekomerna težina i posebno gojaznost) predstavlja faktor rizika za T2DM naročito ako je praćen prekomernim povećanjem telesne masti. Prekomerno nagomilavanje lipida u adipoznim tkivima može da dovede do povećanog nivoa slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji, što, na način koji nije u potpunosti objašnjen, indukuje insulinsku rezistenciju koja rezultira hiperglikemijom (152-157).

Za razliku od T2DM, osobe sa T1DM su obično mršave na početku bolesti (150). Međutim, istovremeno prisustvo T1DM i gojaznosti predstavlja problem koji je u porastu (150, 158). Prema rezultatima studija iz Severne Amerike, sve je više onih sa povećanim ITM i među obolelima od T1DM (159, 160). Tako npr. u Pitsburškoj epidemiološkoj studiji o komplikacijama T1DM, u toku 18 godina

praćenja, 42% odraslih je bilo sa prekomernom težinom, a 22,7% je bilo gojazno (159-161). Faktori rizika za povećanje telesne težine kod T1DM uključuju insulinsku terapiju, strah od hipoglikemije i relativno smanjenu fizičku aktivnost, kao i neke psihološke faktore, poput emotivnog jedenja i prejedanja. Istovremeno je sugerisano da T1DM može da bude i komplikacija gojaznosti (162, 163).

Udruženost povećanog ITM sa dijabetesom utiče na tok bolesti u svim njenim fazama. Oboleli od dijabetesa koji su gojazni imaju dodatni rizik za makroangiopatije i mikroangiopatije, povećan rizik za razvoj drugih hroničnih oboljenja (hipertenziju, nealkoholnu masnu bolest jetre) i posledično kraći životni vek (151, 158, 163-166).

Imajući u vidu da kombinovano prisustvo povećanog ITM i dijabetesa melitusa može da ima pomenut negativni uticaj na zdravstveno stanje pacijenta, postavlja se pitanje da li njihovo istovremeno prisustvo može da utiče i na učestalost i težinu ranih i kasnih komplikacija posle karotidne endarterektomije. U svega nekoliko istraživanja koja su do sada rađena, ispitivan je uticaj metaboličkog sindroma, koji predstavlja klaster kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući hipertenziju, gojaznost, povećane vrednosti glukoze i triglicerida i snižene vrednosti holesterola velike gustine, na ishode karotidne endarterektomije (167-170). U većini tih istraživanja metabolički sindrom bio je povezan sa većom učestalošću nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (167-169), ali je bilo i onih u kojima je gojaznost kao izolovana komponenta metaboličkog sindroma imala protektivnu ulogu (170). Takođe, gojaznost i DM u sklopu metaboličkog sindroma definisani su različitim kriterijumima, što doprinosi razlikama u rezultatima ovih studija.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

- 1) Ispitati povezanost dijabetesa melitusa sa pojavom ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije.
- 2) Ispitati povezanost gojaznosti sa pojavom ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije.
- 3) Ispitati učestalost ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije kod pacijenata sa gojaznošću i dijabetesom melitusom u odnosu na pacijente bez dijabetesa melitusa.
- 4) Ispitati učestalost ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije kod pacijenata sa gojaznošću i dijabetesom melitusom u odnosu na pacijente sa dijabetesom koji nisu gojazni.
- 5) Ispitati povezanost nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije sa demografskim karakteristikama pacijenata, faktorima rizika za aterosklerozu, simptomima karotidne bolesti, stepenom stenoze ipsilateralne karotidne arterije, vrstom plaka i prisustvom kontralateralne karotidne stenoze ili okluzije, komorbiditetima, vremenom klemovanja, kao i preoperativnim i postoperativnim navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti i terapijom pre i posle intervencije.

3. METODOLOGIJA

Istraživanje je sprovedeno u vidu retrospektivne analize prospektivne kohortne studije. Studijom su obuhvaćena 1533 pacijenta kod kojih je urađeno 1597 karotidnih endarterektomija na Klinici za vaskularnu hirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu, u periodu od januara 2012. do decembra 2017. godine. U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti kojima je u pomenutom periodu takođe urađena KEA ali koji su prethodno imali masivni cerebrovaskularni insult i teško neurološko oštećenje, istovremenu KEA i aorto-koronarni bajpas, pacijenti sa teškim kardiološkim komorbiditetom bez uslova za kardiohiruršku revaskularizaciju, kao i pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom.

Svi ispitanici bili su podeljeni u nekoliko studijskih grupa, u zavisnosti od stanja uhranjenosti i prisustva dijabetesa melitusa. Normalno uhranjenim pacijentima smatrani su oni sa indeksom telesne mase (ITM) od 18,5-24,9. Pacijenti sa ITM od 25-29,9 pripadali su kategoriji predgojaznih pacijenata. Pacijenti sa gojaznošću bili su oni čiji je ITM ≥ 30 . Gojaznost je dalje klasifikovana u skladu sa kriterijumima SZO (99). Pod pacijentima sa dijabetesom melitusom smatrani su oni sa prethodno postavljenom dijagnozom tip 1 DM ili tip 2 DM. Veličina uzoraka potrebnih za valjano poređenje definisanih studijskih grupa računata je korišćenjem *Epitools – Epidemiological calculators* (Sergeant, ESG, 2018. *Epitools Epidemiological Calculators*. Ausvet) (171).

Iz istorija bolesti pacijenata prikupljeni su podaci o:

- Demografskim karakteristikama pacijenata (pol i uzrast)
- Antropometrijskim merenjima (telesna visina i telesna težina na osnovu kojih je izračunat indeks telesne mase pre operacije)
- Komorbiditetima (dijabetes melitus, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, infarkt miokarda, zastoja srčana slabost, periferna arterijska bolest, aneurizmatička bolest aorte)
- Laboratorijskim nalazima (nivoi triglicerida i ukupnog holesterola)
- Navici pušenja
- Kardiovaskularnim bolestima u porodičnoj anamnezi
- Karakteristikama karotidne bolesti (simptomatski status, stepen ipsilateralne stenoze i tip plaka, kao i status kontralateralne karotidne arterije)
- Operativnim varijablama (tip endarterektomije, vrsta anestezije, vreme klemovanja)
- Korišćenju terapiji.

Simptomatskim pacijentima smatrani su oni sa ishemijskim neurološkim događajima u periodu od 6 meseci pre operacije. U ishemijske neurološke događaje spadali su *amaurosis fugax*, TIA i moždani udar.

Pod komplikovanim karotidnim plakom smatran je eholucentan plak, ulcerisan plak, plak sa intraplakalnom hemoragijom i/ili prizidnom trombozom.

Nakon karotidne endarterektomije, pacijenti su praćeni tokom 4 godine u cilju utvrđivanja ranih i kasnih nepovoljnih ishoda. Komplikacije u toku prvih 30 dana od operacije smatrane su ranim nepovoljnim ishodima. U rane nepovoljne ishode uključili smo:

- glavne rane komplikacije (infarkt miokarda, moždani udar/TIA, smrt)
- ostale rane komplikacije (perioperativna krvarenja, respiratorne, urološke, kardiološke komplikacije, lezije kranijalnih nerava)

- reoperacije.

Kasnim nepovoljnim ishodima smatrali smo moždani udar, infarkt miokarda, smrtni ishod i restenozu operisane karotidne arterije. Podaci o moždanom udaru i infarktu miokarda, kao i vremenu njihovog javljanja, prikupljeni su na kontrolnim pregledima, pregledom medicinske dokumentacije pacijenata. Na kontrolnim pregledima pacijentima je rađen kontrolni ultrazvuk karotidnih arterija. Restenoza je definisana kao ponovno suženje operisane karotidne arterije $\geq 50\%$, prema NASCET kriterijumima (172). Pacijenti koji nisu došli na kontrolni pregled, kontaktirani su telefonom. Tokom telefonskog intervjua, od pacijenata ili članova njihove porodice, prikupljeni su podaci o kasnim komplikacijama. U analizu smo uključili samo prve nepovoljne ishode koji su se javili kod ispitanika. Podaci o glavnim kasnim nepovoljnim ishodima (infarkt miokarda, moždani udar i smrt) bili su dostupni za 1223 endarterektomije, dok su podaci o restenozi bili prikupljeni za 1162 operacije. Stopa odziva u periodu praćenja iznosila je 76,6%.

3.1.

U cilju potpunijeg uvida u uticaj dijabetesa i gojaznosti na pojavu ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, pored podataka o potencijalnim faktorima rizika, prikupljenih pre operativnog zahvata, naknadno su od operisanih pacijenata pribavljeni podaci o dodatnim karakteristikama dijabetesa melitusa i gojaznosti, ishrani i fizičkoj aktivnosti korišćenjem 4 upitnika (u prilogu).

Dodatni podaci prikupljeni su od pacijenata koji su preživeli i koji su se odazvali dodatnim kontrolnim pregledima, odnosno sa kojima smo uspeli da stupimo u kontakt. Neke od pacijenata nije bilo moguće kontaktirati telefonom (promenili broj telefona i/ili mesto boravka), a određeni broj pacijenata nije bio voljan da učestvuje, tako da su dodatni podaci prikupljeni za 506 karotidnih endarterektomija.

3.1a

Kada je reč o dijabetesu melitusu, posebno dizajniranim upitnikom prikupljeni su podaci o: dužini trajanja dijabetesa melitusa, tipu dijabetesa melitusa, komplikacijama dijabetesa melitusa na ostalim sistemima, drugim operativnim zahvatima i eventualnim komplikacijama nakon njih (upitnik 1).

3.1b

U cilju detaljnije procene gojaznosti, na kontrolnim pregledima pacijentima su vršena antropometrijska merenja telesne visine (TV) i telesne težine (TT) korišćenjem kalibrisanog antropometra. Telesna visina je merena do najbližih 0,5 cm, a telesna težina do najbližih 0,1 kg. Na osnovu vrednosti TV i TT izračunat je postoperativni indeks telesne mase, po formuli: $ITM = TT/TV^2$ (kg/m^2). Preoperativni indeks telesne mase izračunat je na osnovu podataka o telesnoj visini i telesnoj težini iz istorija bolesti pacijenata, korišćenjem iste formule. Posebno dizajniranim upitnikom prikupljeni su i podaci o maksimalnim vrednostima telesne težine, trajanju gojaznosti, gubicima i/ili dobijanju u telesnoj težini (upitnik 2).

3.1c

Za procenu ishrane pre i posle operacije korišćen je specifičan upitnik namenjen ovom istraživanju. Upitnik je sadržao pitanja o učestalosti konzumiranja određenih grupa namirnica na nedeljnom nivou, vrsti najčešće konzumiranih namirnica (vrsti hleba i vrsti masnoće za pripremu jela), ritmu obroka (broj obroka u toku dana, redovnost konzumiranja doručka/večere), navici dosoljavanja

hrane i učestalosti konzumiranja kafe i čaja (upitnik 3). Za potrebe ovog istraživanja posebno je kreiran skor ishrane pre i posle operacije (prilog 5), po ugledu na *Healthy eating index* (173), a u nedostatku domaćih preporuka za pravilnu ishranu. Skor ishrane se sastojao od 10 komponenti izabranih na osnovu dostupnih podataka iz upitnika o ishrani, tako da reprezentuje uobičajen unos i navike u ishrani. Komponente su nosile isti maksimalni broj poena (10 poena), podjednako doprinoseći ukupnoj vrednosti skora ishrane, izuzev kada je jedan te isti aspekt ishrane opisan sa dve komponente, koje su onda nosile po maksimalno 5 poena. Ovako kreiran skor ishrane imao je vrednost u rasponu od 0 do 100 poena. U zavisnosti od vrednosti skora, ishranu smo podeli na tri kategorije: 0-49 poena (loša ishrana), 50-79 poena (prosečna ishrana) i 80-100 poena (zdrava ishrana).

3.1d

Za podatke o fizičkoj aktivnosti pre i posle operacije korišćen je standardizovani Bekeov upitnik (*Baecke questionnaire*) (upitnik 4) (174). Navedeni upitnik služi za procenu tri dimenzije fizičke aktivnosti i to: fizičke aktivnosti na poslu, sportske fizičke aktivnosti i rekreativne fizičke aktivnosti. Upitnik se sastoji iz tri grupe pitanja koje su vrednovane bodovima. Na osnovu 8 pitanja iz prve grupe određuje se indeks fizičke aktivnosti na poslu. Druge dve grupe imaju po 4 pitanja i služe za izračunavanje indeksa sportske fizičke aktivnosti, odnosno indeksa rekreativne fizičke aktivnosti. Vrednosti sva tri indeksa fizičke aktivnosti kreću se u rasponu od 1 do 5 poena.

3.2. Statistička obrada podataka

Kada je reč o statističkoj obradi podataka, za analizu kategorijskih varijabli koristili smo hi kvadrat test. Za analizu kontinuiranih varijabli korišćen je studentov t test i jednofaktorska analiza varijanse, a za analizu ordinalnih varijabli korišćen je *Mann-Whitney* test. Univarijantnu i multivarijantnu logističku regresionu analizu smo koristili za ispitivanje povezanosti potencijalnih prediktora sa ranim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije, kao i restenozom od kasnih nepovoljnih ishoda, za koju nismo imali podatak o vremenu javljanja. *Kaplan-Meier* analiza je korišćena za procenu dužine života bez pojave moždanog udara, infarkta miokarda, glavnih kasnih nepovoljnih ishoda, kao i dužine preživljavanja. Za ispitivanje veze između potencijalnih prediktora i kasnih nepovoljnih ishoda (izuzev restenoze) korišćena je Koksova analiza preživljavanja. Varijable koje su prema rezultatima univarijantne analize imale p vrednost od $\leq 0,10$ su ušle u multivarijantnu analizu. Statistički značajna smatrana je p vrednost od $< 0,05$. Za statističku analizu je korišćen paket programa SPSS, verzija 23.

3.3. Dozvola Etičke komisije

Za izvođenje ovog istraživanja dobijena je dozvola Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, broj 1322/XII-1.

4. REZULTATI

Rezultati ovog istraživanja prikazani su u pet delova. U prvom delu prikazana je povezanost dijabetesa melitusa sa ranim, a zatim i sa kasnim ishodima karotidne endarterektomije. U drugom delu prikazana je veza između gojaznosti i ranih, odnosno kasnih ishoda karotidne endarterektomije. Udruženi efekat gojaznosti i dijabetesa melitusa prikazan je u trećem delu. U četvrtom delu prikazana je analiza prediktora ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije. Na kraju, u poslednjem petom delu data je analiza dodatnih karakteristika dijabetesa melitusa i gojaznosti, kao i ishrane i fizičke aktivnosti kod 506 karotidnih endarterektomija.

Demografske karakteristike ispitivane populacije

Istraživanjem su obuhvaćena 1533 pacijenta kod kojih je urađeno 1597 karotidnih endarterektomija (KEA). Prosečna starost pacijenata bila je 68,54 godine, sa rasponom od 40 do 88 godina. Većinu pacijenata činili su muškarci, 961 (60,2%).

Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije u toku 30 dana od operacije bili su dostupni za sve pacijente. Od glavnih ranih komplikacija, infarkt miokarda se dogodio nakon 3 (0,2%), neurološke komplikacije (TIA i/ili moždani udar) nakon 45 (2,8%), a do smrtnog ishoda je došlo posle 7 (0,4%) endarterektomija. Tokom perioperativnog perioda, posle 34 (2,1%) endarterektomije došlo je do moždanog udara kao rane komplikacije, od kojih je 29 (85,3%) bilo ipsilateralno. Od ostalih ranih komplikacija, do perioperativnog krvarenja došlo je posle 31 endarterektomije (1,9%), respiratorne komplikacije javile su se nakon 7 (0,4%), urološke posle 5 (0,3%), kardiološke posle 11 (0,7%) i lezije kranijalnih nerava posle 14 (0,9%) operacija. Reoperacije su bile neophodne nakon 53 (3,3%) endarterektomije.

Analiza kasnih ishoda karotidne endarterektomije urađena je na 1223 intervencije kod 1176 pacijenata. Stopa odziva pacijenata nakon četvorogodišnjeg perioda praćenja od operacije iznosila je 76,7%. Među pacijentima koji su bili dostupni za praćenje bilo je 726 (59,4%) muškaraca i 497 (40,6%) žena. Njihova prosečna starost iznosila je 68,01 godinu, sa SD 7,716.

Tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, od kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, infarkt miokarda se dogodio posle 55 operacija (4,5%), moždani udar nakon 68 (5,6%), a smrtni ishod posle 61 endarterektomije (4,9%). Infarkt miokarda i moždani udar su bili fatalni posle 39, odnosno 22 operativne procedure. Do restenoze je došlo nakon 121 (10,4%) endarterektomije.

4.1. Povezanost dijabetesa melitusa sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

4.1.1. Povezanost dijabetesa melitusa sa ranim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

Od ukupnog broja karotidnih endarterektomija (1597), 494 je učinjeno kod pacijenata sa dijabetesom melitusom (30,9%), dok su 1103 intervencije sprovedene kod pacijenata bez dijabetesa melitusa (69,1%). Od 494 endarterektomije kod obolelih od dijabetesa melitusa, 126 je bilo kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa melitusa (T1DM), a 368 kod onih sa tipom 2 dijabetesa melitusa (T2DM) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribucija endarterektomija u odnosu na prisustvo dijabetesa melitusa

	Broj	Procenat (%)
DM – DA	494	30,9
T1DM	126	25,5
T2DM	368	74,5
DM – NE	1103	69,1

DM – dijabetes melitus; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus

Demografske karakteristike, ITM, navika pušenja, oboljenja iz lične anamneze, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima (KVB) ispitivane populacije (1597 endarterektomija), u odnosu na prisustvo i tip dijabetesa melitusa, prikazani su u Tabeli 4.

Prema rezultatima univarijantnih analiza, pacijenti sa T1DM su, u odnosu na pacijente bez DM, bili značajno mlađe dobi ($p<0,01$) i sa višim vrednostima ITM ($p<0,001$) – Tabela 4. U ličnoj anamnezi, oni su češće imali infarkt miokarda ($p<0,05$), aorto-koronarni bajpas ($p<0,001$), zastoju srčanu slabost ($p<0,05$), perifernu arterijsku bolest ($p<0,001$) i hiperlipidemiju ($p<0,05$). Oboleli od T1DM češće su koristili ACEI ($p<0,05$) i β blokatore ($p<0,01$) preoperativno, i kod njih je bilo učestalije porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima ($p\leq 0,10$).

Pacijenti sa T2DM su, u poređenju sa onima bez DM, imali više vrednosti ITM ($p<0,001$) – Tabela 4. Oni su značajno češće imali hiperlipidemiju ($p\leq 0,10$) i hipertenziju ($p<0,05$) u odnosu na pacijente bez DM. U preoperativnoj terapiji, oboleli od T2DM ređe su koristili aspirin ($p<0,05$) i klopidoogrel ($p<0,05$), a češće β blokatore ($p<0,01$). Takođe, njihove vrednosti triglicerida na prijemu češće su bile iznad dozvoljenih ($p<0,01$) – Tabela 4.

Tabela 4. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje KVB kod pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM i T2DM

Variable	DM - NE (n = 1103)	T1DM (n =126)	T2DM (n=368)
Starost, $X \pm SD$	68,7 $\pm$ 7,8	66,2 $\pm$ 8,2^b	68,9 $\pm$ 7,4
Pol – muški, n (%)	661 (59,9)	76 (60,3)	224 (60,9)
ITM, n (%):			
< 18,5	10 (0,9)	1 (0,8)	0 (0,0)
18,5 – 24,9	414 (37,5)	38 (30,2)	98 (26,6)
25,0 – 29,9	514 (46,6)	56 (44,4)	180 (48,9)
≥ 30	165 (15,0)	31 (24,6)^a	90 (24,4)^a
Pušenje, n (%)	531 (48,1)	55 (43,7)	169 (45,9)
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	69 (6,3)	15 (11,9)^c	32 (8,7)
PKI	66 (6,0)	11 (8,7)	27 (7,3)
AKB	75 (6,8)	21 (16,7)^a	33 (9,0)
Zastojna srčana slabost	13 (1,2)	5 (4,0)^c	8 (2,2)
Periferna arterijska bolest	149 (13,5)	45 (35,7)^a	57 (15,5)
Aneurizmataska bolest aorte	35 (3,2)	4 (3,2)	7 (1,9)
Hiperlipidemija	970 (87,9)	119 (94,4)^c	336 (91,3)^d
Hipertenzija	1021 (92,6)	119 (94,4)	353 (95,9)^c
Preoperativna terapija, n (%)			
Aspirin	910 (82,5)	104 (82,5)	286 (77,7)^c
Klopidogrel	325 (29,5)	29 (23,0)	86 (23,4)^c
OAK	51 (4,6)	6 (4,8)	16 (4,3)
ACEI	783 (71,0)	101 (80,2)^c	271 (73,6)
β -blokatori	478 (43,3)	70 (55,6)^b	193 (52,4)^b
Statini	703 (63,7)	82 (65,1)	243 (66,0)
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%):			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	537 (48,7)	56 (44,4)	172 (47,0)
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	552 (50,0)	70 (55,6)	221 (60,4)^b
Porodično opterećenje KVB	497 (45,1)	68 (54,0)^d	166 (45,1)

AKB – Aortokoronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; OAK - oralni antikoagulant; PKI – Perkutana koronarna intervencija; $X \pm SD$ - aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija

P vrednosti prema univarijantnim analizama: ^ap<0,001; ^bp<0,01; ^cp<0,05; ^dp $\leq$ 0,10.

Pacijenati bez DM i oni sa T1DM se nisu statistički značajno razlikovali ni u jednoj ispitivanoj karakteristici karotidne bolesti (simptomatskom statusu, vrsti karotidnog plaka, stepenu ipsilateralne i kontralateralne stenoze), kao ni u operativnim varijablama (hitnosti intervencije i vremenu klemovanja). U terapiji na otpustu, pacijentima sa T1DM češće su propisivani β blokatori ($p<0,05$) – Tabela 5.

Između pacijenata bez DM i pacijenata sa T2DM značajne razlike postojale su u stepenu kontralateralne stenoze ($p<0,01$) i vremenu klemovanja ($p<0,05$) – Tabela 5. Takođe, pacijenti sa T2DM su češće dobijali β blokatore u terapiji na otpustu ($p<0,01$).

Tabela 5. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu kod pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM i T2DM

Varijable	DM - NE (n = 1103)	T1DM (n = 126)	T2DM (n=368)
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i> :			
Simptomatska	399 (36,2)	39 (31,0)	124 (33,7)
Komplikovan plak	169 (15,3)	16 (12,7)	58 (15,8)
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i> :			
50-69%	170 (15,4)	19 (15,1)	54 (14,7)
70-89%	592 (53,7)	76 (60,3)	207 (56,2)
90-99%	337 (30,6)	30 (23,8)	105 (28,5)
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i> :			
50-69%	175 (15,9)	22 (17,5)	59 (16,0)
70-89%	119 (10,8)	16 (12,7)	24 (6,5)
90-99%	46 (4,2)	5 (4,0)	17 (4,6)
100%	96 (8,7)	12 (9,5)	25 (6,8)^b
<i>Operativne varijabe, n (%)</i>			
Hitna endarterektomija	10 (0,9)	3 (2,4)	3 (0,8)
Vreme klemovanja:			
<10 min	211 (19,3)	23 (18,7)	66 (18,1)
10 - 15 min	705 (64,4)	80 (65,0)	219 (60,2)
>15 min	179 (16,3)	20 (16,3)	79 (21,7)^c
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i>			
Aspirin	1067 (96,7)	124 (98,4)	356 (98,1)
Klopidogrel	774 (70,2)	91 (72,2)	246 (66,8)
OAK	47 (4,3)	3 (2,4)	19 (5,2)
ACEI	856 (77,6)	105 (83,3)	287 (78,9)
β -blokatori	581 (52,7)	77 (61,1)^c	220 (59,8)^a
Statini	1065 (95,5)	123 (97,6)	351 (95,4)

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; OAK - oralni antikoagulanti;

P vrednosti prema univarijantnim analizama: ^a $p<0,01$; ^b $p<0,05$; ^c $p\leq 0,10$.

Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije u odnosu na prisustvo i tip DM dati su u Tabeli 6. Prema univarijantnim analizama nije bilo statistički značajnih razlika u učestalosti ranih nepovoljnih ishoda između pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM. Međutim, pacijenti sa T2DM su češće imali TIA/moždani udar ($p \leq 0,10$), češće su umirali ($p < 0,05$), imali respiratorne komplikacije ($p < 0,05$) i reoperacije ($p < 0,05$), u odnosu na pacijente bez DM.

Tabela 6. Rani (<30 dana) nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM i T2DM

Varijable	DM - NE (n = 1103)	T1DM (n = 126)	T2DM (n = 368)
Rani nepovoljni ishodi - n (%):			
Infarkt miokarda	2 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)
TIA / moždani udar	25 (2,3)	5 (4,0)	16 (4,3)^b
Smrt	2 (0,2)	0 (0,0)	5 (1,4)^a
Perioperativna krvarenja	23 (2,1)	2 (1,6)	6 (1,6)
Respiratorne	2 (0,2)	1 (0,8)	4 (1,1)^a
Urološke	3 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)
Kardiološke	7 (0,6)	0 (0,0)	4 (1,1)
Lezije kranijalnih nerava	8 (0,7)	2 (1,6)	4 (1,1)
Reoperacije	30 (2,7)	4 (3,2)	19 (5,2)^a

TIA – tranzitorni ishemijski atak; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus.

P vrednosti prema univarijantnim analizama: ^a $p < 0,05$; ^b $p \leq 0,10$.

4.1.2. Povezanost dijabetesa melitusa sa kasnim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije, u toku četvorogodišnjeg perioda praćenja, bili su dostupni za 76,7% pacijenata. Glavne kasne komplikacije (infarkt miokarda, moždani udar i smrt) bile su dostupne za 1223 endarterektomije. Podaci o restenozi kao kasnoj komplikaciji prikupljeni su za 1162 operacije. Obzirom na manji broj intervencija za koje su prikupljeni podaci o kasnim nepovoljnim ishodima, urađena je posebna distribucija svih ispitivanih karakteristika u populaciji dostupnoj za praćenje.

Od 1223 endarterektomije, 851 (69,6%) je učinjena kod pacijenata bez DM, dok su 372 (30,4%) intervencije izvršene kod pacijenata sa DM. Među endarterektomijama kod obolelih od DM, 94 (25,3%) su bile kod onih sa T1DM, a 278 (74,7%) kod onih sa T2DM.

Slično celokupnoj studijskoj populaciji, u populaciji dostupnoj za praćenje, pacijenti sa T1DM su, u poređenju sa onima bez DM, bili mlađi ($p < 0,05$) i imali su više vrednosti ITM ($p < 0,05$) – Tabela 7. U ličnoj anamnezi, oni su češće imali infarkt miokarda ($p < 0,01$), aorto-koronarni bajpas ($p < 0,001$), zastoju srčanu slabost ($p < 0,05$), perifernu arterijsku bolest ($p < 0,001$) i hiperlipidemiju ($p < 0,05$). Oboleli od T1DM su češće koristili ACEI ($p < 0,05$) i β blokatore ($p < 0,05$) u preoperativnoj terapiji, u odnosu na

one bez DM. Takođe, oni su imali više vrednosti triglicerida na prijemu ($p \leq 0,10$), kao i češće pozitivnu porodičnu anamnezu na kardiovaskularne bolesti ($p < 0,05$).

U populaciji dostupnoj za praćenje, pacijenti sa T2DM su, u odnosu na pacijente bez DM, bili stariji ($p < 0,05$) i imali su više vrednosti ITM ($p < 0,001$) – Tabela 7. Oni su češće imali infarkt miokarda ($p \leq 0,10$) i hipertenziju ($p \leq 0,10$) u ličnoj anamnezi. Preoperativno su ređe koristili aspirin ($p < 0,05$) i klopidogetrel ($p < 0,05$), a češće β blokatore ($p < 0,05$). Takođe, njihove vrednosti triglicerida na prijemu češće su bile iznad dozvoljenih ($p < 0,001$).

Tabela 7. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje KVB kod pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM i T2DM, u populaciji dostupnoj za praćenje

Variable	DM – NE (n = 851)	T1DM (n = 94)	T2DM (n = 278)
Starost, $X \pm SD$	68,0 $\pm$ 7,7	66,4 $\pm$ 8,4^c	68,5 $\pm$ 7,6^c
Pol – muški, n (%)	498 (58,5)	58 (61,7)	170 (61,2)
ITM, n (%):			
< 18.5	6 (0,7)	1 (1,1)	0 (0,0)
18.5 - 24.9	311 (36,5)	29 (30,9)	73 (26,3)
25.0 - 29.9	403 (47,4)	43 (45,7)	137 (49,3)
≥ 30	131 (15,4)	21 (22,4)^c	68 (24,5)^a
Pušenje, n (%)	408 (47,9)	41 (43,6)	123 (44,2)
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	50 (5,9)	13 (13,8)^b	25 (9,0)^d
PKI	52 (6,1)	8 (8,5)	18 (6,5)
AKB	56 (6,6)	20 (21,3)^a	25 (9,0)
Zastojna srčana slabost	11 (1,3)	4 (4,3)^c	6 (2,2)
Periferna arterijska bolest	115 (13,5)	36 (38,3)^a	40 (14,4)
Aneurizmatična bolest aorte	31 (3,6)	4 (4,3)	5 (1,8)
Hiperlipidemija	753 (88,5)	90 (95,7)^c	255 (91,7)
Hipertenzija	790 (92,8)	88 (93,6)	267 (96,0)^d
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	713 (83,8)	76 (80,9)	217 (78,1)^c
Klopidogetrel	250 (29,4)	22 (23,4)	63 (22,7)^c
OAK	41 (4,8)	5 (5,3)	12 (4,3)
ACEI	612 (71,9)	79 (84,0)^c	202 (72,7)
β -blokatori	380 (44,7)	53 (56,4)^c	144 (51,8)^c
Statini	547 (64,3)	61 (64,9)	182 (65,5)
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%):			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	409 (48,1)	42 (44,7)	132 (47,8)
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	422 (49,6)	55 (58,5)^d	172 (62,3)^a
Porodično opterećenje KVB	388 (45,6)	55 (58,5)^c	127 (45,7)

AKB – Aortokoronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; OAK - oralni antikoagulanti; PKI – Perkutana koronarna intervencija; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

P vrednosti prema univarijantnim analizama: ^a $p < 0,001$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,05$; ^d $p \leq 0,10$.

Između pacijenata sa T1DM i pacijenata bez DM, značajne razlike postojale su u simptomatskom statusu ($p < 0,01$), hitnosti intervencije ($p < 0,01$) i propisivanju ACEI u terapiji na otpustu ($p < 0,01$) – Tabela 8.

Pacijenti sa T2DM i oni bez DM razlikovali su se u stepenu kontralateralne stenozе ($p < 0,05$) i učestalosti dobijanja klopidoğrela ($p \leq 0,10$) i β blokatora ($p < 0,05$) u terapiji na otpustu – Tabela 8.

Tabela 8. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu kod pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM i T2DM, u populaciji dostupnoj za praćenje

Varijable	DM – NE (n = 851)	T1DM (n=94)	T2DM (n = 278)
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i>			
Simptomatska	308 (36,2)	25 (26,6)^a	95 (34,2)
Komplikovan plak	129 (15,2)	13 (13,8)	46 (16,7)
<i>Ipsilateralna stenoya, n (%)</i>			
50-69%	127 (14,9)	17 (18,1)	42 (15,1)
70-89%	462 (54,3)	56 (59,6)	153 (55,0)
90-99%	259 (30,4)	21 (22,3)	81 (29,1)
<i>Kontralateralna stenoya, n (%)</i>			
50-69%	143 (16,8)	19 (20,2)	44 (15,8)
70-89%	92 (10,8)	10 (10,6)	16 (5,6)
90-99%	35 (4,1)	3 (3,2)	13 (4,7)
100%	75 (8,8)	9 (9,6)	18 (6,5)^b
<i>Operativne varijable, n (%)</i>			
Hitna endarterektomija	8 (0,9)	3 (3,2)^a	3 (1,1)
Vreme klemovanja:			
<10 min	172 (61,9)	15 (16,0)	48 (17,3)
10 - 15 min	535 (62,9)	61 (64,9)	171 (61,5)
>15 min	138 (16,2)	15 (16,0)	55 (19,8)
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i>			
Aspirin	825 (96,9)	94 (100,0)	271 (97,5)
Klopidoğrel	600 (70,5)	68 (72,3)	181 (65,1)^c
OAK	35 (4,1)	3 (3,2)	13 (14,7)
ACEI	664 (78,0)	81 (86,2)^a	216 (77,7)
β -blokatori	450 (52,9)	56 (59,6)	169 (60,8)^b
Statini	825 (96,9)	93 (98,9)	268 (96,4)

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; OAK - oralni antikoagulanti;

P vrednosti prema univarijantnim analizama: ^ap<0,01; ^bp<0,05; ^cp≤0,10.

Prema univarijantnim analizama, pacijenti sa T1DM su, u odnosu na pacijente bez DM, značajno češće imali infarkt miokarda (p<0,001), smrtni ishod (p<0,05) i restenozu (p<0,01) tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja – Tabela 9.

Od kasnih nepovoljnih ishoda, pacijenti sa T2DM su, u poređenju sa pacijentima bez DM, značajno češće imali moždani udar (p<0,05), smrtni ishod (p<0,05) i restenozu (p<0,05) – Tabela 9.

Tabela 9. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata bez DM i pacijenata sa T1DM i T2DM

Variable	DM – NE (n = 851)	T1DM (n = 94)	T2DM (n = 278)
Kasni nepovoljni ishodi – n (%):			
Infarkt miokarda	32 (3,8)	13 (13,8)^a	10 (3,6)
Moždani udar	40 (4,7)	5 (5,3)	23 (8,3)^c
Smrt	33 (3,9)	9 (9,6)^c	19 (6,8)^c
Restenoza*	70 (8,6)	16 (17,0)^b	35 (12,6)^c

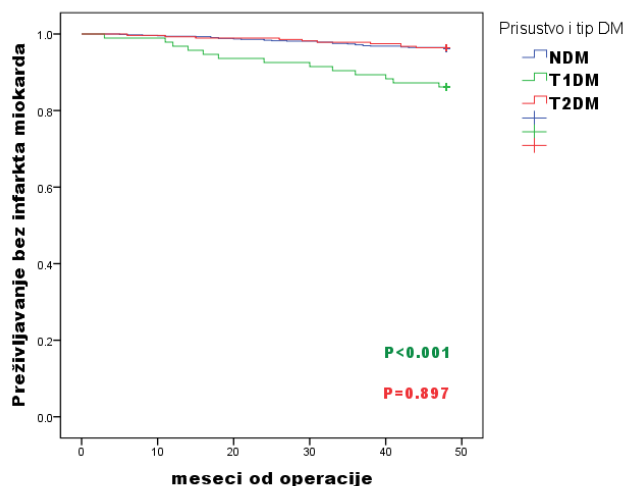
DM - dijabetes melitus; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus

P vrednosti prema univarijantnim analizama: ^ap<0,001; ^bp<0,01; ^cp<0,05; ^dp≤ 0,10.

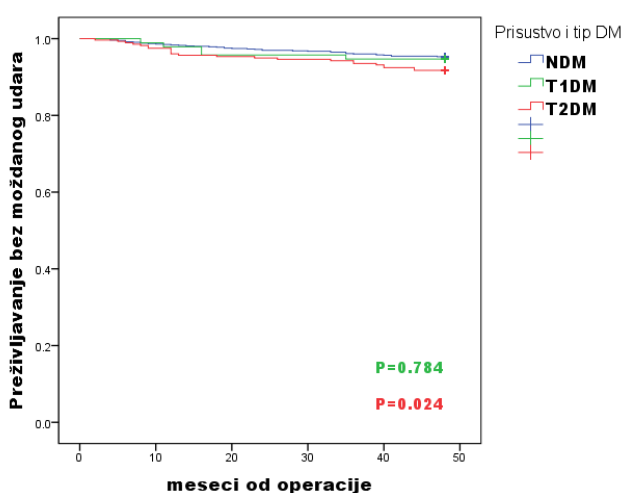
*Podaci su bili dostupni za 818 pacijenata bez DM, i za 85 pacijenata sa T1DM i 259 pacijenata sa T2DM.

Na grafikonu 1 prikazani su rezultati *Kaplan-Meier* analize.

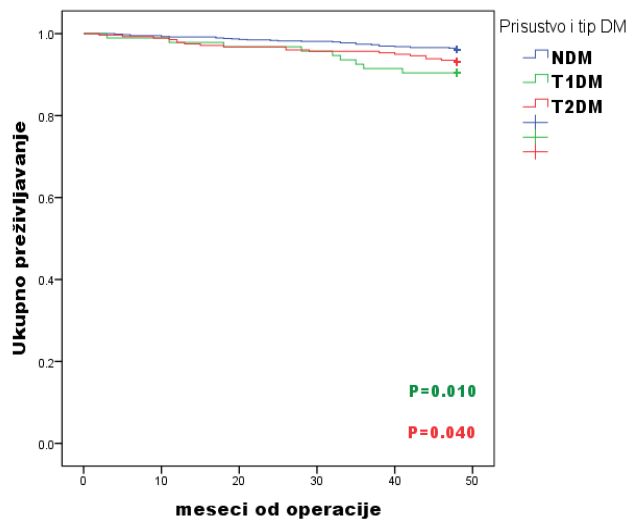
Prema *Kaplan-Meier* analizi, na kraju četvorogodišnjeg perioda praćenja, pacijenti sa T1DM i pacijenti sa T2DM su, u odnosu na pacijente bez DM, imali kraće ukupno preživljavanje (p=0,010 i p=0,040, redom). Među onima koji nisu imali infarkt miokarda, preživljavanje je bilo značajno kraće kod pacijenata sa T1DM u poređenju sa onima bez DM (p<0,001). Među pacijentima koji nisu imali moždani udar, preživljavanje je bilo značajno kraće kod onih sa T2DM u odnosu na pacijente bez DM (p=0,024). Kod pacijenata koji nisu imali glavne kasne nepovoljne ishode značajne razlike su postojale u dužini preživljavanja između pacijenata sa T1DM i pacijenata bez DM (p=0,001).



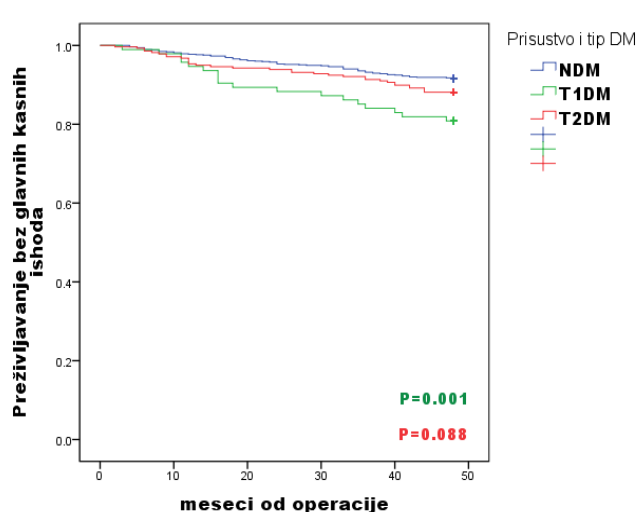
Vreme	12	24	36	48
Broj u riziku				
NDM	846	837	827	819
T1DM	91	87	84	81
T2DM	276	274	272	268



Vreme	12	24	36	48
Broj u riziku				
NDM	837	825	817	811
T1DM	92	90	89	89
T2DM	267	264	260	255



Vreme	12	24	36	48
Broj u riziku				
NDM	844	837	829	818
T1DM	92	91	86	85
T2DM	272	269	266	259



Vreme	12	24	36	48
Broj u riziku				
NDM	832	811	793	779
T1DM	89	83	79	76
T2DM	265	261	254	245

Grafikon 1. Kaplan-Meier analiza za: A) preživljavanje bez infarkta miokarda ($p < 0.001$; $p = 0.897$); B) preživljavanje bez moždanog udara ($p = 0.784$; $p = 0.024$); C) ukupno preživljavanje ($p = 0.010$; $p = 0.040$); D) preživljavanje bez glavnih kasnih ishoda ($p = 0.001$; $p = 0.088$)

4.2. Povezanost gojaznosti sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

4.2.1. Povezanost gojaznosti sa ranim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

Od 1597 KEA, 11 (0,7%) je urađeno kod pothranjenih pacijenata, 550 (34,4%) kod normalno uhranjenih pacijenata, 750 (47,0%) kod predgojaznih, 244 (15,3%) kod gojaznih I stepena, 36 (2,3%) kod gojaznih II stepena i 6 (0,4%) kod gojaznih III stepena. Zbog malih brojeva, iz dalje analize smo isključili pothranjene pacijente, dok su sva tri stepena gojaznosti posmatrani zajedno (Tabela 10).

Tabela 10. Distribucija pacijenata u ispitivanom uzorku u odnosu na kategoriju indeksa telesne mase

ITM kategorija	Broj	Procent (%)
Normalno uhranjeni	550	34,7
Predgojazni	750	47,0
Gojazni	286	18,0

Predgojazni pacijenti su, u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, bili značajno češće muškog pola ($p < 0.001$) – Tabela 11. U ličnoj anamnezi, oni su češće imali aorto-koronarni bajpas ($p < 0,05$), aneurizmatiku bolest aorte ($p \leq 0,10$) i T2DM ($p < 0,01$). Nije bilo statistički značajne razlike između predgojaznih i normalno uhranjenih pacijenata u preoperativnoj terapiji, laboratorijskim vrednostima na prijemu i porodičnom opterećenju kardiovaskularnim bolestima.

Pacijenti sa gojaznošću su, u odnosu na normalno uhranjene pacijente, bili mlađi ($p < 0,05$). Oni su značajno češće imali infarkt miokarda ($p < 0,05$), aorto-koronarni bajpas ($p \leq 0.10$) i oba tipa dijabetesa melitusa, T1DM i T2DM ($p \leq 0,10$ i $p < 0,001$ redom). U poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, pacijenti sa gojaznošću značajno češće su koristili oralne antikoagulate pre endarterektomije ($p < 0,05$). Takođe, oni su češće imali vrednosti triglicerida iznad dozvoljenih na prijemu ($p < 0,01$) – Tabela 11.

Tabela 11. Demografske karakteristike, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima, prema ITM kategorijama *

Indeks telesne mase	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni
Varijable	18,5 – 24,9 N = 550 (34,7%)	25,0 – 29,9 N = 750 (47,3%)	≥ 30 N = 286 (18,0%)
Starost, $X \pm SD$	68,83 $\pm$ 8,21	68,67 $\pm$ 7,38	67,46 $\pm$ 8,01^b
Pol – muški, n (%)	309 (56,2)	495 (66,0)^a	155 (54,2)
Pušenje, n (%)	274 (49,8)	349 (46,5)	128 (44,7)
Lična anamneza, n (%)			
Infarkt miokarda	35 (6,4)	50 (6,7)	30 (10,5)^b
PKI	32 (5,8)	53 (7,1)	17 (5,9)
AKB	33 (6,0)	69 (9,2)^b	26 (9,1)^c
Zastojna srčana slabost	10 (1,8)	12 (1,6)	4 (1,4)
Periferna arterijska bolest	83 (15,1)	122 (16,3)	44 (15,4)
Aneurizmataska bolest aorte	11 (2,0)	29 (3,9)^c	6 (2,1)
Hiperlipidemija	489 (88,9)	672 (89,6)	255 (89,2)
Hipertenzija	514 (93,4)	694 (92,5)	274 (95,8)
T1DM	38 (6,9)	56 (7,5)	31 (10,8)^c
T2DM	98 (17,8)	180 (24,0)^d	90 (31,5)^a
Preoperativna terapija, n (%)			
Aspirin	438 (79,6)	613 (81,7)	239 (83,6)
Klopidogrel	154 (28,0)	211 (28,1)	72 (25,2)
OAK	19 (3,4)	33 (4,4)	20 (7,0)^b
ACEI	393 (71,4)	538 (71,7)	216 (75,5)
β blokatori	251 (45,6)	347 (46,3)	139 (48,6)
Statini	355 (64,5)	485 (64,7)	180 (62,9)
Laboratorijske vrednosti na prijemu			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	273 (49,6)	351 (46,8)	134 (46,8)
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	270 (49,1)	395 (52,7)	170 (59,4)^d
Porodično opterećenje KVB	239 (43,4)	347 (46,3)	138 (48,2)

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnim analizama. P vrednosti: ^a $p < 0,001$; ^b $p < 0,05$; ^c $p \leq 0,10$; ^d $p < 0,01$.

Nisu pronađene statistički značajne razlike ni u jednoj ispitivanoj karakteristici karotidne bolesti (simptomatskom statusu, vrsti karotidnog plaka, stepenu ispilateralne i kontralateralne stenoze), između različitih kategorija indeksa telesne mase. Upoređivane grupe nisu se značajno razlikovale ni u operativnim varijablama (hitnosti intervencije i vremenu klemovanja). Ipak, u terapiji na otpustu

postojale su određene razlike. Naime, u odnosu na normalno uhranjene pacijente, predgojazni pacijenti su značajno češće dobijali ACEI ($p<0,05$), dok su pacijentima sa gojaznošću značajno češće propisivani oralni antikoagulanti na otpustu iz bolnice ($p\leq 0,10$) – Tabela 12.

Tabela 12. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu prema ITM kategorijama *

Indeks telesne mase	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni
Varijable	18,5 – 24,9 N=550 (34,7%)	25,0 – 29,9 N=750 (47,3%)	≥ 30 N=286 (18,0%)
<i>Karakteristike karotidne bolesti</i>			
<i>Simptomatski status</i>	183 (33,3)	278 (37,1)	98 (34,3)
<i>Komplikovani plak</i>	79 (14,4)	126 (16,8)	37 (12,9)
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i>			
50-69%	82 (14,9)	112 (14,9)	48 (16,8)
70-89%	304 (55,3)	424 (56,5)	140 (48,9)
90-99%	162 (29,4)	212 (28,3)	95 (33,2)
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i>			
50-69%	95 (17,3)	122 (16,3)	38 (13,3)
70-89%	57 (10,4)	73 (9,7)	26 (9,1)
90-99%	30 (5,4)	29 (3,9)	8 (2,8)
100%	38 (6,9)	61 (8,1)	34 (11,9)
<i>Operativne varijable, n (%)</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	7 (1,3)	7 (0,9)	2 (0,7)
<i>Vreme klemovanja:</i>			
<10 min	96 (17,4)	140 (18,7)	63 (22,0)
10-15 min	345 (62,7)	475 (63,3)	175 (61,2)
>15 min	102 (18,5)	127 (16,9)	48 (16,8)
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i>			
<i>Aspirin</i>	535 (97,3)	722 (96,3)	279 (97,5)
<i>Klopidogrel</i>	385 (70,0)	528 (70,4)	190 (66,4)
<i>OAK</i>	19 (3,4)	31 (4,1)	18 (6,3)^b
<i>ACEI</i>	412 (74,9)	606 (80,8)^a	221 (77,3)
<i>β blokatori</i>	290 (52,7)	417 (55,6)	165 (57,7)
<i>Statini</i>	534 (97,1)	719 (95,9)	276 (96,5)

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulanti

*Prema univarijantnim analizama. P vrednosti: ^a $p<0,05$; ^b $p\leq 0,10$;

Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije, u odnosu na ITM, prikazani su u Tabeli 13. Prema univarijantnim analizama nije bilo statistički značajnih razlika u ranim komplikacijama između različitih kategorija indeksa telesne mase. Jedini izuzetak bila su perioperativna krvarenja. Naime, predgojazni pacijenti su, u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, značajno ređe imali

perioperativna krvarenja ($p<0,05$) – Tabela 13. Perioperativna krvarenja su dijagnostikovana na osnovu povećane drenaže i pojave hematoma.

Table 13. Rani nepovoljni ishodi, prema ITM kategorijama *

Indeks telesne mase	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni
Varijable	18,5 – 24,9 N=550 (34,7%)	25,0 – 29,9 N= 750 (47,3%)	≥ 30 N=286 (18,0%)
Infarkt miokarda	0 (0,0)	3 (0,4)	0 (0,0)
TIA / moždani udar	14 (2,5)	23 (3,1)	8 (2,8)
Smrt	2 (0,4)	3 (0,4)	2 (0,7)
Perioperativna krvarenja	17 (3,1)	10 (1,3)^a	4 (1,4)
Respiratorne	1 (0,2)	4 (0,5)	2 (0,7)
Urološke	1 (0,2)	3 (0,4)	1 (0,3)
Kardiološke	3 (0,5)	4 (0,5)	4 (1,4)
Lezije kranijalnih nerava	4 (0,7)	7 (0,9)	3 (1,0)
Reoperacije	23 (4,2)	21 (2,8)	9 (3,1)

TIA – tranzitorni ishemijski atak

*Prema univarijantnim analizama. P vrednosti: ^a $p<0,05$.

4.2.2. Povezanost gojaznosti sa kasnim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

Od 1223 endarterektomije, za koje su podaci o glavnim kasnim nepovoljnim ishodima prikupljeni, 413 (33,8%) je urađeno kod normalno uhranjenih pacijenata, 583 (47,7%) kod predgojaznih, dok je 220 (18,0%) endarterektomija izvršeno kod pacijenata sa gojaznošću. Iz dalje analize isključene su endarterektomije kod pothranjenih pacijenata zbog malog broja (svega 7 – 0,5%).

U odnosu na normalno uhranjene pacijente, predgojazni pacijenti su značajno češće bili muškog pola ($p<0,01$). U ličnoj anamnezi, oni su značajno češće imali aorto-koronarni bajpas ($p\leq 0,10$), aneurizmatiku bolest aorte ($p\leq 0,10$) i T2DM ($p<0,05$) – Tabela 14.

Pacijenti sa gojaznošću su, za razliku od normalno uhranjenih, bili značajno mlađi ($p<0,05$) i značajno češće su imali pozitivnu porodičnu anamnezu na kardiovaskularne bolesti ($p\leq 0,10$). U ličnoj anamnezi oni su značajno češće imali infarkt miokarda ($p<0,01$) i T2DM ($p<0,001$). Pre operacije pacijenti sa gojaznošću su češće koristili oralne antikoagulate ($p<0,05$), i vrednosti triglicerida na prijemu bile su značajno češće povišene među njima ($p<0,05$), nego među normalno uhranjenim pacijentima – Tabela 14.

Tabela 14. Demografske karakteristike, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima, prema ITM kategorijama, u populaciji dostupnoj za praćenje*

Indeks telesne mase	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni
Varijable	18,5 – 24,9 N = 413 (33,8%)	25,0 – 29,9 N = 583 (47,7%)	≥ 30 N = 220 (18,0%)
Starost, $X \pm SD$	68,41 $\pm$ 8,17	68,10 $\pm$ 7,29	66,87 $\pm$ 7,87^c
Pol – muški, n (%)	229 (55,4)	379 (65,0)^b	117 (53,2)
Pušenje, n (%)	205 (49,6)	267 (45,8)	98 (44,5)
Lična anamneza, n (%)			
Infarkt miokarda	21 (5,1)	40 (6,9)	26 (11,8)^b
PKI	26 (6,3)	39 (6,7)	12 (5,5)
AKB	26 (6,3)	54 (9,3)^d	20 (9,1)
Zastojna srčana slabost	8 (1,9)	10 (1,7)	3 (1,4)
Periferna arterijska bolest	56 (13,6)	97 (16,6)	37 (16,8)
Aneurizmataska bolest aorte	9 (2,2)	25 (4,3)^d	6 (2,7)
Hiperlipidemija	372 (90,1)	524 (89,9)	196 (89,1)
Hipertenzija	386 (93,5)	543 (93,1)	209 (95,0)
T1DM	29 (7,0)	43 (7,4)	21 (9,5)
T2DM	73 (17,7)	137 (23,5)^c	68 (30,9)^a
Preoperativna terapija, n (%)			
Aspirin	334 (80,9)	483 (82,8)	182 (82,7)
Klopidogrel	117 (28,3)	157 (26,9)	60 (27,3)
OAK	14 (3,4)	26 (4,5)	17 (7,7)^c
ACEI	296 (71,7)	425 (72,9)	166 (75,5)
β blokatori	184 (44,6)	284 (48,7)	108 (49,1)
Statini	269 (65,1)	378 (64,8)	137 (62,3)
Laboratorijske vrednosti na prijemu			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	206 (49,9)	275 (47,2)	98 (44,5)
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	202 (48,9)	309 (53,0)	133 (60,5)^c
Porodično opterećenje KVB	182 (44,1)	270 (46,3)	113 (51,4)^d

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnim analizama. ^a $p < 0,001$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,05$; ^d $p \leq 0,10$.

Između upoređivanih ITM kategorija nije bilo nikakvih razlika u karakteristikama karotidne bolesti (prisustvu simptoma karotidne bolesti pre operacije, vrsti karotidnog plaka, stepenu ipsilateralne i kontralateralne karotidne stenoze), ni u tipu karotidne endarterektomije (hitna / elektivna procedura) –

Tabela 15. Međutim, u grupi pacijenata sa ITM ≥ 30 kg/m² vreme klemovanja je bilo kraće ($p \leq 0,10$), u odnosu na one čiji je ITM bio u normalnom opsegu (18,5 – 24,9 kg/m²). U terapiji na otpustu iz bolnice, predgojazni pacijenti su, u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, značajno češće dobijali ACEI ($p < 0,01$), dok su pacijentima sa gojaznošću značajno češće propisivani oralni antikoagulanti ($p < 0,05$), u odnosu na grupu pacijenata sa normalnim ITM (Tabela 15).

Tabela 15. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu prema ITM kategorijama, u populaciji dostupnoj za praćenje*

Indeks telesne mase	Normalno uhranjeni	Predgojazni	Gojazni
Varijable	18,5 – 24,9 N = 413 (33,8%)	25,0 – 29,9 N = 583 (47,7%)	≥ 30 N = 220 (18,0%)
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i>			
<i>Simptomatski status</i>	135 (32,7)	212 (36,4)	79 (35,9)
<i>Komplikovani plak</i>	63 (15,2)	95 (16,3)	29 (13,2)
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i>			
50-69%	60 (14,5)	85 (14,6)	40 (18,2)
70-89%	235 (56,9)	329 (56,4)	103 (45,8)
90-99%	117 (28,3)	168 (28,8)	74 (33,6)
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i>			
50-69%	76 (18,4)	97 (16,6)	33 (15,0)
70-89%	41 (9,9)	57 (9,8)	17 (7,7)
90-99%	23 (5,6)	22 (3,8)	5 (2,3)
100%	28 (6,8)	48 (8,2)	26 (11,8)
<i>Operativne varijable, n (%)</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	6 (1,5)	6 (1,0)	2 (1,0)
<i>Vreme klemovanja</i>			
<10 min	71 (17,4)	114 (19,8)	50 (22,7)
10-15 min	258 (63,4)	367 (63,7)	135 (61,4)
>15 min	78 (19,2)	95 (16,5)	35 (15,9)^c
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i>			
<i>Aspirin</i>	404 (97,8)	563 (96,6)	216 (98,2)
<i>Klopidogrel</i>	288 (69,7)	407 (69,8)	150 (68,2)
<i>OAK</i>	12 (2,9)	24 (4,1)	14 (6,4)^b
<i>ACEI</i>	306 (74,1)	477 (81,8)^a	172 (78,2)
<i>β blokatori</i>	219 (53,0)	324 (55,6)	129 (58,6)
<i>Statini</i>	400 (96,8)	563 (96,6)	217 (98,6)

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK - oralni antikoagulanti

*Prema univarijantnim analizama: ^a $p < 0,01$; ^b $p < 0,05$; ^c $p \leq 0,10$.

U Tabeli 16 data je učestalost kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije kod normalno uhranjenih, predgojaznih i pacijenata sa gojaznošću. Prema univarijantnoj analizi nije bilo statistički značajnih razlika između upoređivanih ITM kategorija u učestalosti kasnih komplikacija, kao što su infarkt miokarda, moždani udar, smrt i restenoza (Tabela 16).

Tabela 16. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije, prema ITM kategorijama *

Indeks telesne mase	Normalno uhranjeni 18,5 – 24,9 N = 413 (33,8%)	Predgojazni 25,0 – 29,9 N = 583 (47,7%)	Gojazni ≥ 30 N=220 (18,0%)
Kasni nepovoljni ishodi – n (%):			
<i>Infarkt miokarda</i>	16 (3,9)	27 (4,6)	11 (5,0)
<i>Moždani udar</i>	23 (5,6)	32 (5,5)	13 (5,9)
<i>Smrt</i>	18 (4,4)	30 (5,1)	12 (5,5)
<i>Restenoza**</i>	42 (10,6)	55 (9,9)	24 (11,5)

*Prema univarijantnoj analizi;

**Podaci o restenozi bili su dostupni za 395 KEA kod normalno uhranjenih pacijenata, 553 KEA kod predgojaznih, i 208 KEA kod pacijenata sa gojaznošću.

Dodatno, svi pacijenti koji su bili dostupni za praćenje, su podeljeni u dve grupe, u zavisnosti od prisustva kasnih nepovoljnih ishoda tokom perioda praćenja. Prema rezultatima Cox-ove regresione analize (Tabela 17), pacijenti sa i pacijenti bez glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, moždani udar i smrt), kako posmatranih ukupno, tako i pojedinačno, nisu se međusobno razlikovali u odnosu na kategoriju indeksa telesne mase. Na osnovu rezultata logističke regresione analize (Tabela 17), predgojaznost i gojaznost takođe nisu identifikovani kao prediktori restenoze.

Tabela 17. Povezanost predgojaznosti i gojaznosti sa glavnim kasnim nepovoljnim ishodima (infarkt miokarda, moždani udar i smrt), kao i pojavom restenoze posle karotidne endarterektomije

ITM kategorije	Glavni kasni nepovoljni ishodi (IM, MU i smrt)		
	NE (n=1094) (90,0%)	DA (n=122) (10,0%)	P vrednost*
Normalan ITM - referentna grupa	374 (34,2)	39 (32,0)	
Predgojazni	524 (47,9)	59 (48,4)	0,710
Gojazni	196 (17,9)	24 (19,7)	0,548
ITM kategorije	Infarkt miokarda		
	NE (n=1162) (95,6%)	DA (n=54) (4,4%)	P vrednost*
Normalan ITM - referentna grupa	397 (34,2)	16 (29,6)	
Predgojazni	556 (47,8)	27 (50,0)	0,556
Gojazni	209 (18,0)	11 (20,4)	0,505
ITM kategorije	Moždani udar		
	NE (n=1148) (94,4%)	DA (n=68) (5,6%)	P vrednost*
Normalan ITM - referentna grupa	390 (34,0)	23 (33,8)	
Predgojazni	551 (48,0)	32 (47,1)	0,856
Gojazni	207 (18,0)	13 (19,1)	0,959
ITM kategorije	Smrt		
	NE (n=1195) (92,2%)	DA (n=101) (7,8%)	P vrednost*
Normalan ITM - referentna grupa	409 (34,2)	36 (35,6)	
Predgojazni	572 (47,9)	46 (45,5)	0,563
Gojazni	214 (17,9)	19 (18,8)	0,529
ITM kategorije	Restenoza		
	NE (n=1035) (89,5%)	DA (n=121) (10,5%)	P vrednost**
Normalan ITM - referentna grupa	353 (34,1)	42 (34,7)	
Predgojazni	498 (48,1)	55 (45,5)	0,810
Gojazni	184 (17,8)	24 (19,8)	0,830

IM – infarkt miokarda; ITM – indeks telesne mase; MU – moždani udar

*Prema univarijantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi

** Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

4.3. Udruženi efekat dijabetesa melitusa i povećanog ITM na pojavu nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije

Broj karotidnih endarterektomija kod pacijenata sa i bez DM, prema njihovim ITM kategorijama, prikazan je u Tabeli 18. Iz dalje analize isključene su operacije kod pothranjenih pacijenata, zbog veoma malog broja.

Tabela 18. Karotidne endarterektomije kod pacijenata bez i sa DM, uključene u analizu ranih i kasnih nepovoljnih ishoda, prema ITM kategorijama

ITM kategorije	1597 KEA* N (%)	1223 KEA** N (%)
Endarterektomije kod pacijenata bez DM:	1103 (100,0)	851 (100,0)
<i>Pothranjeni</i>	10 (0,9)	6 (0,7)
<i>Normalno uhranjeni</i>	414 (37,5)	311(36,5)
<i>Predgojazni</i>	514 (46,6)	403 (47,4)
<i>Gojazni</i>	165 (15,0)	131 (15,4)
Endarterektomije kod pacijenata sa DM:	494 (100,0)	372 (100,0)
<i>Pothranjeni</i>	1 (0,2)	1 (0,3)
<i>Normalno uhranjeni</i>	136 (27,5)	102 (27,4)
<i>Predgojazni</i>	236 (47,8)	180 (48,4)
<i>Gojazni</i>	121 (24,5)	89 (23,9)

DM – dijabetes melitus; ITM – indeks telesne mase; KEA – karotidna endarterektomija

* Za rane nepovoljne ishode karotidne endarterektomije;

** Za kasne nepovoljne ishode karotidne endarterektomije.

U tabelama sa rezultatima univarijantnih analiza prikazane su samo varijable koje su bile statistički značajno različite između upoređivanih grupa.

4.3.1. Nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata bez dijabetesa melitusa u odnosu na njihove ITM kategorije

4.3.1.1. Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata bez dijabetesa melitusa u odnosu na njihove ITM kategorije

U narednoj tabeli (Tabela 19) prikazani su rezultati univarijantnih analiza za rane nepovoljne ishode karotidne endarterektomije urađene kod pacijenata bez DM, prema njihovim ITM kategorijama. Prema datim podacima, među pacijentima bez DM, oni sa gojaznošću su, u odnosu na predgojazne pacijente, češće bili mlađeg uzrasta ($p \leq 0,10$) i ženskog pola ($p < 0,01$), i u ličnoj anamnezi su značajno češće imali hipertenziju ($p \leq 0,10$). U poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, pacijenti sa gojaznošću su češće bili mlađe dobi ($p < 0,05$) i češće su koristili aspirin preoperativno ($p \leq 0,10$) i OAK u terapiji na otpustu ($p \leq 0,10$). U odnosu na predgojazne i normalno uhranjene pacijente zajedno, gojazni pacijenti bez DM su bili značajno mlađi ($p < 0,05$) i značajno češće ženskog pola ($p < 0,05$), redje su imali komplikovan plak ($p \leq 0,10$) i češće su koristili antikoagulantnu terapiju na otpustu ($p \leq 0,10$). Kardiološke komplikacije posle KEA su bile češće kod gojaznih pacijenata bez DM u odnosu na sve upoređivane kategorije (^b $p < 0,05$; ^a $p \leq 0,10$; ^c $p < 0,01$, redom).

Predgojazni pacijenti su se, u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, značajno razlikovali po polu ($p < 0,01$), učestalosti aneurizmatске bolesti aorte u ličnoj anamnezi ($p \leq 0,10$), i upotrebi ACEI pre operacije ($p \leq 0,10$) i na otpustu ($p < 0,05$), kao i u učestalosti kardioloških komplikacija ($p < 0,05$).

Tabela 19. Rani nepovoljni ishodi KEA kod pacijenata bez DM a sa različitim ITM

Varijable	Pacijenti bez DM			
	Gojazni	Predgojazni	Normalno uhranjeni	Predgojazni i normalno uhranjeni
	N=165	N=514	N=414	N=928
Starost, $X \pm SD$	67,39 $\pm$ 8,18	68,7 $\pm$ 7,52 ^a	69,08 $\pm$ 8,05 ^b	68,9 $\pm$ 7,75 ^b
Pol – muški, n (%)	86 (52,1)	338 (65,8) ^{c, f}	235 (56,8)	573 (61,7) ^b
Hipertenzija	157 (95,2)	468 (91,1) ^a	386 (93,2)	854 (92,0)
Aneurizmatска bolest aorte	4 (2,4)	22 (4,3) ^d	9 (2,2)	31 (3,3)
Aspirin pre operacije	143 (86,7)	424 (82,5)	334 (80,7) ^a	758 (81,7)
ACEI pre operacije	125 (75,8)	362 (70,4) ^d	289 (69,8)	651 (70,2)
Komplikovan plak	18 (10,9)	83 (16,1)	67 (16,2)	150 (16,2) ^a
OAK u terapiji na otpustu	11 (6,7)	21 (4,1)	14 (3,4) ^a	35 (3,8) ^a
ACEI u terapiji na otpustu	129 (78,2)	412 (80,3) ^e	307 (74,3)	719 (77,5)
Kardiološke komplikacije	4 (2,4)	1 (0,2) ^{b, e}	2 (0,5) ^a	3 (0,3) ^c

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; DM – dijabetes melitus; OAK – oralni antikoagulant; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

P vrednosti, prema univarijantnim analizama:

- za razlike između gojaznih i predgojaznih i gojaznih i onih sa normalnim ITM pojedinačno i zajedno:

^a $p \leq 0,10$; ^b $p < 0,05$; ^c $p < 0,01$;

- za razlike između predgojaznih i onih sa normalnim ITM: ^d $p \leq 0,10$; ^e $p < 0,05$; ^f $p < 0,01$

4.3.1.2. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata bez dijabetesa melitusa u odnosu na njihove ITM kategorije

Prema rezultatima univarijantnih analiza (Tabela 20), među pacijentima bez DM koji su bili dostupni za praćenje, oni koji su bili gojazni, u odnosu na predgojazne pacijente, češće su bili mlađe dobi ($p<0,05$), ženskog pola ($p<0,01$) i kod njih je bilo češće porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima ($p\leq 0,10$). U poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima, pacijenti sa gojaznošću su značajno češće bili mlađi ($p<0,01$), sa većom učestalošću infarkta miokarda u ličnoj anamnezi ($p\leq 0,10$), češće su imali OAK u preoperativnoj terapiji ($p\leq 0,10$) i pozitivnu porodičnu anamnezu na kardiovaskularne bolesti ($p<0,05$). Uz to ređe su imali komplikovan plak ($p\leq 0,10$), kod njih je vreme klemovanja bilo kraće ($p\leq 0,10$), češće su im propisivani OAK prilikom otpusta iz bolnice ($p<0,05$) i češće su imali infarkt miokarda tokom perioda praćenja ($p\leq 0,10$). Prilikom poređenja sa predgojaznim i normalno uhranjenim pacijentima zajedno, značajne razlike postojale su u uzrastu ($p<0,01$), polu ($p\leq 0,10$), vremenu klemovanja ($p\leq 0,10$) i OAK u terapiji na otpustu ($p\leq 0,10$).

Predgojazni pacijenti su, u odnosu na normalno uhranjene, značajno češće bili muškarci ($p<0,05$) i značajno češće su dobijali ACEI u terapiji na otpustu ($p<0,05$).

Tabela 20. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata bez DM a sa različitim kategorijama ITM

Varijable	Pacijenti bez DM			
	Gojazni N=131	Predgojazni N=403	Normalno uhranjeni N=311	Predgojazni i normalno uhranjeni N=714
Starost, $X \pm SD$	66,27 $\pm$ 7,77	68,12 $\pm$ 7,43^b	68,60 $\pm$ 7,81^c	68,33 $\pm$ 7,60^c
Pol – muški, n (%)	67 (51,1)	259 (64,3)^{c, e}	171 (55,0)	430 (60,2)^a
Prethodni infarkt miokarda	12 (9,2)	22 (5,5)	15 (4,8)^a	37 (5,2)
OAK pre operacije	9 (6,9) ^c	21 (5,2)	10 (3,2)^a	31 (4,3)
Porodično opterećenje KVB	70 (53,4)	180 (44,7)^a	134 (43,1)^b	314 (44,0)
Komplikovan plak	14 (10,7)	61 (15,1)	53 (17,0)^a	114 (16,0)
Vreme klemovanja:				
<10 min	34 (26,0)	81 (20,3)	57 (18,4)	138 (19,3)
10 – 15 min	79 (60,3)	254 (63,7)	196 (63,4)	450 (63,0)
>15 min	18 (13,7)	64 (16,0)	56 (18,1)^a	120 (16,8)^a
OAK u terapiji na otpustu	9 (6,9)	17 (4,2)	8 (2,6)^b	25 (3,5)^a
ACEI u terapiji na otpustu	102 (77,9)	328 (81,4)^e	229 (73,6)	557 (78,0)
Kasni infarkt miokarda	7 (5,3)	17 (4,2)	7 (2,3)^a	24 (3,4)

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; DM – dijabetes melitus; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

P vrednosti, prema univarijantnim analizama:

- za razlike između gojaznih i predgojaznih i gojaznih i onih sa normalnim ITM pojedinačno i zajedno:

^a $p\leq 0,10$; ^b $p<0,05$; ^c $p<0,01$;

- za razlike između predgojaznih i onih sa normalnim ITM: ^d $p\leq 0,10$; ^e $p<0,05$; ^f $p<0,01$.

4.3.2. Nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na njihove ITM kategorije

4.3.2.1. Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na njihove ITM kategorije

Među obolelima od DM, pacijenti sa gojaznošću su, u odnosu na predgojazne pacijente, ređe bili muškog pola ($p \leq 0,10$), u preoperativnoj terapiji češće su koristili oralne antikoagulanate ($p < 0,05$), ali ređe statine ($p \leq 0,10$), i imali su značajno češće povišene vrednosti triglicerida na prijemu u bolnicu ($p < 0,05$) – Tabela 21. U odnosu na normalno uhranjene, pacijenti sa gojaznošću češće su imali povišene vrednosti triglicerida ($p < 0,01$) i komplikovan plak ($p \leq 0,10$). U poređenju sa predgojaznim i normalno uhranjenim pacijentima zajedno, gojazni pacijenti češće su koristili oralne antikoagulanate ($p < 0,05$), a ređe statine ($p \leq 0,10$) pre operacije, dok su vrednosti triglicerida na prijemu kod njih bile značajno češće povišene ($p < 0,01$). Predgojazni i normalno uhranjeni pacijenti međusobno su se razlikovali po polu ($p < 0,05$) i učestalosti komplikovanog plaka ($p < 0,05$).

Prema rezultatima univarijantnih analiza, oboleli od DM sa različitim kategorijama indeksa telesne mase međusobno se nisu razlikovali u učestalosti ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije.

Tabela 21. Rani nepovoljni ishodi KEA kod pacijenata sa DM a sa različitim kategorijama ITM

Varijable	Pacijenti sa DM			
	Gojazni	Predgojazni	Normalno uhranjeni	Predgojazni i normalno uhranjeni
	N=121	N=236	N=136	N=372
<i>Pol – muški</i>	69 (57,0)	157 (66,5)^{a, e}	74 (54,4)	231 (62,1)
<i>OAK pre operacije</i>	10 (8,3)	7 (3,0)^b	5 (3,7)	12 (3,2)^b
<i>Statini pre operacije</i>	72 (59,5)	162 (68,6)^a	90 (66,2)	252 (67,7)^a
<i>Trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L</i>	85 (70,2)	133 (56,4)^b	72 (52,9)^c	205 (55,1)^c
<i>Komplikovan plak</i>	19 (15,7)	43 (18,2)^c	12 (8,8)^a	55 (14,8)

DM – dijabetes melitus; OAK – oralni antikoagulanati

P vrednosti, prema univarijantnim analizama:

- za razlike između gojaznih i predgojaznih i gojaznih i onih sa normalnim ITM pojedinačno i zajedno:

^a $p \leq 0,10$; ^b $p < 0,05$; ^c $p < 0,01$;

- za razlike između predgojaznih i onih sa normalnim ITM: ^d $p \leq 0,10$; ^e $p < 0,05$; ^f $p < 0,01$.

4.3.2.2. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na njihove ITM kategorije

Među obolelima od DM koji su bili dostupni za praćenje (Tabela 22), oni sa gojaznošću su, u poređenju sa predgojaznim pacijentima, bili značajno češće ženskog pola ($p<0,01$), češće su koristili oralne antikoagulanate pre operacije ($p<0,05$) i češće su imali povišene vrednosti triglicerida na prijemu ($p<0,01$). U odnosu na normalno uhranjene, gojazni pacijenti su češće imali infarkt miokarda u ličnoj anamnezi ($p<0,05$), dok su im vrednosti triglicerida na prijemu češće bile iznad dozvoljenih ($p<0,01$). Prilikom poređenja sa normalno uhranjenim i predgojaznim pacijentima zajedno, značajne razlike postojale su u prethodnom infarktu miokarda ($p<0,01$), upotrebi oralnih antikoagulanata pre operacije ($p<0,05$) i vrednostima triglicerida na prijemu ($p<0,05$). Predgojazni i normalno uhranjeni pacijenti međusobno su se razlikovali po polu ($p<0,05$) i učestalosti komplikovanog plaka ($p<0,05$).

Prema univarijantnim analizama, različite kategorije indeksa telesne mase kod pacijenata sa DM nisu se razlikovale ni u jednom kasnom nepovoljnom ishodu karotidne endarterektomije (infarktu miokarda, moždanom udaru, smrtnom ishodu ili restenozi).

Tabela 22. Kasni nepovoljni ishodi KEA kod pacijenata sa DM a različitim kategorijama ITM

Varijable	Pacijenti sa DM			
	Gojazni	Predgojazni	Normalno uhranjeni	Predgojazni i normalno uhranjeni
	N=89	N=180	N=102	N=282
Pol – muški, n (%)	50 (56,2)	120 (66,7)^{b, e}	58 (56,90)	178 (63,1)
Prethodni infarkt miokarda	14 (15,7)	18 (10,0)	6 (5,9)^a	24 (8,5)^b
OAK pre operacije	8 (9,0)	5 (2,8)^a	4 (3,9)	9 (3,2)^a
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	63 (70,8)	105 (58,3)^b	58 (56,9)^b	163 (57,8)^a
Komplikovan plak	15 (16,9)	34 (18,9)^e	10 (9,8)	44 (15,6)

DM – dijabetes melitus; OAK – oralni antikoagulant

P vrednosti, prema univarijantnim analizama:

- za razlike između gojaznih i predgojaznih i gojaznih i onih sa normalnim ITM pojedinačno i zajedno:

^a $p\leq 0,10$; ^b $p<0,05$; ^c $p<0,01$;

- za razlike između predgojaznih i onih sa normalnim ITM: ^d $p\leq 0,10$; ^e $p<0,05$; ^f $p<0,01$.

4.3.3. Nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata sa dijabetesom melitusom i gojaznošću u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

4.3.3.1. Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata sa dijabetesom melitusom i gojaznošću u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

Oboleli od DM sa gojaznošću, u odnosu na pacijente bez DM koji su takođe bili gojazni, ređe su koristili klopidogetrel preoperativno ($p<0,05$), dok su češće imali povišene vrednosti triglicerida na prijemu ($p<0,01$) i TIA/moždani udar u ranom perioperativnom periodu ($p\leq 0,10$) – Tabela 23.

U poređenju sa predgojaznim pacijentima bez DM, ređe su bili muškog pola ($p\leq 0,10$), u ličnoj anamnezi su češće imali infarkt miokarda ($p<0,01$) i hipertenziju ($p<0,05$), dok su u preoperativnoj terapiji klopidogetrel koristili ređe ($p<0,05$), a β blokatore češće ($p\leq 0,10$). Njihove vrednosti triglicerida na prijemu značajno češće su bile iznad dozvoljenih ($p<0,001$) i tokom 30 dana od operacije češće su umirali ($p\leq 0,10$) i imali respiratorne komplikacije ($p\leq 0,10$).

Prilikom poređenja sa normalno uhranjenim pacijentima bez DM, značajne razlike postojale su u uzrastu ($p\leq 0,10$), prethodnom infarktu miokarda ($p<0,05$), prethodnom aorto-koronarnom bajpasu ($p<0,05$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p<0,001$) i upotrebi klopidogetrela ($p<0,05$), OAK ($p<0,05$) i β blokatora pre operacije, kao i β blokatora po otpustu ($p<0,05$).

Prilikom poređenja sa predgojaznim i normalno uhranjenim pacijentima bez DM zajedno, razlike su nađene u uzrastu ($p\leq 0,10$), prethodnom infarktu miokarda ($p<0,01$), prethodnom AKB ($p\leq 0,10$), hipertenziji ($p\leq 0,10$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p<0,001$), upotrebi klopidogetrela ($p<0,05$), OAK ($p\leq 0,10$) i β blokatora pre operacije ($p\leq 0,10$), kao i β blokatora posle ($p<0,001$). Takođe, značajne razlike između ove dve grupe postojale su u učestalosti ranog smrtnog ishoda ($p<0,05$) i respiratornim komplikacijama ($p<0,05$).

U odnosu na sve pacijente bez DM, gojazni pacijenti sa DM su imali značajno češće infarkt miokarda ($p<0,01$), aorto-koronarni bajpas ($p\leq 0,10$), zastojnu srčanu slabost ($p\leq 0,10$) i hipertenziju ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, dok su preoperativno značajno ređe koristili klopidogetrel ($p<0,05$), a oralne antikoagulate ($p\leq 0,10$) i β blokatore ($p\leq 0,10$) češće. Njihove vrednosti triglicerida na prijemu bile su značajno češće povišene ($p<0,001$) i u ranom perioperativnom periodu češće su imali TIA/moždani udar ($p\leq 0,10$), češće su umirali ($p<0,05$) i imali respiratorne komplikacije ($p<0,05$).

Tabela 23. Rani nepovoljni ishodi KEA kod pacijenata sa DM i gojaznošću u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM

Varijable	Gojazni pacijenti sa DM N=121	Pacijenti bez DM				
		Gojazni N=165	Predgojazni N=514	Normalno uhranjeni N=414	Predgojazni i normalno uhranjeni N=928	Svi pacijenti bez DM N=1093
Starost, $X \pm SD$	67,55±7,80	67,39±8,18	68,7±7,52	69,08±8,05^a	68,87±7,76^a	68,65±7,84
Pol – muški, n (%)	69 (57,0)	86 (52,1)	338 (65,8)^a	235 (56,8)	573 (61,7)	659 (60,3)
Prethodni infarkt miokarda	16 (13,2)	14 (8,5)	29 (5,6)^c	25 (6,0)^b	54 (5,8)^c	68 (6,2)^c
Prethodni AKB	14 (11,6)	12 (7,3)	41 (8,0)	21 (5,1)^b	62 (6,7)^a	74 (6,8)^a
Zastojna srčana slabost	4 (3,3)	0 (0,0)	6 (1,2)	7 (1,7)	13 (1,4)	13 (1,2)^a
Hipertenzija	117 (96,7)	157 (95,2)	468 (91,1)^b	386 (93,2)	854 (92,0)^a	1011 (92,5)^a
Klopidogrel pre operacije	22 (18,2)	50 (30,3)^b	152 (29,6)^b	120 (29,0)^b	272 (29,3)^b	322 (29,5)^b
OAK pre operacije	10 (8,3)	10 (6,1)	26 (5,1)	14 (3,4)^b	40 (4,3)^a	50 (4,6)^a
β blokatori pre operacije	63 (52,1)	76 (46,1)	221 (43,0)^a	177 (42,8)^a	398 (42,9)^a	474 (43,4)^a
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	85 (70,2)	85 (51,5)^c	262 (51,0)^d	198 (47,8)^d	460 (59,6)^d	545 (49,9)^d
β blokatori na otpustu	72 (60,5)	93 (56,4)	277 (54,0)	206 (49,9)^b	483 (52,2)^a	576 (52,8)
Rani TIA / moždani udar	6 (5,0)	2 (1,2)^a	14 (2,7)	9 (2,2)	23 (2,5)	25 (2,3)^a
Rani smrtni ishod	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,2)^a	1 (0,2)	2 (0,2)^b	2 (0,2)^b
Respiratorne komplikacije	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,2)^a	1 (0,2)	2 (0,2)^b	2 (0,2)^b

AKB – aorto-koronarni bajpas; DM – dijabetes melitus; TIA – tranzitorni ishemijski atak; OAK – oralni antikoagulant; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnim analizama: ^a $p \leq 0,10$; ^b $p < 0,05$; ^c $p < 0,01$; ^d $p < 0,001$.

4.3.3.2. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod pacijenata sa dijabetesom melitusom i gojaznošću u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

Pacijenti sa gojaznošću i DM, u odnosu na gojazne pacijente bez DM, imali su značajno češće aorto-koronarni bajpas u ličnoj anamnezi ($p \leq 0,10$) i ređe su koristili klopidogrel u preoperativnoj terapiji ($p \leq 0,10$), dok su im vrednosti triglicerida na prijemu bile značajno češće iznad dozvoljenih ($p < 0,05$) – Tabela 24.

U poređenju sa predgojaznim pacijentima bez DM, gojazni pacijenti sa DM imali su značajno češće infarkt miokarda ($p<0,001$) i aorto-koronarni bajpas ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, kao i povišene vrednosti triglicerida na prijemu ($p<0,001$). Takođe, kod njih je restenoza bila značajno češća tokom perioda praćenja.

U odnosu na normalno uhranjene pacijente bez DM, oni sa DM i gojaznošću imali su značajno češće infarkt miokarda ($p<0,001$), aorto-koronarni bajpas ($p<0,01$) i perifernu arterijsku bolest ($p\leq 0,10$) u svojoj anamnezi. U preoperativnoj terapiji ređe su koristili klopogrel ($\leq 0,10$), ali češće oralne antikoagulate ($p<0,05$) i β blokatore ($\leq 0,10$). Češće su im bile povišene vrednosti triglicerida ($p<0,001$) i češće su dobijali β blokatore na otpustu ($p<0,05$).

Prilikom poređenja sa predgojaznim i normalno uhranjenim pacijentima bez DM zajedno, značajne razlike postojale su u infarktu miokarda ($p<0,001$), aorto-koronarnom bajpasu ($p<0,05$) i perifernoj arterijskoj bolesti ($p\leq 0,10$), zatim u klopogrelu ($p\leq 0,10$), OAK ($p\leq 0,10$) i β blokatorima iz preoperativne terapije ($p\leq 0,10$), kao i u vrednostima triglicerida na prijemu ($p<0,001$) i β blokatorima na otpustu ($p\leq 0,10$).

Gojazni pacijenti sa DM su se, u odnosu na sve pacijente bez DM, značajno razlikovali u infarktu miokarda ($p<0,01$), aorto-koronarnom bajpasu ($p<0,05$) i perifernoj arterijskoj bolesti ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi. Značajne razlike između ove dve grupe postojale su i u upotrebi klopogrela ($p\leq 0,10$) i OAK ($p\leq 0,10$) pre operacije, kao i u vrednostima triglicerida ($p<0,001$) i upotrebi β blokatora posle operacije ($p\leq 0,10$). Takođe, kod gojaznih pacijenata sa DM, moždani udar tokom perioda praćenja bio je značajno češći ($p\leq 0,10$).

Tabela 24. Kasni nepovoljni ishodi KEA kod pacijenata sa DM i gojaznošću u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM

Variable	Gojazni pacijenti sa DM		Pacijenti bez DM			
	N=89	N=131	Predgojazni N=403	Normalno uhranjeni N=311	Predgojazni i normalno uhranjeni N=714	Svi pacijenti bez DM N=845
Prethodni infarkt miokarda	14 (15,7)	12 (9,2)	22 (5,5) ^d	15 (4,8) ^d	37 (5,2) ^d	49 (5,8) ^c
Prethodni AKB	12 (13,5)	8 (6,1) ^a	31 (7,7) ^a	16 (5,1) ^c	47 (6,6) ^b	55 (6,5) ^b
Periferna arterijska bolest	18 (20,2)	19 (14,5)	58 (14,4)	38 (12,2) ^a	96 (13,4) ^a	115 (13,6) ^a
Klopogrel pre operacije	18 (20,2)	42 (32,1) ^a	115 (28,5)	92 (29,6) ^a	207 (29,0) ^a	249 (29,5) ^a
OAK pre operacije	8 (9,0)	9 (6,9)	21 (5,2)	10 (3,2) ^b	31 (4,3) ^a	40 (4,7) ^a
β blokatori pre operacije	48 (53,9)	60 (45,8)	184 (45,7)	135 (43,4) ^a	319 (44,7) ^a	379 (44,9)
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	63 (70,8)	70 (53,4) ^b	204 (50,6) ^d	144 (46,3) ^d	348 (49,4) ^d	418 (50,0) ^d
β blokatori na otpustu	56 (62,9)	73 (55,7)	218 (54,1)	157 (50,5) ^b	375 (52,5) ^a	448 (53,0) ^a
Moždani udar tokom praćenja	8 (9,0)	5 (3,8)	20 (5,0)	15 (4,8)	35 (4,9)	40 (4,7) ^a
Restenoza tokom praćenja	11 (13,3)	13 (10,4)	26 (6,7) ^b	31 (10,3)	57 (8,3)	70 (8,6)

AKB – aorto-koronarni bajpas; DM – dijabetes melitus; OAK – oralni antikoagulanti

*Prema univarijantnim analizama: ^a $p\leq 0,10$; ^b $p<0,05$; ^c $p<0,01$; ^d $p<0,001$.

Podatak o restenozi postojao za 83 gojazna pacijenta sa DM, a kod pacijenata bez DM, za 125 gojaznih, 388 predgojaznih i 300 sa normalnim ITM.

4.3.4. Nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod predgojaznih pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

4.3.4.1. Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod predgojaznih pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

Prema rezultatima univarijantnih analiza prikazanim u Tabeli 25, predgojazni pacijenti sa DM su, u odnosu na gojazne pacijente bez DM, značajno češće bili muškog pola ($p<0,01$), u ličnoj anamnezi su češće imali perifernu arterijsku bolest ($p<0,05$) i hipelipidemiju ($p\leq 0,10$), ređe su koristili aspirin preoperativno ($p\leq 0,10$), češće su imali komplikovan plak ($p<0,05$) i duže vreme klemovanja ($p\leq 0,10$).

U poređenju sa predgojaznim pacijentima bez DM, imali su značajno češće prethodni aorto-koronarni bajpas ($p\leq 0,10$), perifernu arterijsku bolest ($p<0,01$), hipelipidemiju ($p\leq 0,10$), hipertenziju ($p<0,05$), β blokatore u preoperativnoj terapiji ($p<0,01$) i reoperacije tokom ranog perioperativnog perioda ($p\leq 0,10$).

Prilikom poređenja sa normalno uhranjenim pacijentima bez DM značajne razlike nađene su u polu ($p<0,05$), PKI ($p\leq 0,10$), AKB ($p<0,01$), perifernoj arterijskoj bolesti ($p<0,01$) i hipelipidemiji ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, zatim u upotrebi β blokatora pre operacije ($p<0,01$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p<0,05$), ACEI ($p<0,05$) i β blokatorima u terapiji na otpustu ($p<0,05$), kao i učestalosti perioperativnih krvarenja ($p\leq 0,10$).

Između predgojaznih pacijenata sa DM i predgojaznih i normalno uhranjenih pacijenata bez DM značajne razlike postojale su u infarktu miokarda ($p\leq 0,10$), PKI ($p\leq 0,10$), AKB ($p<0,01$), perifernoj arterijskoj bolesti ($p<0,01$), hipelipidemiji ($p\leq 0,10$) i hipertenziji ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, β blokatorima u preoperativnoj terapiji ($p<0,05$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p\leq 0,10$), stepenu kontralateralne stenoze ($p\leq 0,10$), ACEI ($p\leq 0,10$) i β blokatorima u terapiji na otpustu ($p<0,05$), kao i respiratornim ($p\leq 0,10$) i kardiološkim komplikacijama ($p\leq 0,10$).

U odnosu na sve pacijente bez DM, predgojazni pacijenti sa DM bili su značajno češće muškog pola ($p\leq 0,10$), a u ličnoj anamnezi češće su imali PKI ($p\leq 0,10$), AKB ($p<0,01$), perifernu arterijsku bolest ($p<0,01$), hipelipidemiju ($p\leq 0,10$) i hipertenziju ($p\leq 0,10$). Češće su koristili β blokatore pre operacije ($p<0,01$), a ACEI ($p\leq 0,10$) i β blokatore po otpustu iz bolnice ($p\leq 0,10$). Njihove vrednosti triglicerida na prijemu češće su bile iznad dozvoljenih ($p\leq 0,10$) i češće su imali respiratorne komplikacije ($p<0,05$).

Tabela 25. Rani nepovoljni ishodi KEA kod predgojaznih pacijenata sa DM u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM

Varijable	Pacijenti bez DM					
	Predgojazni pacijenti sa DM	Gojazni	Predgojazni	Normalno uhranjeni	Predgojazni i normalno uhranjeni	Svi pacijenti bez DM
	N=236	N=165	N=514	N=414	N=928	N=1093
Pol – muški, n (%)	157 (66,5)	86 (52,1)^c	338 (65,8)	235 (56,8)^b	573 (61,7)	659 (60,3)^a
Prethodni IM	21 (8,9)	14 (8,5)	29 (5,6)	25 (6,0)	54 (5,8)^a	68 (6,2)
Prethodni PKI	21 (8,9)	10 (6,1)	32 (6,2)	22 (5,3)^a	54 (5,8)^a	64 (5,9)^a
Prethodni AKB	28 (11,9)	12 (7,3)	41 (8,0)^a	21 (5,1)^c	62 (6,7)^c	74 (6,8)^c
Periferna arterijska bolest	53 (22,5)	22 (13,3)^b	69 (13,4)^c	57 (13,8)^c	126 (13,6)^c	148 (13,5)^c
Hiperlipidemija	218 (92,4)	143 (86,7)^a	454 (88,3)^a	365 (88,2)^a	819 (88,3)^a	962 (88,0)^a
Hipertenzija	226 (95,8)	157 (95,2)	468 (91,1)^b	386 (93,2)	854 (92,0)^a	1011 (92,5)^a
Aspirin pre operacije	189 (80,1)	143 (86,7)^a	424 (82,5)	334 (80,7)	810 (87,3)	901 (82,4)
β blokatori pre operacije	126 (53,4)	76 (46,1)	221 (43,0)^c	177 (42,8)^c	398 (42,9)^b	474 (43,4)^c
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	133 (56,4)	85 (51,5)	262 (51,0)	198 (48,8)^b	460 (49,6)^a	545 (49,9)^a
Komplikovan plak	43 (18,2)	18 (10,9)^b	83 (16,1)	67 (16,2)	150 (16,2)	168 (15,4)
Kontralateralna stenoza						
50-69%	193 (81,8)	124 (75,2)	392 (76,3)	316 (76,3)	708 (76,3)	832 (76,4)
70-89%	16 (6,8)	14 (8,5)	57 (11,1)	45 (10,9)	102 (11,0)	116 (10,7)
90-99%	9 (3,8)	5 (3,0)	20 (3,9)	20 (4,8)	40 (4,3)	45 (4,1)
100%	16 (6,8)	20 (12,1)	45 (8,8)	31 (7,5)	76 (8,2)^a	96 (8,8)
Vreme klemovanja:						
<10 min	41 (17,4)	39 (23,6)	99 (19,4)	72 (17,5)	171 (18,6)	210 (19,4)
10 – 15 min	144 (61,0)	100 (60,6)	331 (65,0)	266 (64,7)	597 (64,9)	697 (64,2)
>15 min	48 (20,3)	26 (15,8)^a	79 (15,5)	73 (17,8)	152 (16,5)	178 (16,4)
ACEI na otpustu	194 (82,9)	129 (78,2)	412 (80,3)	307 (74,3)^b	719 (77,5)^a	848 (77,7)^a
β blokatori na otpustu	140 (59,8)	93 (56,4)	277 (54,0)	206 (49,9)^b	483 (52,0)^b	576 (52,8)^a
Perioperativna krvarenja	2 (0,8)	2 (1,2)	8 (1,6)	13 (3,1)^a	21 (2,3)	23 (2,1)
Respiratorne komplikacije	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)^a	2 (0,2)^b
Kardiološke komplikacije	3 (1,3)	4 (2,4)	1 (0,2)	2 (0,5)	3 (0,3)^a	7 (0,6)
Reoperacije	10 (4,2)	4 (2,4)	11 (2,1)^a	15 (3,6)	26 (2,8)	30 (2,8)

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; DM – dijabetes melitus; IM – infarkt miokarda; PKI – perkutana koronarna intervencija

*Prema univarijantnim analizama: ^a $p \leq 0,10$; ^b $p < 0,05$; ^c $p < 0,01$.

4.3.4.2. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod predgojaznih pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

Predgojazni pacijenti sa DM su, u odnosu na gojazne pacijente bez DM, bili stariji ($p<0,05$) i češće muškog pola ($p<0,01$), češće su imali aorto-koronarni bajpas ($p\leq 0,10$) i hiperlipidemiju ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, dok su u preoperativnoj terapiji ređe koristili klopidoogrel ($p\leq 0,10$) i oralne antikoagulate ($p\leq 0,10$), ali češće β blokatore ($p\leq 0,10$). Kod njih je bila veća učestalost komplikovanog plaka ($p\leq 0,10$) i restenoze tokom perioda praćenja ($p\leq 0,10$) – Tabela 26.

Predgojazni pacijenti sa i bez DM značajno su se razlikovali u infarktu miokarda ($p<0,05$), aorto-koronarnom bajpasu ($p\leq 0,10$), perifernoj arterijskoj bolesti ($p<0,05$) i hipertenziji ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, korišćenju β blokatora pre operacije ($p<0,05$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p\leq 0,10$), kao i učestalosti smrtnog ishoda ($p<0,001$) i restenoze ($p<0,05$).

Prilikom poređenja predgojaznih pacijenata sa DM sa normalno uhranjenim pacijentima bez DM, značajne razlike nađene su u polu ($p<0,05$), prethodnom infarktu miokarda ($p<0,05$), aorto-koronarnom bajpasu ($p<0,01$), perifernoj arterijskoj bolesti ($p<0,01$), korišćenju β blokatora u preoperativnoj terapiji ($p<0,05$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p<0,05$), propisivanju ACEI ($p<0,05$) i β blokatora po otpustu iz bolnice ($p\leq 0,10$), kao i kasnom infarktu miokarda ($p\leq 0,10$), smrtnom ishodu ($p<0,05$) i restenozi ($p<0,05$).

U poređenju sa predgojaznim i normalno uhranjenim pacijentima bez DM zajedno, predgojazni pacijenti sa DM imali su značajno češće infarkt miokarda ($p<0,05$), aorto-koronarni bajpas ($p<0,01$), perifernu arterijsku bolest ($p<0,01$) i hipertenziju ($p\leq 0,10$) u ličnoj anamnezi, češće su upotrebljavali β blokatore pre operacije ($p<0,01$), imali povišene vrednosti triglicerida na prijemu ($p<0,05$), a tokom perioda praćenja češće su umirali ($p<0,01$) i imali restenozu ($p<0,01$).

U odnosu na sve pacijente bez DM, predgojazni pacijenti sa DM bili su češće muškog pola ($p\leq 0,10$), a u ličnoj anamnezi češće su imali infarkt miokarda ($p<0,05$), aorto-koronarni bajpas ($p<0,01$), perifernu arterijsku bolest ($p<0,01$) i hiperlipidemiju ($p\leq 0,10$). U preoperativnoj terapiji češće su koristili β blokatore ($p<0,01$), njihove vrednosti triglicerida na prijemu češće su bile iznad dozvoljenih ($p<0,05$), a tokom perioda praćenja češće su umirali ($p<0,05$) i imali restenozu ($p<0,01$).

Tabela 26. Kasni nepovoljni ishodi KEA kod predgojaznih pacijenata sa DM u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM

Varijable	Predgojazni i pacijenti sa DM N=180	Gojazni N=131	Pacijenti bez DM			
			Predgojazni N=403	Normalno uhranjeni N=311	Predgojazni i normalno uhranjeni N=714	Svi pacijenti bez DM N=845
Starost, $X \pm SD$	68,07±6,97	66,27±7,77^b	68,12±7,43	68,60±7,81	68,33±7,60	68,01±7,66
Pol – muški, n (%)	120 (66,7)	67 (51,1)^c	259 (64,3)	171 (55,0)^b	430 (60,2)	497 (58,8)^a
Prethodni IM	18 (10,0)	12 (9,2)	22 (5,5)^b	15 (4,8)^b	37 (5,2)^b	49 (5,8)^b
Prethodni AKB	23 (12,8)	8 (6,1)^a	31 (7,7)^a	16 (5,1)^c	47 (6,6)^c	55 (6,5)^c
Periferna arterijska bolest	39 (21,7)	19 (14,5)	58 (14,4)^b	38 (12,2)^c	96 (13,4)^c	115 (13,6)^c
Hiperlipidemija	167 (92,8)	113 (86,3)^a	357 (88,6)	278 (89,4)	635 (88,9)	748 (88,5)^a
Hipertenzija	173 (96,1)	124 (94,7)	370 (91,8)^a	290 (93,2)	660 (92,4)^a	784 (92,8)
Klopidogrel pre operacije	42 (23,3)	42 (32,1)^a	115 (28,5)	92 (29,6)	207 (29,0)	249 (29,5)^a
OAK pre operacije	5 (2,8)	9 (6,9)^a	21 (5,2)	10 (3,2)	31 (4,3)	40 (4,7)
β blokatori pre operacije	100 (55,6)	60 (45,8)^a	184 (45,7)^b	135 (43,4)^b	319 (44,7)^c	379 (44,9)^c
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	105 (58,3)	70 (53,4)	204 (50,6)^a	144 (46,3)^b	348 (49,4)^b	418 (50,0)^b
Komplikovan plak	34 (18,9)	14 (10,7)^a	61 (15,1)	53 (17,0)	114 (16,0)	128 (15,2)
ACEI na otpustu	149 (82,8)	102 (77,9)	328 (81,4)	229 (73,6)^b	557 (78,0)	654 (78,0)
β blokatori na otpustu	106 (58,9)	73 (55,7)	218 (54,1)	157 (50,5)^a	375 (52,5)	448 (53,0)
IM tokom praćenja	10 (5,6)	7 (5,3)	17 (4,2)	7 (2,3)^a	24 (3,4)	31 (3,7)
Smrt tokom praćenja	15 (8,3)	6 (4,6)	15 (3,7)^d	11 (3,5)^b	26 (3,6)^c	32 (3,8)^b
Restenoza tokom praćenja	29 (17,6)	13 (10,4)^a	26 (6,7)^b	31 (10,3)^b	57 (8,3)^c	70 (8,6)^c

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; DM – dijabetes melitus; IM – infarkt miokarda; OAK – oralni antikoagulant; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnim analizama: ^a $p \leq 0,10$; ^b $p < 0,05$; ^c $p < 0,01$; ^d $p < 0,001$

Podatak o restenozu postojao za 165 KEA kod predgojaznih pacijenata sa DM, a kod pacijenata bez DM, za 125 gojaznih, 388 predgojaznih i 300 sa normalnim ITM.

4.3.5. Nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod normalno uhranjenih pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

4.3.5.1. Rani nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod normalno uhranjenih pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

Normalno uhranjeni pacijenti sa DM, u poređenju sa gojaznim pacijentima bez DM, značajno češće su koristili aspirin u preoperativnoj terapiji ($p<0,05$) – Tabela 27. U odnosu na predgojazne pacijente bez DM, ređe su bili muškog pola ($p<0,05$), u ličnoj anamnezi češće su imali perifernu arterijsku bolest ($p\leq 0,10$), češće su koristili β blokatore pre ($p<0,05$) i posle operacije ($p\leq 0,10$), ređe su imali komplikovan plak ($p<0,05$), a češće reoperacije ($p\leq 0,10$). Normalno uhranjeni pacijenti sa i bez DM značajno su se razlikovali u upotrebi β blokatora pre ($p<0,05$) i posle operacije ($p<0,05$), kao i učestalosti komplikovanog plaka ($p<0,05$). U odnosu na predgojazne i normalno uhranjene pacijente bez DM zajedno, češće su koristili β blokatore preoperativno ($p<0,05$) i po otpustu iz bolnice ($p<0,05$), a ređe su imali komplikovan plak ($p<0,05$). Prilikom poređenja sa svim pacijentima bez DM, značajne razlike nađene su u perifernoj arterijskoj bolesti u ličnoj anamnezi ($p\leq 0,10$), upotrebi aspirina ($p\leq 0,10$) i β blokatora ($p<0,05$) preoperativno i β blokatora po otpustu ($p<0,05$), učestalosti komplikovanog plaka ($p<0,05$) i reoperacija kao ranog nepovoljnog ishoda ($p\leq 0,10$).

Tabela 27. Rani nepovoljni ishodi KEA kod normalno uhranjenih pacijenata sa DM u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM

Varijable	Normalno uhranjeni pacijenti sa DM N=136	Pacijenti bez DM				
		Gojazni N=165	Predgojazni N=514	Normalno uhranjeni N=414	Predgojazni i normalno uhranjeni N=928	Svi pacijenti bez DM N=1093
Pol – muški, n (%)	74 (54,4)	86 (52,1)	338 (65,8)^a	235 (56,8)	573 (61,7)	659 (60,3)
Periferna arterijska bolest	26 (19,1)	22 (13,3)	69 (13,4)^b	57 (13,8)	126 (13,6)	148 (13,5)^b
Aspirin pre operacije	104 (76,5)	143 (86,7)^a	424 (82,5)	334 (80,7)	758 (81,7)	901 (82,4)^b
β blokatori pre operacije	74 (54,4)	76 (46,1)	221 (43,0)^a	177 (42,8)^a	398 (42,9)^a	474 (43,4)^a
Komplikovan plak	12 (8,8)	18 (10,9)	83 (16,1)^a	67 (16,2)^a	150 (16,2)^a	168 (15,4)^a
β blokatori na otpustu	84 (61,7)	93 (56,4)	277 (53,9)^b	206 (49,7)^a	483 (52,0)^a	576 (52,7)^a
Reoperacije	8 (5,9)	4 (2,4)	11 (2,1)^a	15 (3,6)	26 (2,8)	30 (2,8)^b

DM – dijabetes melitus

*Prema univarijantnim analizama: ^a $p<0,05$; ^b $p\leq 0,10$.

4.3.5.2. Kasni nepovoljni ishodi karotidne endarterektomije kod normalno uhranjenih pacijenata sa dijabetesom melitusom u odnosu na različite kategorije indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa melitusa

Prema rezultatima univarijantnih analiza (Tabela 28), normalno uhranjeni pacijenti sa DM i gojazni pacijenti bez DM međusobno su se razlikovali u upotrebi aspirina pre operacije ($p \leq 0,10$) i dužini vremena klemovanja ($p \leq 0,10$).

Između normalno uhranjenih pacijenata sa DM i predgojaznih pacijenata bez DM razlike su postojale u upotrebi aspirina pre operacije ($p < 0,05$), hitnosti operacije ($p \leq 0,10$), vremenu klemovanja ($p \leq 0,10$) i učestalosti infarkta miokarda tokom perioda praćenja ($p \leq 0,10$).

Normalno uhranjeni pacijenti sa i bez DM međusobno su se razlikovali u prethodnom aorto-koronarnom bajpasu ($p \leq 0,10$), vrednostima triglicerida na prijemu ($p \leq 0,10$), učestalosti komplikovanog plaka ($p \leq 0,10$), upotrebi β blokatora po otpustu ($p \leq 0,10$) i učestalosti kasnog infarkta miokarda ($p < 0,01$).

U odnosu na predgojazne i normalno uhranjene pacijente bez DM zajedno, normalno uhranjeni pacijenti sa DM ređe su koristili aspirin preoperativno ($p < 0,05$), češće su imali hitnu endarterektomiju ($p \leq 0,10$) i infarkt miokarda tokom perioda praćenja ($p < 0,05$).

U poređenju sa svim pacijentima bez DM, oni sa DM i normalnim ITM ređe su upotrebljavali aspirin pre operacije ($p < 0,05$), češće su imali hitnu endarterektomiju ($p \leq 0,10$), vreme klemovanja kod njih je bilo duže ($p \leq 0,10$), a kasni infarkt miokarda učestaliji ($p < 0,05$).

Tabela 28. Kasni nepovoljni ishodi KEA kod normalno uhranjenih pacijenata sa DM u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM

Varijable	Normalno uhranjeni pacijenti sa DM N=102	Pacijenti bez DM				
		Gojazni N=131	Predgojazni N=403	Normalno uhranjeni N=311	Predgojazni i normalno uhranjeni N=714	Svi pacijenti bez DM N=845
Prethodni AKB	10 (9,8)	8 (6,1)	31 (7,7)	16 (5,1)^c	47 (6,6)	55 (6,5)
Aspirin pre operacije	77 (75,5)	111 (84,7)^c	339 (84,1)^b	257 (82,6)	596 (83,5)^b	707 (83,7)^b
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	58 (56,9)	70 (53,4)	204 (50,6)	144 (46,3)^c	348 (49,4)	418 (50,0)
Komplikovan plak	10 (9,8)	14 (10,7)	61 (15,1)	53 (17,0)^c	114 (16,0)	128 (15,2)
Hitna endarterektomija	3 (2,9)	2 (1,5)	3 (0,7)^c	3 (1,0)	6 (0,8)^c	8 (0,9)^c
Vreme klemovanja:						
<10 min	14 (14,3)	34 (26,0)	81 (20,3)	57 (18,4)	138 (19,5)	172 (20,5)
10-15 min	62 (63,6)	79 (60,3)	254 (63,7)	196 (63,4)	450 (63,6)	529 (63,1)
>15 min	22 (22,4)	18 (13,7)^c	64 (16,0)^c	56 (18,1)	120 (16,9)	138 (16,4)^c
β blokatori na otpustu	62 (60,8)	73 (55,7)	218 (54,1)	157 (50,5)^c	375 (52,5)	448 (53,0)
IM tokom praćenja	9 (8,8)	7 (5,3)	17 (4,2)^c	7 (2,3)^a	24 (3,4)^b	31 (3,7)^b

AKB – aorto-koronarni bajpas; DM – dijabetes melitus; IM – infarkt miokarda.*Prema univarijantnim analizama: ^a $p < 0,01$; ^b $p < 0,05$; ^c $p \leq 0,10$.

4.4. Prediktori nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije

4.4.1. Prediktori glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije

Identifikacija prediktora glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije prikazana je na tabelama (Tabela 29, Tabela 30 i Tabela 31).

Od ukupno 1597 operativnih zahvata, nakon 49 (3,1%) došlo je do pojave neke od glavnih komplikacija tokom 30 dana od operacije (infarkt miokarda, TIA, moždani udar i/ili smrt). Pacijenti sa glavnim ranim nepovoljnim ishodima, u odnosu na one bez njih, značajno češće su imali prethodnu PKI ($p=0,030$) i T2DM ($p=0,052$), statine u preoperativnoj terapiji ($p=0,027$) i povišene vrednosti triglicerida na prijemu ($p=0,047$) – Tabela 29. Oni su takođe ređe koristili aspirin ($p=0,001$), klopidoogrel ($p=0,033$) i ACEI ($p=0,010$) u terapiji po otpustu iz bolnice – Tabela 30.

Tabela 29. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima u odnosu na pojavu glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, TIA, moždani udar i/ili smrt)

Varijable	Infarkt miokarda, TIA, moždani udar i/ili smrt		
	NE (n=1548) (96,9%)	DA (n=49) (3,1%)	P vrednosti*
Starost, $X \pm SD$	68,51 $\pm$ 7,81	69,39 $\pm$ 7,51	0,438
Pol – muški, n (%)	934 (60,3)	27 (55,1)	0,462
ITM, n (%):			0,658
<18,5	11 (1,7)	0 (0,0)	
18,5-24,9	536 (34,6)	14 (28,6)	
25-29,9	723 (46,7)	27 (55,1)	
≥ 30	278 (18,0)	8 (16,3)	
Pušenje, n (%)	735 (47,5)	20 (40,8)	0,359
Lična anamneza, n (%)			
Infarkt miokarda	113 (7,3)	3 (6,1)	0,755
PKI	97 (6,3)	7 (14,3)	0,030
AKB	124 (8,0)	5 (10,2)	0,580
Zastojna srčana slabost	25 (1,6)	1 (2,0)	0,817
Periferna arterijska bolest	247 (16,0)	4 (8,2)	0,149
Aneurizmatička bolest aorte	45 (2,9)	1 (2,0)	0,723
Hiperlipidemija	1380 (89,1)	45 (91,8)	0,552
Hipertenzija	1446 (93,4)	47 (95,9)	0,448
T1DM	121 (7,8)	5 (10,2)	0,543
T2DM	351 (22,6)	17 (34,7)	0,052
Preoperativna terapija, n (%)			
Aspirin	1256 (81,1)	44 (89,8)	0,133
Klopidogrel	431 (27,8)	9 (18,4)	0,148
OAK	72 (4,7)	1 (2,0)	0,403
ACEI	1124 (72,6)	31 (63,3)	0,153
β blokatori	721 (46,6)	20 (40,8)	0,427
Statini	989 (63,9)	39 (79,6)	0,027
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%)			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	738 (47,7)	27 (55,1)	0,334
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	810 (52,3)	33 (67,3)	0,047
Porodično opterećenje KVB, n (%)	713 (46,1)	18 (36,7)	0,200

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; TIA – tranzitorni ishemijski atak; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Tabela 30. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu u odnosu na pojavu glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, TIA, moždani udar i/ili smrt)

Varijable	Infarkt miokarda, TIA, moždani udar i/ili smrt		
	NE (n=1548) (96,9%)	DA (n=49) (3,1%)	P vrednosti*
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i>			
<i>Simptomatska</i>	541 (34,9)	21 (42,9)	0,256
<i>Komplikovan plak</i>	232 (15,0)	11 (22,4)	0,140
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i>			0,392
50-69%	233 (15,1)	10 (20,4)	
70-89%	851 (55,0)	24 (49,0)	
90-99%	458 (29,6)	14 (28,6)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i>			0,285
50-69%	249 (16,1)	7 (14,3)	
70-89%	156 (10,1)	3 (6,1)	
90-99%	67 (4,3)	1 (2,0)	
100%	129 (8,3)	4 (8,2)	
<i>Operativne varijable, n (%)</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	15 (1,0)	1 (2,0)	0,469
<i>Vreme klemovanja:</i>			0,686
<10 min	290 (18,9)	10 (20,4)	
10 – 15 min	976 (63,7)	28 (57,1)	
>15 min	267 (17,4)	11 (22,4)	
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i>			
<i>Aspirin</i>	1510 (97,5)	37 (75,5)	0,001
<i>Klopidogrel</i>	1088 (70,3)	23 (46,9)	0,033
<i>OAK</i>	68 (4,4)	1 (2,0)	0,535
<i>ACEI</i>	1222 (78,9)	26 (53,1)	0,010
<i>β blokatori</i>	854 (55,2)	24 (48,9)	0,800
<i>Statini</i>	1500 (96,9)	39 (79,6)	0,155

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; TIA – tranzitorni ishemijski atak

*Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize, nezavisni faktori rizika za pojavu glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije bili su prethodna PKI (OR 3,05; 95% CI 1,29-7,20; p=0,011) i povišene vrednosti triglicerida na prijemu (OR 2,01; 95% CI 1,02-3,95; p=0,042) – Tabela 31. Aspirin (OR 0,23; 95% CI 0,08-0,69; p=0,008) i ACEI (OR 0,45; 95% CI 0,24-0,87; p=0,018) u terapiji na otpustu iz bolnice imali su protektivno dejstvo - Tabela 31.

Tabela 31. Prediktori glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, TIA, moždani udar i/ili smrt), prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Varijable*	Odds ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Prethodna PKI	3,05	1,29-7,20	0,011
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L na prijemu	2,01	1,02-3,95	0,042
Aspirin u terapiji na otpustu	0,23	0,08-0,69	0,008
ACEI u terapiji na otpustu	0,45	0,24-0,87	0,018

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; PKI – perkutana koronarna intervencija

*Varijable uključene u multivarijantnu logističku regresionu analizu: prethodna PKI, T2DM, statini u preoperativnoj terapiji, trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, i aspirin, klopidogetrel i ACEI u terapiji na otpustu.

4.4.2. Prediktori glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije

Analiza prediktora glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije prikazana je na tabelama (Tabela 32, Tabela 33 i Tabela 34).

Nakon 123 (10,1%) od 1223 operacije za koje imamo podatke o kasnim nepovoljnim ishodima tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, došlo je do pojave neke od glavnih kasnih komplikacija (infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt). Pacijenti kod kojih su se javile glavne kasne komplikacije, u odnosu na operisane bez datih komplikacija, bili su mlađi ($p < 0,001$), češće muškog pola ($p = 0,088$), u ličnoj anamnezi češće su imali AKB ($p = 0,019$), zastojnu srčanu slabost ($p = 0,005$), perifernu arterijsku bolest ($p = 0,020$) i T1DM ($p = 0,002$), ali i niže vrednosti triglicerida na prijemu ($p = 0,024$) – Tabela 32. Oni su takođe češće imali kontralateralnu stenozu ($p = 0,033$) i oralne antikoagulate u terapiji na otpustu ($p = 0,017$) – Tabela 33.

Tabela 32. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima u odnosu na pojavu glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt)

Varijable	Infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt		
	NE (n=1100) (89,9%)	DA (n=123) (10,1%)	P vrednosti*
Starost, $X \pm SD$	67,59 $\pm$ 7,53	71,78 $\pm$ 8,34	< 0,001
Pol – muški, n (%)	644 (58,5)	82 (66,7)	0,088
ITM, n (%):			0,490
<18,5	6 (0,5)	1 (0,8)	
18,5-24,9	374 (34,0)	39 (31,7)	
25-29,9	524 (47,6)	59 (48,0)	
≥ 30	196 (17,8)	24 (19,5)	
Pušenje, n (%)	521 (47,4)	51 (41,5)	0,221
Lična anamneza, n (%)			
Infarkt miokarda	75 (6,8)	13 (10,6)	0,130
PKI	68 (6,2)	10 (8,1)	0,389
AKB	84 (7,6)	17 (13,8)	0,019
Zastojna srčana slabost	15 (1,4)	6 (4,9)	0,005
Periferna arterijska bolest	163 (14,8)	28 (22,8)	0,020
Aneurizmatika bolest aorte	35 (3,2)	5 (4,1)	0,627
Hiperlipidemija	988 (89,8)	110 (89,4)	0,919
Hipertenzija	1030 (93,6)	115 (93,5)	0,954
T1DM	76 (6,9)	18 (14,6)	0,002
T2DM	245 (22,3)	33 (26,8)	0,253
Preoperativna terapija, n (%)			
Aspirin	903 (82,1)	103 (83,7)	0,651
Klopidogrel	295 (26,8)	40 (32,5)	0,183
OAK	50 (4,5)	8 (6,5)	0,310
ACEI	801 (72,8)	92 (74,8)	0,647
β blokatori	519 (47,2)	58 (47,2)	0,969
Statini	710 (64,5)	80 (65,0)	0,907
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%)			
Holesterol ≥ 5.2 mmol/L	530 (48,2)	53 (43,1)	0,227
Trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L	595 (54,1)	54 (43,9)	0,024
Porodično opterećenje KVB, n (%)	509 (46,3)	61(49,6)	0,473

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; TIA – tranzitorni ishemijski atak; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnoj Cox-ovoj analizi

Tabela 33. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu u odnosu na pojavu glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt)

Varijable	Infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt		
	NE (n=1100) (89,9%)	DA (n=123) (10,1%)	P vrednosti*
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i>			
<i>Simptomatska</i>	381 (34,6)	47 (38,2)	0,439
<i>Komplikovan plak</i>	170 (15,5)	18 (14,6)	0,842
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i>			0,229
50-69%	170 (15,5)	16 (13,0)	
70-89%	608 (55,3)	63 (51,2)	
90-99%	318 (28,9)	43 (35,0)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i>			0,033
50-69%	185 (16,8)	21 (17,1)	
70-89%	103 (9,4)	15 (12,2)	
90-99%	45 (4,1)	6 (4,9)	
100%	87 (7,9)	15 (12,2)	
<i>Operativne varijable, n (%)</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	12 (1,1)	2 (1,6)	0,594
<i>Vreme klemovanja:</i>			0,547
<10 min	212 (19,5)	23 (18,9)	
10 – 15 min	692 (63,6)	75 (61,5)	
>15 min	184 (16,9)	24 (19,7)	
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i>			
<i>Aspirin</i>	1073 (97,5)	117 (95,1)	0,112
<i>Klopidogrel</i>	763 (69,4)	86 (69,9)	0,909
<i>OAK</i>	41 (3,7)	10 (8,1)	0,017
<i>ACEI</i>	868 (78,9)	93 (75,6)	0,392
<i>β blokatori</i>	604 (54,9)	71 (57,7)	0,547
<i>Statini</i>	1067 (97,0)	119 (96,7)	0,855

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; TIA – tranzitorni ishemijski atak

* Prema univarijantnoj Cox-ovoj analizi

Prema rezultatima multivarijantne Cox-ove regresione analize, prediktori glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije bili su starost (HR 1,08; 95% CI 1,05-1,11; $p<0,001$), periferna arterijska bolest (HR 1,60; 95% CI 1,03-2,48; $p=0,038$), kontralateralna stenoza (HR 1,01; 95% CI 1,00-1,02; $p=0,014$), oralni antikoagulant u terapiji na otpustu (HR 1,99; 95% CI 1,04-3,83; $p=0,038$), kao i T1DM (HR 2,10; 95% CI 1,24-3,54; $p=0,006$) – Tabela 34.

Tabela 34. Prediktori glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt), prema multivarijantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi

Varijable*	Hazard ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Starost	1,08	1,05 – 1,11	< 0,001
Periferna arterijska bolest	1,60	1,03 – 2,48	0,038
Kontralateralna stenoza	1,01	1,00 – 1,02	0,014
T1DM	2,10	1,24 – 3,54	0,006
OAK u terapiji na otpustu	1,99	1,04 – 3,83	0,038

OAK – oralni antikoagulant; T1DM – tip 1 dijabetes melitus

*Varijable uključene u multivarijantnu Cox-ovu regresionu analizu: starost, pol, prethodni AKB, zastoja srčana slabost, periferna arterijska bolest, T1DM, trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, kontralateralna stenoza i OAK u terapiji na otpustu.

4.4.3. Prediktori pojedinačnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije

4.4.3.1. Prediktori moždanog udara kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Do pojave moždanog udara kao kasne komplikacije došlo je nakon 68 (5,6%) karotidnih endarterektomija. Pacijenti koji su imali moždani udar tokom perioda praćenja, u odnosu na operisane bez ove kasne komplikacije, bili su starije dobi ($p=0,009$), češće su imali T2DM u ličnoj anamnezi ($p=0,026$), klopidoogrel u preoperativnoj terapiji ($p=0,043$), viši stepen ipsilateralne stenoze ($p=0,076$) i ređe su koristili aspirin po otpustu iz bolnice ($p=0,096$) – Tabela 35 i Tabela 36.

Tabela 35. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima u odnosu na pojavu moždanog udara kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	MOŽDANI UDAR		
	NE (n=1155) (94,4%)	DA (n=68) (5,6%)	P vrednosti*
Starost, $X \pm SD$	67,88 $\pm$ 7,65	70,37 $\pm$ 8,52	0,009
Pol – muški, n (%)	685 (59,3)	41 (60,3)	0,870
ITM, n (%):			0,884
<18,5	7 (0,6)	0 (0,0)	
18,5-24,9	390 (33,8)	23 (33,8)	
25-29,9	551 (47,7)	32 (47,1)	
≥ 30	207 (17,9)	13 (19,1)	
Pušenje, n (%)	541 (46,8)	31 (45,6)	0,846
Lična anamneza, n (%)			
Infarkt miokarda	82 (7,1)	6 (8,8)	0,602
PKI	72 (6,2)	6 (8,8)	0,399
AKB	97 (8,4)	4 (5,9)	0,465
Zastojna srčana slabost	20 (1,7)	1 (1,5)	0,872
Periferna arterijska bolest	177 (15,3)	14 (20,6)	0,238
Aneurizmatička bolest aorte	38 (3,3)	2 (2,9)	0,868
Hiperlipidemija	1037 (89,8)	61 (89,7)	0,983
Hipertenzija	1081 (93,6)	64 (94,1)	0,874
T1DM	89 (7,7)	5 (7,4)	0,921
T2DM	255 (22,1)	23 (33,8)	0,026
Preoperativna terapija, n (%)			
Aspirin	947 (82,0)	59 (86,8)	0,328
Klopidogrel	309 (26,8)	26 (38,2)	0,043
OAK	55 (4,8)	3 (4,4)	0,914
ACEI	845 (73,2)	48 (70,6)	0,633
β blokatori	541 (46,8)	36 (52,9)	0,324
Statini	745 (64,5)	45 (66,2)	0,778
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%)			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	552 (48,3)	31 (45,6)	0,659
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	615 (53,8)	34 (50,0)	0,557
Porodično opterećenje KVB, n (%)	537 (46,5)	33 (48,5)	0,740

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

* Prema univarijantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi

Tabela 36. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu u odnosu na pojavu moždanog udara kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	MOŽDANI UDAR		P vrednosti*
	NE (n=1155) (94,4%)	DA (n=68) (5,6%)	
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%):</i>			
<i>Simptomatska</i>	403 (34,9)	25 (36,8)	0,747
<i>Komplikovan plak</i>	181 (15,7)	7 (10,4)	0,262
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%):</i>			0,076
50-69%	180 (15,6)	6 (9,0)	
70-89%	635 (55,2)	36 (53,7)	
90-99%	336 (29,2)	25 (37,3)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%):</i>			0,298
50-69%	196 (17,0)	10 (14,9)	
70-89%	109 (9,5)	9 (13,4)	
90-99%	47 (4,1)	4 (6,0)	
100%	96 (8,3)	6 (9,0)	
<i>Operativne varijable, n (%):</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	13 (1,1)	1 (1,5)	0,553
<i>Vreme klemovanja:</i>			0,762
<10 min	222 (19,4)	13 (19,4)	
10 – 15 min	726 (63,5)	41 (61,2)	
>15 min	195 (17,1)	13 (19,4)	
<i>Terapija na otpustu, n (%):</i>			
<i>Aspirin</i>	1126 (97,5)	64 (94,1)	0,096
<i>Klopidogrel</i>	804 (69,6)	45 (66,2)	0,553
<i>OAK</i>	47 (4,1)	4 (5,9)	0,457
<i>ACEI</i>	910 (78,8)	51 (75,0)	0,450
<i>β blokatori</i>	636 (55,1)	39 (57,4)	0,714
<i>Statini</i>	1121 (97,0)	65 (95,5)	0,484

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; i

* Prema univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi

Prema multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi, značajni faktori rizika za pojavu kasnog moždanog udara bili su starost (HR 1,04; 95% CI 1,01-1,07; p=0,013), klopidogrel preoperativno (HR 1,73; 95% CI 1,05-2,82; p=0,029), kao i T2DM (HR 1,73; 95% CI 1,04-2,90; p=0,035) – Tabela 37.

Tabela 37. Prediktori moždanog udara kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije, prema multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi *

Varijable**	Hazzard Ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Starost	1,04	1,01 – 1,07	0,013
Klopidogrel pre operacije	1,73	1,05 – 2,82	0,029
T2DM	1,73	1,04 – 2,90	0,035

* Moždani udar – DA vs. Moždani udar – NE

**Varijable uključene u multivarijantnu Coxovu regresionu analizu: starost, T2DM, klopidogrel u preoperativnoj terapiji, ipsilateralna stenoza i aspirin u terapiji na otpustu.

4.4.3.2. Prediktori infarkta miokarda kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Infarkt miokarda se dogodio nakon 55 (4,5%) od 1223 karotidne endarterektomije (Tabela 56). Prema univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi bio je češći kod starijih ($p<0,001$), kod muškaraca ($p=0,023$), pacijenata sa aorto-koronarnim bajpasom ($p<0,001$), zastoju srčanom slabošću ($p<0,001$), perifernom arterijskom bolešću ($p=0,041$) i T1DM ($p<0,001$) u ličnoj anamnezi, kao i onih sa nižim vrednostima triglicerida na prijemu ($p=0,011$) – Tabela 38.

Tabela 38. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima u odnosu na pojavu infarkta miokarda kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	INFARKT MIOKARDA		P vrednosti *
	NE (n=1168) (95,5%)	DA (n=55) (4,5%)	
Starost, $X \pm SD$	67,76 $\pm$ 7,62	73,53 $\pm$ 7,83	< 0,001
Pol – muški, n (%)	685 (58,6)	41 (74,5)	0,023
ITM, n (%):			0,475
<18,5	6 (0,5)	1 (1,8)	
18,5-24,9	397 (34,0)	16 (29,1)	
25-29,9	556 (47,6)	27 (49,1)	
≥ 30	209 (17,9)	11 (20,0)	
Pušenje, n (%)	552 (47,3)	20 (36,4)	0,116
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	81 (6,9)	7 (12,7)	0,106
PKI	74 (6,3)	4 (7,3)	0,770
AKB	88 (7,5)	13 (23,6)	< 0,001
Zastojna srčana slabost	16 (1,4)	5 (9,1)	< 0,001
Periferna arterijska bolest	177 (15,1)	14 (24,4)	0,041
Aneurizmatička bolest aorte	37 (3,2)	3 (5,4)	0,364
Hiperlipidemija	1049 (89,8)	49 (89,1)	0,882
Hipertenzija	1094 (93,7)	51 (92,7)	0,794
T1DM	81 (6,9)	13 (23,6)	< 0,001
T2DM	268 (22,9)	10 (18,2)	0,410
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	962 (82,4)	44 (80,0)	0,663
Klopidogrel	321 (27,5)	14 (25,5)	0,746
OAK	53 (4,5)	5 (9,1)	0,123
ACEI	849 (72,7)	44 (80,0)	0,233
β blokatori	555 (47,5)	22 (40,0)	0,283
Statini	755 (64,6)	35 (63,6)	0,881
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%)			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	561 (48,5)	22 (40,0)	0,214
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	629 (54,4)	20 (36,4)	0,011
Porodično opterećenje KVB, n (%)	542 (46,4)	28 (50,9)	0,507

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnoj Coxovoj analizi

Pacijenti sa infarktom miokarda kao kasnom komplikacijom češće su imali kontralateralnu stenozu (p=0,054) i oralne antikoagulate u terapiji na otpustu (p=0,012) – Tabela 39.

Tabela 39. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu u odnosu na pojavu infarkta miokarda kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	INFARKT MIOKARDA		
	NE (n=1168) (95,5%)	DA (n=55) (4,5%)	P vrednosti*
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i>			
<i>Simptomatska</i>	406 (34,8)	22 (40,0)	0,435
<i>Komplikovan plak</i>	177 (15,2)	11 (20,0)	0,341
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%):</i>			0,828
50-69%	176 (15,1)	10 (18,2)	
70-89%	644 (55,4)	27 (49,1)	
90-99%	343 (29,5)	18 (32,7)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%):</i>			0,054
50-69%	195 (16,8)	11 (20,0)	
70-89%	112 (9,6)	6 (10,9)	
90-99%	49 (4,2)	2 (3,6)	
100%	93 (8,9)	9 (16,4)	
<i>Operativne varijable, n (%):</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	13 (1,1)	1 (1,8)	0,648
<i>Vreme klemovanja:</i>			0,600
<10 min	225 (19,5)	10 (18,2)	
10 – 15 min	733 (63,5)	34 (61,8)	
>15 min	197 (17,1)	11 (20,0)	
<i>Terapija na otpustu, n (%):</i>			
<i>Aspirin</i>	1137 (97,3)	53 (96,4)	0,671
<i>Klopidogrel</i>	808 (69,2)	41 (74,5)	0,402
<i>OAK</i>	45 (3,9)	6 (10,9)	0,012
<i>ACEI</i>	919 (78,7)	42 (76,4)	0,689
<i>β blokatori</i>	643 (55,1)	32 (58,2)	0,645
<i>Statini</i>	1132 (96,9)	54 (98,1)	0,602

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; i

*Prema univarijantnoj Coxovoj analizi

Prema multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi, značajni faktori rizika za pojavu kasnog infarkta miokarda bili su: starost (HR 1,11; 95% CI 1,07-1,16; $p < 0,001$), prethodni aorto-koronarni bajpas (HR 2,77; 95% CI 1,46-5,23; $p = 0,002$), T1DM (HR 4,36; 95% CI 2,31-8,25; $p < 0,001$), kontralateralna stenoza (HR 1,02; 95% CI 1,00-1,03; $p = 0,013$) i OAK u terapiji na otpustu (HR 2,39; 95% CI 1,01-5,61; $p = 0,046$). Povišene vrednosti triglicerida na prijemu bile su protektivne (HR 0,50; 95% CI 0,28-0,86; $p = 0,013$) – Tabela 40.

Tabela 40. Prediktori infarkta miokarda kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije, prema multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi *

Varijable**	Hazard Ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Starost	1,11	1,07 -1,16	< 0,001
Prethodni AKB	2,77	1,46 – 5,23	0,002
T1DM	4,36	2,31 – 8,25	<0,001
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, na prijemu	0,50	0,28 – 0,86	0,013
Kontralateralna stenoza	1,02	1,00 -1,03	0,013
OAK u terapiji na otpustu	2,39	1,01 – 5,61	0,046

*Infarkt miokarda – DA vs. Infarkt miokarda – NE

**Varijable uključene u multivarijantnu Coxovu regresionu analizu: starost, pol prethodni AKB, zastojna srčana slabost, periferna arterijska bolest, T1DM, trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, kontralateralna stenoza i OAK u terapiji na otpustu.

4.4.3.3. Prediktori smrti kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Od 1305 karotidnih endarterektomija za koje je postojao podatak o smrtnom ishodu, njih 103 (7,9%) bilo je praćeno smrću (Tabela 41). Oni koji su tokom četiri godine od operacije umrli su, za razliku od preživelih, bili stariji ($p<0,001$), češće muškog pola ($p=0,011$), češće su imali T1DM u ličnoj anamnezi ($p=0,035$), statine u preoperativnoj terapiji ($p=0,094$), niže vrednosti holesterola na prijemu ($p=0,059$) i češće su dobijali oralne antikoagulate u terapiji na otpustu ($p=0,001$) – tabele 41 i 42.

Tabela 41. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima u odnosu na pojavu smrti kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Variable	SMRT		P vrednosti*
	NE (n=1202) (92,1%)	DA (n=103) (7,9%)	
Starost, $X \pm SD$	67,73 $\pm$ 7,61	74,17 $\pm$ 7,37	< 0,001
Pol – muški, n (%)	706 (58,7)	74 (71,8)	0,011
ITM, n (%):			0,939
<18,5	7 (0,6)	2 (1,9)	
18,5-24,9	409 (34,0)	36 (35,0)	
25-29,9	572 (47,6)	46 (44,7)	
≥ 30	214 (17,8)	19 (18,4)	
Pušenje, n (%)	569 (47,3)	42 (40,8)	0,198
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	82 (6,8)	11 (10,7)	0,123
PKI	76 (6,3)	8 (7,8)	0,541
AKB	91 (7,6)	10 (9,7)	0,417
Zastojna srčana slabost	18 (1,5)	3 (2,9)	0,236
Periferna arterijska bolest	186 (15,5)	22 (21,4)	0,120
Aneurizmatska bolest aorte	39 (3,2)	5 (4,9)	0,370
Hiperlipidemija	1080 (89,9)	93 (90,3)	0,882
Hipertenzija	1126 (93,7)	96 (93,2)	0,855
T1DM	90 (7,5)	15 (14,6)	0,035
T2DM	266 (22,1)	30 (29,1)	0,108
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	988 (82,2)	83 (80,6)	0,673
Klopidogrel	324 (27,0)	31 (30,1)	0,485
OAK	54 (4,5)	7 (6,8)	0,253
ACEI	877 (73,0)	75 (72,8)	0,964
β blokatori	568 (47,3)	47 (45,6)	0,784
Statini	765 (63,6)	76 (71,8)	0,094
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%)			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	578 (48,6)	40 (38,8)	0,059
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	644 (54,1)	50 (48,5)	0,283
Porodično opterećenje KVB, n (%)	558 (46,4)	48 (46,6)	0,947

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulanti; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi

Tabela 42. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu u odnosu na pojavu smrti kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	SMRT		P vrednosti*
	NE (n=1202) (92,1%)	DA (n=103) (7,9%)	
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%):</i>			
<i>Simptomatska</i>	421 (35,0)	40 (38,8)	0,452
<i>Komplikovan plak</i>	186 (15,5)	15 (14,7)	0,828
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%):</i>			0,405
50-69%	181 (15,1)	14 (13,7)	
70-89%	668 (55,8)	53 (52,0)	
90-99%	349 (29,1)	35 (34,3)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%):</i>			0,671
50-69%	202 (16,9)	14 (13,7)	
70-89%	116 (9,7)	9 (8,8)	
90-99%	46 (3,8)	10 (9,8)	
100%	99 (8,3)	6 (5,9)	
<i>Operativne varijable, n (%):</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	14 (1,2)	0 (0,0)	0,472
<i>Vreme klemovanja:</i>			0,760
<10 min	225 (18,9)	17 (16,7)	
10 – 15 min	768 (64,5)	61 (59,8)	
>15 min	197 (16,6)	24 (23,5)	
<i>Terapija na otpustu, n (%):</i>			
<i>Aspirin</i>	1170 (97,3)	100 (97,1)	0,866
<i>Klopidogrel</i>	836 (69,6)	78 (75,7)	0,197
<i>OAK</i>	46 (3,8)	11 (10,7)	0,001
<i>ACEI</i>	948 (78,9)	80 (77,7)	0,778
<i>β blokatori</i>	661 (55,0)	64 (62,1)	0,161
<i>Statini</i>	1167 (98,1)	100 (97,1)	0,964

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulanti;

* Prema univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi

Rezultati multivarijante Coxove analize dati su u Tabeli 43.

Prediktori smrti kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije bili su stariji uzrast (HR 1,13; 95% CI 1,09-1,16; $p < 0,001$), statini u preoperativnoj terapiji (HR 1,60; 95% CI 1,04-2,46; $p = 0,040$), oralni antikoagulanti u terapiji na otpustu (HR 2,40; 95% CI 1,28-4,51; $p = 0,008$) i T1DM (HR 2,38; 95% CI 1,38-4,12; $p = 0,002$).

Tabela 43. Prediktori smrti kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije, prema multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi *

Varijable**	Hazard ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Starost	1,13	1,09 -1,16	< 0,001
Statini pre operacije	1,60	1,04 – 2,46	0,040
OAK u terapiji na otpustu	2,40	1,28 -4,51	0,008
T1DM	2,38	1,38 -4,12	0,002

OAK – oralni antikoagulanti; T1DM – tip 1 dijabetes melitus

*Smrt – DA vs. Smrt – NE

**Varijable uključene u multivarijantnu Coxovu regresionu analizu: starost, pol, T1DM, statini u preoperativnoj terapiji, holesterol $\geq 5,2$ mmol/L i OAK u terapiji na otpustu.

4.4.3.4. Prediktori restenoze kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Do ponovnog suženja operisane karotidne arterije (restenoze) došlo je posle 121 (10,4%) od 1162 karotidne endarterektomije. Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi restenoza je bila povezana sa hipelipidemijom ($p = 0,012$), hipertenzijom ($p = 0,077$) i oba tipa DM, T1DM i T2DM ($p = 0,010$ i $p = 0,065$) u ličnoj anamnezi (Tabela 44).

Tabela 44. Demografske karakteristike, ITM, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima u odnosu na pojavu restenoze kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	RESTENOZA		P vrednosti*
	NE (n=1041) (89,6%)	DA (n=121) (10,4%)	
Starost, $X \pm SD$	67,63 $\pm$ 7,58	67,45 $\pm$ 7,38	0,805
Pol – muški, n (%)	613 (58,9)	69 (57,0)	0,694
ITM, n (%):			0,830
<18,5	6 (0,6)	0 (0,0)	
18,5-24,9	353 (33,9)	42 (34,7)	
25-29,9	498 (47,8)	55 (45,5)	
≥ 30	184 (17,7)	24 (19,8)	
Pušenje, n (%)	489 (47,0)	61 (50,4)	0,474
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	73 (7,0)	8 (6,6)	0,870
PKI	63 (6,1)	10 (8,3)	0,344
AKB	84 (8,1)	7 (5,8)	0,378
Zastojna srčana slabost	17 (1,6)	1 (0,8)	0,505
Periferna arterijska bolest	156 (15,0)	22 (18,2)	0,356
Aneurizmataska bolest aorte	33 (3,2)	5 (4,1)	0,574
Hiperlipidemija	925 (88,9)	117 (96,7)	0,012
Hipertenzija	970 (93,2)	118 (97,5)	0,077
T1DM	69 (6,6)	16 (13,2)	0,010
T2DM	224 (21,5)	35 (28,9)	0,065
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	849 (81,6)	106 (87,6)	0,103
Klopidogrel	282 (27,1)	32 (26,4)	0,880
OAK	49 (4,7)	4 (3,3)	0,487
ACEI	762 (73,2)	81 (66,9)	0,146
β blokatori	492 (47,3)	61 (50,4)	0,511
Statini	669 (64,3)	77 (63,6)	0,891
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%)			
Holesterol ≥ 5.2 mmol/L	493 (47,9)	66 (55,0)	0,140
Trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L	560 (54,4)	60 (50,0)	0,364
Porodično opterećenje KVB, n (%)	486 (46,7)	55 (45,5)	0,797

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; ITM – indeks telesne mase; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Takođe, kod pacijenata sa restenozom, endarterektomija je češće bila hitna ($p=0,036$) – Tabela 45.

Tabela 45. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu u odnosu na pojavu restenoze kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije

Varijable	RESTENOZA		P vrednosti*
	NE (n=1041) (89,6%)	DA (n=121) (10,4%)	
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i>			
<i>Simptomatska</i>	364 (35,0)	41 (33,9)	0,813
<i>Komplikovan plak</i>	157 (15,1)	23 (19,0)	0,268
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i>			0,142
50-69%	151 (14,6)	25 (20,7)	
70-89%	582 (56,1)	62 (51,2)	
90-99%	304 (29,3)	34 (28,1)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i>			0,442
50-69%	178 (17,2)	18 (14,9)	
70-89%	97 (9,4)	14 (11,6)	
90-99%	39 (3,8)	7 (5,8)	
100%	92 (8,9)	4 (3,3)	
<i>Operativne varijable, n (%):</i>			
<i>Hitna endarterektomija</i>	10 (1,0)	4 (3,3)	0,036
<i>Vreme klemovanja:</i>			0,345
<10 min	198 (19,2)	24 (20,0)	
10 – 15 min	655 (63,6)	81 (67,5)	
>15 min	177 (17,2)	15 (12,5)	
<i>Terapija na otpustu, n (%):</i>			
<i>Aspirin</i>	1011 (97,1)	119 (98,3)	0,440
<i>Klopidogrel</i>	728 (69,9)	76 (62,8)	0,109
<i>OAK</i>	40 (3,8)	5 (4,1)	0,876
<i>ACEI</i>	816 (78,4)	95 (78,5)	0,975
<i>β blokatori</i>	571 (54,9)	69 (57,0)	0,649
<i>Statini</i>	1008 (96,8)	119 (98,3)	0,364

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant; i

*Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Multivarijantna logistička regresiona analiza identifikovala je četiri prediktora restenoze: hiperlipidemiju ($p=0,017$), hitnu endarterektomiju ($p=0,046$) i oba tipa DM, T1DM i T2DM ($p=0,008$ i $p=0,030$) – Tabela 46.

Tabela 46. Prediktori restenoze kao kasnog nepovoljnog ishoda karotidne endarterektomije, prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi *

Varijable**	Odds ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Hitna endarterektomija	3,40	1,11 – 12,83	0,046
Hiperlipidemija	3,49	1,10 – 8,60	0,017
T1DM	2,26	1,24 – 4,14	0,008
T2DM	1,62	1,03 – 2,46	0,030

T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus

* Restenoza – DA vs. Restenoza – NE

**Varijable uključene u multivarijantnu logističku regresionu analizu: hiperlipidemija, hipertenzija, T1DM, T2DM, hitna endarterektomija.

Kada je restenoza dodata u model Coxove multivarijantne analize identifikovana je kao nezavistan faktor rizika za pojavu glavnih kasnih nepovoljnih ishoda KEA (HR 2,50; 95% CI 1,37-4,54; $p=0,003$). Od 123 KEA praćene nekom od glavnih kasnih komplikacija, posle njih 14 došlo je i do pojave restenoze.

Od 46 KEA kod kojih je u periodu praćenja došlo je do pojave moždanog udara kao kasne komplikacije, čak 13 njih bilo je praćeno i restenozom (28,3%). Prema univarijantnoj Coxovoj analizi, pacijenti sa kasnim moždanim udarom, u poređenju sa onima bez njega, značajno češće su imali i restenozu ($p<0,001$). Prema multivarijantnoj Coxovoj analizi, restenoza je identifikovana kao prediktor moždanog udara tokom perioda praćenja (HR 3,63; 95% CI 1,91-6,91; $p<0,001$).

Pacijenti sa kasnim infarktom miokarda kao i oni koji su umrli u toku perioda praćenja se, u odnosu na ostale, nisu značajno razlikovali u učestalosti restenoze.

4.5. Povezanost dodatnih karakteristika dijabetesa melitusa i gojaznosti, kao ishrane i fizičke aktivnosti sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije

Kao što je u odeljku Metodologija istraživanja rečeno, u analizu je uključeno samo 506 karotidnih endarterektomija za koje su prikupljeni dodatni podaci o dijabetesu melitusu, gojaznosti, ishrani i fizičkoj aktivnosti ispitanika.

4.5.1. Rani nepovoljni ishodi

Povezanost potencijalnih faktora rizika sa ranim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije, prikazani su na tabelama 47, 48, 49 i 50.

Kako je broj pojedinačnih ranih komplikacija bio mali, one su posmatrane sve zajedno (infarkt miokarda, moždani udar i/ili TIA, postoperativna krvarenja, respiratorne, urološke, kardiološke komplikacije i lezije kranijalnih nerava).

Od 506 karotidnih endarterektomija, nakon 23 (4,5%) došlo je do pojave jedne ili više gore navedenih ranih komplikacija tokom 30 dana od operacije. Prema rezultatima univarijantne logističke regresione analize, osobe sa ranim komplikacijama, u odnosu na one bez ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, imale su značajno češće holesterol $\geq 5,2$ mmol/L ($p=0,027$) – Tabela 47, i simptomatsku karotidnu bolest ($p=0,024$) - Tabela 48, a značajno su ređe dobijali klopidoogrel u terapiji na otpustu ($p=0,004$) - Tabela 48.

Između onih sa i bez ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije nije bilo značajnih razlika u dodatnim karakteristikama dijabetesa melitusa, gojaznosti, ishrani i fizičkoj aktivnosti pre operacije – Tabela 49.

Tabela 47. Demografske karakteristike, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima – rane komplikacije

Varijable	Rane komplikacije NE	Rane komplikacije DA	P vrednosti*
	N=483 (95,5%)	N=23 (4,5%)	
Starost, $X \pm SD$	67,46 $\pm$ 7,14	66,39 $\pm$ 7,74	0,483
Pol - muški, n (%)	237 (56,5)	13 (56,5)	1,000
Pušenje, n (%)	245 (50,7)	13 (56,5)	0,588
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	32 (6,6)	2 (8,7)	0,699
PKI	27 (5,6)	1 (4,3)	0,800
AKB	31 (6,4)	1 (4,3)	0,692
Zastojna srčana slabost	6 (1,2)	0 (0,0)	0,999
Periferna arterijska bolest	81 (16,8)	2 (8,7)	0,318
Aneurizmatička bolest	22 (4,6)	1 (4,3)	0,963
Hiperlipidemija	428 (88,6)	22 (95,7)	0,314
Hipertenzija	458 (94,8)	20 (87,0)	0,121
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	298 (82,4)	18 (78,3)	0,613
Klopidogrel	131 (27,1)	7 (30,4)	0,728
OAK	19 (3,9)	1 (4,3)	0,921
ACEI	360 (74,5)	16 (69,6)	0,595
β blokatori	228 (47,2)	11 (47,8)	0,954
Statini	318 (65,8)	13 (56,5)	0,361
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%):			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	215 (44,5)	16 (69,6)	0,027
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	260 (53,8)	15 (65,2)	0,317
Porodično opterećenje KVB, n (%)	233 (48,2)	13 (56,5)	0,439

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; AKB – aorto-koronarni bajpas; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulanti; PKI – perkutana koronarna intervencija; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

* Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

Tabela 48. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu – rane komplikacije kod 506 KEA

Varijable	Rane komplikacije NE N=483 (95,5%)	Rane komplikacije DA N=23 (4,5%)	P vrednosti*
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i> :			
<i>Simptomatska</i>	159 (32,9)	13 (56,5)	0,024
<i>Komplikovan plak</i>	78 (16,1)	5 (21,7)	0,482
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i> :			0,540
50-69%	88 (18,2)	3 (13,0)	
70-89%	261 (54,0)	13 (56,5)	
90-99%	134 (27,7)	7 (30,4)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i> :			0,973
50-69%	81 (16,8)	6 (26,1)	
70-89%	46 (9,5)	3 (13,0)	
90-99%	20 (4,1)	0 (0,0)	
100%	33 (6,8)	1 (4,3)	
<i>Operativne varijable, n (%)</i> :			
<i>Hitna endarterektomija</i>	8 (1,7)	0 (0,0)	0,999
<i>Vreme klemovanja</i>			0,546
<10 min	106 (22,1)	6 (26,1)	
10 – 15 min	292 (60,8)	14 (60,9)	
>15 min	82 (17,1)	3 (13,0)	
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i> :			
<i>Aspirin</i>	471 (97,5)	22 (95,7)	0,586
<i>Klopidogrel</i>	353 (73,1)	10 (43,5)	0,004
<i>OAK</i>	17 (3,5)	1 (4,3)	0,834
<i>ACEI</i>	381 (78,9)	15 (65,2)	0,127
<i>β blokatori</i>	269 (55,7)	14 (60,9)	0,626
<i>Statini</i>	469 (97,1)	23 (100,0)	0,999

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulant

* Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Tabela 49. Dijabetes melitus, gojaznost, fizička aktivnost i ishrana – rane komplikacije kod 506 KEA

Varijable	Rane komplikacije NE N=483 (95,5%)	Rane komplikacije DA N=23 (4,5%)	P vrednosti*
Dijabetes melitus, n (%)	141 (29,2)	7 (30,4)	0,898
T1DM, n (%)	32 (6,6)	1 (4,3)	0,668
T2DM, n (%)	109 (22,6)	6 (26,1)	0,694
Trajanje DM, $X \pm SD$	10,72 $\pm$ 7,54	7,57 $\pm$ 4,28	0,285
DM sa komplikacijama, n (%)	42 (8,7)	2 (8,7)	0,989
Druge operacije, n (%)	58 (12,0)	3 (13,0)	0,988
Komplikacije posle drugih operacija, n (%)	8 (1,7)	0 (0,0)	0,968
ITM pre operacije, n (%):			0,798
<18,5	2 (0,4)	0 (0,0)	
18,5-24,9	154 (31,9)	6 (26,1)	
25-29,9	230 (47,6)	13 (56,5)	
≥ 30	97 (20,1)	4 (17,4)	
Trajanje gojaznosti ($X \pm SD$)	18,68 $\pm$ 11,66	28,25 $\pm$ 4,65	0,122
Gubici u telesnoj težini, n (%)	57 (11,8)	4 (17,4)	0,425
Dobijanje u telesnoj težini, n (%)	126 (26,1)	6 (26,1)	1,000
Maksimalni ITM, kategorije:			0,472
18,5-24,9	53 (11,0)	3 (13,0)	
25-29,9	245 (50,7)	13 (56,5)	
≥ 30	185 (38,3)	7 (30,4)	
Indeks fizičke aktivnosti pre KEA, $X \pm SD$:			0,139
na poslu	2,04 $\pm$ 0,68	2,25 $\pm$ 0,77	0,936
sportska	1,39 $\pm$ 0,52	1,40 $\pm$ 0,50	0,592
rekreativna	2,57 $\pm$ 0,56	2,63 $\pm$ 0,49	
Skor ishrane, pre KEA, $X \pm SD$	50,72 $\pm$ 15,24	52,99 $\pm$ 14,79	0,473
Skor ishrane, pre KEA, kategorije:			0,549
0 - 49.9 poena	189 (39,1)	11 (47,8)	
50 - 79.9 poena	282 (58,4)	11 (47,8)	
80 - 100 poena	12 (2,5)	1 (4,4)	

DM – dijabetes melitus; ITM – indeks telesne mase; KEA – karotidna endarterektomija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus;

* Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize (Tabela 50), nezavisni faktori rizika za pojavu ranih komplikacija bili su povišeni holesterol (OR 2.84; 95% CI 1.13-7.12; $p=0.026$) i simptomatska karotidna bolest (OR 2.81; 95% CI 1.19-6.66; $p=0.019$). Klopidoogrel u terapiji na otpustu identifikovan je kao protektivni faktor (OR 0.29; 95% CI 0.12-0.68; $p=0.005$).

Tabela 50. Značajni prediktori svih ranih komplikacija (IM, MU/TIA, postoperativna krvarenja, respiratorne, urološke, kardiološke komplikacije i lezije kranijalnih nerava), prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Varijable*	Odds Ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Holesterol ≥ 5.2 mmol/L	2,84	1,13-7,12	0,026
Simptomatska karotidna bolest	2,81	1,19-6,66	0,019
Klopidogrel u terapiji na otpustu	0,29	0,12-0,68	0,005

*Varijable uključene u multivarijantnu logističku regresionu analizu: kolesterol $\geq 5,2$ mmol/L, simptomatska karotidna bolest, klopidogrel u terapiji na otpustu.

4.5.2. Kasni infarkt miokrada i/ili moždani udar

Kasni infarkt miokarda i/ili moždani udar analizirani su zajedno, kao glavne kasne komplikacije, a u nedostatku dovoljnog broja ovih komplikacija za odvojene analize.

Od 506 karotidnih endarterektomija, posle 22 operacije (4,3%) tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja došlo je do kasnog IM i/ili MU.

Prema rezultatima univarijantne Cox-ove analize, pacijenti sa kasnim IM i/ili MU, u odnosu na one bez IM i/ili MU tokom perioda praćenja, imali su značajno ređe povišene vrednosti holesterola ($p=0,076$) i triglicerida ($p=0,084$) na prijemu – Tabela 51, klopidogrel ($p=0,073$) i ACEI ($p=0,095$) u terapiji na otpustu i značajno češće hitnu karotidnu endarterektomiju ($p=0,009$) – Tabela 52.

Tabela 51. Demografske karakteristike, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima – kasni IM i/ili MU kod 506 KEA

Varijable	Kasni IM i/ili MU – NE N=484 (95,7%)	Kasni IM i/ili MU – DA N=22 (4,3%)	P vrednosti*
Starost, $X \pm SD$	67,40 $\pm$ 7,17	67,73 $\pm$ 7,19	0,840
Pol – muški, n (%)	273 (56,4)	13 (59,1)	0,805
Pušenje, n (%)	244 (50,4)	14 (63,6)	0,234
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	32 (6,6)	2 (9,1)	0,654
PKI	25 (5,2)	3 (13,6)	0,103
AKB	32 (6,6)	0 (0,0)	0,419
Zastojna srčana slabost	6 (1,2)	0 (0,0)	0,729
Periferna arterijska bolest	77 (15,9)	6 (27,3)	0,167
Aneurizmataska bolest aorte	21 (4,3)	2 (9,1)	0,315
Hiperlipidemija	431 (89,0)	19 (86,4)	0,718
Hipertenzija	458 (94,6)	20 (90,9)	0,466
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	398 (82,2)	18 (81,8)	0,970
Klopidogrel	133 (27,5)	5 (22,7)	0,634
OAK	20 (4,1)	0 (0,0)	0,525
ACEI	359 (74,2)	17 (77,3)	0,738
β blokatori	225 (46,5)	14 (63,6)	0,119
Statini	318 (65,7)	13 (59,1)	0,529
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n %):			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	225 (46,5)	6 (27,3)	0,076
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	267 (55,2)	8 (36,4)	0,084
Porodično opterećenje KVB, n (%)	235 (48,6)	11 (50,0)	0,887

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulanti; PKI – perkutana koronarna intervencija; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

* Prema univarijantnoj Cox-ovoj analizi.

Tabela 52. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu – kasni IM i/ili MU kod 506 KEA

Varijable	Kasni IM i/ili MU – NE N=484 (95,7%)	Kasni IM i/ili MU – DA N=22 (4,3)	P vrednosti*
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%)</i> :			
<i>Simptomatska</i>	166 (34,3)	6 (27,3)	0,516
<i>Komplikovan plak</i>	81 (16,7)	2 (9,1)	0,362
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%)</i> :			0,141
50-69%	89 (18,4)	2 (9,1)	
70-89%	263 (54,3)	11 (50,0)	
90-99%	132 (27,3)	9 (40,9)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%)</i> :			0,186
50-69%	83 (17,1)	4 (18,2)	
70-89%	45 (9,3)	4 (18,2)	
90-99%	19 (3,9)	1 (4,5)	
100%	32 (6,6)	2 (9,1)	
<i>Operativne varijable, n (%)</i> :			
<i>Hitna endarterektomija</i>	6 (1,2)	2 (9,1)	0,009
<i>Vreme klemovanja</i>			0,953
<10 min	108 (22,5)	4 (18,2)	
10 – 15 min	291 (60,5)	15 (68,2)	
>15 min	82 (17,0)	3 (13,6)	
<i>Terapija na otpustu, n (%)</i> :			
<i>Aspirin</i>	472 (97,5)	21 (95,5)	0,527
<i>Klopidogrel</i>	351 (72,5)	12 (54,5)	0,073
<i>OAK</i>	18 (3,7)	0 (0,0)	0,547
<i>ACEI</i>	382 (78,9)	14 (63,6)	0,095
<i>β blokatori</i>	269 (55,6)	14 (63,6)	0,449
<i>Statini</i>	471 (97,3)	21 (95,5)	0,580

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulanti

* Prema univarijantnoj Cox-ovoj analizi.

Od dodatnih karakteristika DM, gojaznosti, ishrane i fizičke aktivnosti, između pacijenata sa i bez kasnog IM/MU jedina razlika postojala je u indeksu rekreativne fizičke aktivnosti, kako pre ($p=0,004$), tako i posle operacije ($p=0,009$) – Tabela 53. Rekreativna fizička aktivnost je bila češća kod onih bez datih komplikacija.

Tabela 53. Dijabetes melitus, gojaznost, fizička aktivnost, ishrana – kasni IM i/ili MU kod 506 KEA

Varijable	Kasni IM/MU – NE N=484 (95,7%)	Kasni IM/MU – DA N=22 (4,3)	P vrednosti*
<i>Dijabetes melitus, n (%)</i>	139 (28,7)	9 (40,9)	0,225
<i>T1DM, n (%)</i>	30 (6,2)	3 (13,6)	0,185
<i>T2DM, n (%)</i>	109 (22,5)	6 (27,3)	0,598
<i>Trajanje DM, X ± SD</i>	10,44 ± 7,58	12,56 ± 4,77	0,426
<i>DM sa komplikacijama, n (%)</i>	40 (8,3)	4 (18,2)	0,246
<i>Druge operacije, n (%)</i>	57 (11,8)	4 (18,2)	0,463
<i>Komplikacije posle drugih operacija, n (%)</i>	8 (1,7)	0 (0,0)	0,404
<i>ITM pre operacije, n (%):</i>			0,716
<18,5	2 (0,4)	0 (0,0)	
18,5-24,9	151 (31,2)	9 (40,9)	
25-29,9	235 (48,6)	8 (36,4)	
≥30	96 (19,8)	5 (22,7)	
<i>Trajanje gojaznosti (X ± SD)</i>	18,86 ± 11,58	22,80 ± 12,72	0,470
<i>ITM posle operacije, n (%):</i>			0,669
<18,5	7 (1,4)	0 (0,0)	
18,5-24,9	153 (31,6)	10 (45,4)	
25-29,9	232 (47,9)	7 (31,8)	
≥30	92 (19,0)	5 (22,7)	
<i>Maksimalni ITM, n (%)</i>			0,533
18,5-24,9	52 (10,7)	4 (18,2)	
25-29,9	248 (51,2)	10 (45,4)	
≥30	184 (38,0)	8 (36,4)	
<i>Gubici u telesnoj težini, n (%)</i>	58 (12,0)	3 (13,6)	0,824
<i>Dobijanje u telesnoj težini, n (%)</i>	125 (25,8)	7 (31,8)	0,527
<i>Indeks fizičke aktivnosti pre KEA, X ± SD:</i>			
na poslu	2,04 ± 0,69	2,15 ± 0,74	0,489
sportska	1,40 ± 0,52	1,34 ± 0,51	0,624
rekreativna	2,58 ± 0,55	2,25 ± 0,55	0,004
<i>Indeks fizičke aktivnosti posle KEA, X ± SD:</i>			
na poslu	1,61 ± 0,64	1,48 ± 0,55	0,352
sportska	1,30 ± 0,43	1,25 ± 0,39	0,618
rekreativna	2,37 ± 0,70	2,00 ± 0,83	0,009
<i>Skor ishrane, pre KEA, X ± SD</i>	52,99 ± 14,66	50,54 ± 18,01	0,424
<i>Skor ishrane, pre KEA:</i>			0,705
0 - 49.9 poena	191 (39,5)	9 (40,9)	
50 - 79.9 poena	280 (57,8)	13 (59,1)	
80 - 100 poena	13 (2,7)	0 (0,0)	
<i>Skor ishrane, posle KEA, X ± SD</i>	60,16 ± 14,47	57,95 ± 16,99	0,481
<i>Skor ishrane, posle KEA:</i>			0,983
0 - 49.9 poena	109 (22,5)	5 (22,7)	
50 - 79.9 poena	333 (68,8)	15 (68,2)	
80 - 100 poena	42 (8,7)	2 (9,1)	

DM – dijabetes melitus; ITM – indeks telesne mase; KEA – karotidna endarterektomija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

* Prema univariјantnoj Cox-ovoj analizi.

Prema rezultatima multivariјantne Cox-ove regresione analize (Tabela 54), nezavistan faktor rizika za pojavu kasnog IM i/ili MU bila je hitna endarterektomija (HR 7,04; 95% CI 1,63-30,35; $p=0,009$), dok je indeks rekreativne fizičke aktivnosti pre operacije imao protektivno dejstvo (HR 0,26; 95% CI 0,11-0,64; $p=0,003$).

Tabela 54. Značajni prediktori kasnog IM i/ili MU, prema multivariјantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi

Varijable*	Hazard Ratio	95% intervali poverenja	P vrednosti
Hitna endarterektomija	7,04	1,63-30,35	0,009
Indeks rekreativne fizičke aktivnosti, pre KEA	0,26	0,11-0,64	0,003

*Varijable uključene u multivariјantnu Coxovu regresionu analizu: holesterol $\geq 5,2$ mmol/L, trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, hitna endarterektomija, klopidoгrel i ACEI u terapiji na otpustu, indeks rekreativne fizičke aktivnosti pre KEA i indeks rekreativne fizičke aktivnosti posle KEA.

4.5.3. Restenoza

Do pojave restenoze došlo je nakon 54 karotidne endarterektomije (10,7%). Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, pacijenti kod kojih je došlo do ponovnog suženja operisane karotidne arterije su , u odnosu na pacijente bez restenoze, značajno češće imali prethodnu PKI ($p=0,016$) i pre operacije su češće koristili aspirin ($p=0,091$) i β blokatore ($p=0,033$), a ređe ACEI ($p=0,046$) – Tabela 55.

Tabela 55. Demografske karakteristike, pušenje, lična anamneza, preoperativna terapija, laboratorijske vrednosti na prijemu i porodično opterećenje kardiovaskularnim bolestima – restenoze kod 506 KEA

Varijable	Restenoza – NE N=452 (89,3%)	Restenoza – DA N=54 (10,7%)	P vrednosti*
Starost, $X \pm SD$	67,36 $\pm$ 7,26	67,83 $\pm$ 6,34	0,649
Pol – muški, n (%)	256 (56,6)	30 (55,6)	0,880
Pušenje, n (%)	227 (50,2)	31 (57,4)	0,319
Lična anamneza, n (%):			
Infarkt miokarda	30 (6,6)	4 (7,4)	0,831
PKI	21 (4,6)	7 (13,0)	0,016
AKB	30 (6,6)	2 (3,7)	0,410
Zastojna srčana slabost	6 (1,3)	0 (0,0)	0,999
Periferna arterijska bolest	73 (16,2)	10 (18,5)	0,657
Aneurizmataska bolest aorte	19 (4,2)	4 (7,4)	0,292
Hiperlipidemija	399 (88,3)	51 (94,4)	0,183
Hipertenzija	424 (93,8)	54 (100,0)	0,998
Preoperativna terapija, n (%):			
Aspirin	367 (81,2)	49 (90,7)	0,091
Klopidogrel	120 (26,5)	18 (33,3)	0,292
OAK	20 (4,4)	0 (0,0)	0,998
ACEI	342 (75,7)	34 (63,0)	0,046
β blokatori	206 (45,6)	33 (61,1)	0,033
Statini	299 (66,1)	32 (59,3)	0,316
Laboratorijske vrednosti na prijemu, n (%):			
Holesterol $\geq 5,2$ mmol/L	207 (45,8)	24 (44,4)	0,784
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L	250 (55,3)	25 (46,3)	0,175
Porodično opterećenje KVB	221 (48,9)	25 (46,3)	0,718

AKB – aorto-koronarni bajpas; ACEI – inhibitori enzima angiotenzin konvertaze; KVB – kardiovaskularne bolesti; OAK – oralni antikoagulant; PKI – perkutana koronarna intervencija; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

* Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

Pacijenti sa i bez restenoze tokom perioda praćenja razlikovali su se takođe u stepenu ipsilateralne stenoze ($p=0,025$) i hitnosti KEA ($p=0,026$), kao i u korišćenju ACE-inhibitora ($p=0,069$) i β blokatora ($p=0,051$) u terapiji na otpustu – Tabela 56.

Tabela 56. Karakteristike karotidne bolesti, operativne varijable i terapija na otpustu – restenoze kod 506 KEA

Variable	Restenoza – NE N=452 (89,3%)	Restenoza – DA N=54 (10,7%)	P vrednosti*
<i>Karakteristike karotidne bolesti, n (%):</i>			
Simptomatska	158 (35,0)	14 (25,9)	0,188
Komplikovan plak	71 (15,7)	12 (22,2)	0,225
<i>Ipsilateralna stenoza, n (%):</i>			0,025
50-69%	74 (16,4)	17 (31,5)	
70-89%	251 (55,5)	23 (42,6)	
90-99%	127 (28,1)	14 (25,9)	
<i>Kontralateralna stenoza, n (%):</i>			0,289
50-69%	79 (17,5)	8 (14,8)	
70-89%	43 (9,5)	6 (11,1)	
90-99%	18 (4,0)	2 (3,7)	
100%	33 (7,3)	1 (1,9)	
<i>Operativne varijable, n (%):</i>			
Hitna endarterektomija	5 (1,1)	3 (5,6)	0,026
Vreme klemovanja:			0,474
<10 min	100 (22,3)	12 (22,4)	
10 – 15 min	270 (60,1)	36 (66,7)	
>15 min	79 (17,6)	6 (11,1)	
<i>Terapija na otpustu, n (%):</i>			
Aspirin	439 (97,1)	54 (100,0)	0,999
Klopidogrel	324 (71,7)	39 (72,2)	0,934
OAK	18 (4,0)	0 (0,0)	0,998
ACEI	359 (79,4)	37 (68,5)	0,069
β blokatori	246 (54,4)	37 (68,5)	0,051
Statini	438 (96,9)	54 (100,0)	0,999

ACEI – inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze; OAK – oralni antikoagulanti

* Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

Nije bilo značajnih razlika u dodatnim karakteristikama dijabetesa melitusa kod pacijenata sa i bez restenoze tokom perioda praćenja – Tabela 75. Međutim, od dodatnih karakteristika gojaznosti, pacijenti sa restenozom su značajno duže bili gojazni ($p=0,099$) i češće su imali gubitke u telesnoj težini ($p=0,051$). Ove dve grupe pacijenata razlikovale su se i u indeksu sportske fizičke aktivnosti posle operacije ($p=0,087$) – Tabela 57.

Tabela 57. Dijabetes melitus, gojaznost, fizička aktivnost, ishrana – restenoze kod 506 KEA

Varijable	Restenoza - NE N=452 (89,3%)	Restenoza – DA N=54 (10,7%)	P vrednosti*
<i>Dijabetes melitus, n (%)</i>	131 (29,0)	17 (31,5)	0,703
<i>T1DM, n (%)</i>	28 (6,2)	5 (9,3)	0,392
<i>T2DM, n (%)</i>	103 (22,8)	12 (22,2)	0,925
<i>Trajanje DM, X ± SD</i>	10,28 ± 7,20	12,76 ± 9,07	0,197
<i>DM sa komplikacijama, n (%)</i>	41 (9,1)	3 (5,6)	0,461
<i>Druge operacije, n (%)</i>	56 (12,4)	5 (9,3)	0,520
<i>Komplikacije posle drugih operacija, n (%)</i>	8 (1,8)	0 (0,0)	0,844
<i>ITM pre operacije, n (%):</i>			0,956
<18,5	2 (0,4)	0 (0,0)	
18,5-24,9	142 (31,4)	18 (33,3)	
25-29,9	218 (48,2)	25 (46,3)	
≥30	90 (19,9)	11 (20,4)	
<i>Trajanje gojaznosti (x ± SD)</i>	18,38 ± 11,22	24,64 ± 13,71	0,099
<i>ITM posle operacije, n (%):</i>			0,631
<18,5	7 (1,5)	0 (0,0)	
18,5-24,9	142 (31,4)	21 (38,9)	
25-29,9	216 (47,8)	23 (42,6)	
≥30	87 (19,2)	10 (18,5)	
<i>Maksimalni ITM, n (%):</i>			0,736
18,5-24,9	43 (10,6)	8 (14,8)	
25-29,9	233 (51,5)	25 (46,3)	
≥30	171 (37,8)	21 (38,9)	
<i>Gubici u telesnoj težini, n (%)</i>	50 (11,1)	11 (20,4)	0,051
<i>Dobijanje u telesnoj težini, n (%)</i>	117 (25,9)	15 (27,8)	0,765
<i>Indeks fizičke aktivnosti pre KEA, X ± SD:</i>			
na poslu	2,06 ± 0,69	1,94 ± 0,70	0,237
sportska	1,40 ± 0,51	1,36 ± 0,55	0,622
rekreativna	2,57 ± 0,55	2,61 ± 0,57	0,610
<i>Indeks fizičke aktivnosti posle KEA, X ± SD:</i>			
na poslu	1,62 ± 0,64	1,49 ± 0,60	0,147
sportska	1,31 ± 0,44	1,20 ± 0,36	0,087
rekreativna	2,36 ± 0,71	2,23 ± 0,70	0,193
<i>Skor ishrane, pre KEA, X ± SD</i>	52,61 ± 15,05	55,18 ± 12,49	0,229
<i>Skor ishrane, pre KEA:</i>			0,182
0 - 49.9 poena	185 (40,9)	15 (27,8)	
50 - 79.9 poena	254 (56,2)	39 (72,2)	
80 - 100 poena	13 (2,9)	0 (0,0)	
<i>Skor ishrane, posle KEA, X ± SD</i>	59,89 ± 14,79	61,46 ± 12,75	0,455
<i>Skor ishrane, posle KEA:</i>			0,696
0 - 49.9 poena	103 (22,8)	11 (20,4)	
50 - 79.9 poena	310 (68,6)	38 (70,4)	
80 - 100 poena	39 (8,6)	5 (9,3)	

DM – dijabetes melitus; ITM – indeks telesne mase; KEA – karotidna endarterektomija; T1DM – tip 1 dijabetes melitus; T2DM – tip 2 dijabetes melitus; $X \pm SD$ – aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija;

*Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

Multivarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da je od ispitivanih faktora samo niži stepen ipsilateralne stenoze imao statistički značajno protektivno dejstvo na pojavu restenoze (OR 0,92; 95% interval poverenja 0,86-0,98; $p=0,009$) – Tabela 58.

Tabela 58. Značajni prediktori restenoze, prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Varijable*	Odds Ratio	95% intervali poverenja	P vrednost
Ipsilateralna stenoza	0,92	0,86-0,98	0,009

*Varijable uključene u multivarijantnu logističku regresionu analizu: prethodna PKI, aspirin, ACEI i β blokatori u preoperativnoj terapiji, ipsilateralna stenoza, hitna endarterektomija, ACEI i β blokatori u terapiji na otpustu, trajanje gojaznosti, gubici u telesnoj težini, indeks sportske fizičke aktivnosti posle KEA.

5. DISKUSIJA

Prema rezultatima naše studije, pacijenti sa T1DM, u poređenju sa onima bez DM, nisu se značajno razlikovali u učestalosti ranih nepovoljnih ishoda KEA. Međutim, pacijenti sa T2DM su, u odnosu na pacijente bez DM, češće imali TIA/moždani udar, češće su umirali, imali respiratorne komplikacije i reoperacije tokom ranog, perioperativnog perioda. Tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, od kasnih nepovoljnih ishoda KEA, oboleli od T1DM su značajno češće imali infarkt miokarda, smrtni ishod i restenozu u poređenju sa pacijentima bez DM. Pacijenti sa T2DM su, u odnosu na one bez DM, imali značajno veću učestalost moždanog udara, smrtnog ishoda i restenoze kao kasnih nepovoljnih ishoda.

Prilikom utvrđivanja prediktora glavnih ranih nepovoljnih ishoda KEA (infarkt miokarda, moždani udar/TIA i/ili smrt), ni T1DM ni T2DM nisu bili nezavisni faktori rizika za njihovu pojavu. Međutim, T1DM je identifikovan kao prediktor glavnih kasnih nepovoljnih ishoda KEA (infarkt miokarda, moždani udar i/ili smrt).

Cilj karotidne endarterektomije, koja predstavlja „zlatni standard“ u tretmanu ekstrakranijalne karotidne bolesti (93), je primarna ili sekundarna prevencija moždanog udara. Opšte poznato je da je dijabetes melitus (DM) značajan faktor rizika za pojavu moždanog udara (95). Meta-analiza 39 studija je pokazala da je prevalencija DM kod osoba koje su imale moždani udar skoro 30%, daleko više nego u opštoj populaciji (80). Moždani udar kod obolelih od DM je povezan sa lošijim ishodima, uključujući veću stopu mortaliteta, lošije funkcionalne ishode, duži boravak u bolnici, češće rehospitalizacije, kao i češću pojavu rekurentnog moždanog udara (80). DM takođe negativno utiče na težinu ekstrakranijalne karotidne bolesti (175). Veći stepen karotidne stenoze kod obolelih od DM povećava rizik za neželjene ishode (176). U studiji *Hoke i saradnika*, pacijenti sa DM i asimptomatskom karotidnom stenozom $\geq 50\%$ imali su svega $\sim 20\%$ šanse da prežive narednih 12 godina (176). DM i karotidna ateroskleroza poznate su „tihe ubice“ sa snažnim aditivnim dejstvom. Upravo zbog toga je karotidna endarterektomija od posebne koristi kod obolelih od DM sa karotidnom bolešću.

Međutim, prema nekim studijama prisustvo DM povećava rizik za postoperativne komplikacije nakon velikih vaskularnih procedura (177). Još je 2010. godine, u vodiču za lečenje karotidne bolesti Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju, istaknuta veza između DM i povećanog rizika za postoperativne vaskularne događaje (178).

Do sada su se randomizovane kliničke studije uglavnom bavile poređenjem efikasnosti dve postojeće procedure karotidne revaskularizacije (endarterektomija vs. stenting) (179-181), sa minimalnim fokusom na kohortu pacijenata obolelih od DM. Jedno od zapažanja meta-analize tri evropske randomizovane kliničke studije, koje su upoređivale efikasnost endarterektomije i stentinga, je da su pacijenti sa DM imali više stope primarnih nepovoljnih ishoda (moždanog udara ili smrti) u odnosu na one bez DM (182). Ipak, u dosadašnjoj literaturi, na osnovu rezultata brojnih nerandomizovanih studija (93, 94, 96-98), uticaj DM na ishode karotidne endarterektomije nije u potpunosti jasan.

Mnoge studije ispitivale su uticaj DM na ishode obe procedure karotidne revaskularizacije (183-186). *Adegbala i saradnici* su, u svojoj studiji sa 128.664 pacijenta podvrgnutih jednoj od revaskularizacionih procedura u periodu od 2007. do 2010. godine, pokazali da nekomplikovani DM nije bio povezan sa povećanim rizikom za periproceduralne ishode (184). Nasuprot tome, DM sa hroničnim komplikacijama bio je značajan faktor rizika za nepovoljne ishode karotidne endarterektomije. Slično,

Parlani i saradnici identifikovali su DM kao prediktora perioperativnog moždanog udara/smrti u grupi pacijenata podvrgnutoj endarterektomiji, ali ne i u grupi koja se podvrgla stenting (185). Meta-analiza iz 2016. godine, koja je obuhvatila deset studija sa karotidnom endarterektomijom, tri studije sa karotidnim stentingom i jednu studiju koja je uključila obe revaskularizacione procedure, potvrdila je povećan rizik kod pacijenata sa DM za periproceduralni moždani udar i smrt, kao i povećani dugoročni mortalitetni rizik (186). U nedavnoj studiji *Casana i saradnika*, DM je bio povezan sa povećanim rizikom za periproceduralne nepovoljne ishode, ali ne i za dugoročne ishode tokom trogodišnjeg perioda praćenja (94).

Rezultati studija, koje su ispitivale povezanost DM sa ranim i kasnim ishodima isključivo karotidne endarterektomije, takođe nisu konzistentni. Efekat DM na rane ishode karotidne endarterektomije je dvosmislen. U našoj studiji su postojale razlike u učestalosti TIA/moždanog udara, smrti, respiratornih komplikacija i reoperacija tokom 30 dana od intervencije između pacijenata sa T2DM i pacijenata bez DM. Međutim, pacijenti sa T1DM i pacijenti bez DM nisu se razlikovali u učestalosti ranih komplikacija nakon KEA, niti su T1DM i T2DM identifikovani kao prediktori glavnih ranih komplikacija. U brojnim drugim studijama stope ranih perioperativnih ishoda nisu se značajno razlikovale kod pacijenata sa i bez DM (97, 187-192), ali u ovim studijama pacijenti nisu bili stratifikovani prema tipu DM, kao u našoj.

Sa druge strane, postoje studije (93, 98, 185, 193) koje su pokazale povećan perioperativni rizik kod pacijenata sa DM. U studiji *Dorigo i saradnika*, pacijenti sa DM imali su čak tri puta veći rizik za perioperativni smrtni ishod, dok nije bilo razlika između pacijenata sa i bez DM u pogledu perioperativnog moždanog udara (93). Pored razlika u vrsti ranih komplikacija, rizik za perioperativne nepovoljne ishode razlikovao se i u zavisnosti od tipa DM, ali i simptomatskog statusa pacijenata sa različitim tipovima DM (96). Naime, kod asimptomatskih pacijenata sa insulin-zavisnim DM stope perioperativnog moždanog udara/smrti bile su iznad dozvoljenih vrednosti ustanovljenih međunarodnim vaskularnim vodičima, sa konstatacijom da asimptomatski pacijenti na insulinskoj terapiji nemaju korist od karotidne endarterektomije (96). U istoj grupi pacijenata sa dodatnim anatomskim faktorima visokog rizika stope perioperativnih nepovoljnih ishoda bile su udvostručene. Međutim, učestalost perioperativnih nepovoljnih ishoda kod pacijenata sa insulin-nezavisnim DM bila je slična kao kod pacijenata bez DM (96). U retrospektivnoj analizi koja je obuhvatila različite vaskularne procedure, uključujući i karotidnu endarterektomiju, perioperativna hiperglikemija (>10 mmol/L unutar 72h od intervencije) bila je povezana sa povećanom smrtnošću i većom učestalošću nepovoljnih ishoda (infarkta miokarda, moždanog udara, bubrežne insuficijencije i infekcije rane) tokom 30 dana od vaskularne procedure (194). Dalje, u kanadskoj studiji, DM je identifikovan kao prediktor moždanog udara ili smrti u ranom perioperativnom periodu nakon karotidne endarterektomije (195). Štaviše, DM je uključen u prediktivni skor ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije kao jedna od varijabli sa najvećim brojem poena (196). U ovom prediktivnom modelu, kada je DM podeljen na tipove, rizik za rane nepovoljne ishode KEA bio je veći kod insulin-zavisnog DM nego kod insulin-nezavisnog DM (OR 1,55 vs. OR 1,41, redom).

Razlike među studijama postojale su i kada su analizirane kasne komplikacije karotidne endarterektomije. U našoj studiji, od kasnih komplikacija, infarkt miokarda, smrtni ishod i restenoza bili su značajno češći kod pacijenata sa T1DM, u odnosu na pacijente bez DM. Između pacijenata sa T2DM i pacijenata bez DM značajne razlike postojale su u učestalosti moždanog udara, smrti i restenoze. Restenoza se obično definiše kao suženje lumena karotidne arterije veće od 50% (197). Incidencija asimptomatske restenoze nakon karotidne endarterektomije kreće se u rasponu od 1% do 37%, dok je

1% - 8% pacijenata sa simptomatskom restenozom (197). Rana restenoza (unutar 36 meseci od endarterektomije) rezultat je neointimalne hiperplazije, dok kasna restenoza (nakon 36 meseci od operacije) predstavlja rekurentnu aterosklerotsku leziju karotidne arterije (198-201). Posledice ponovnog suženja karotidne arterije mogu biti ozbiljne, uključujući ipsilateralni moždani udar. Prosečna stopa ipsilateralnog moždanog udara kod pacijenata sa restenozom prethodno endarterektomisane karotidne arterije iznosi oko 5,5% (202). Meta-analiza 18 studija sa preko 17.000 pacijenata je pokazala da je DM prediktor restenoze nakon karotidne revaskularizacije, kada su obe procedure posmatrane zajedno (203). Međutim, analiza podgrupa (endarterektomisanih i pacijenata podvrgnutih karotidnom stentingu) nije identifikovala DM kao nezavisni faktor rizika za pojavu restenoze. Slično našoj studiji, u studiji *Casana i saradnika*, restenoza je bila značajno češća kod obolelih od DM tokom trogodišnjeg perioda praćenja (94). Pacijenti sa DM imali su kraće preživljavanje bez pojave restenoze tokom 7 godina od endarterektomije i u studiji *Dorigo i saradnika* (93). Objašnjenja dosadašnjih studija su da DM povećava rizik za nastanak restenoze povećanom neointimalnom hiperplazijom i ubrzanim rastom novih aterosklerotskih lezija na mestu povrede karotidnog krvnog suda, tj. na mestu karotidne endarterektomije (93, 204, 205). Hiperglikemija kod pacijenata sa DM potencira odgovor zida krvnog suda na povredu (206). Dalje, krajnji produkti glikacije učestvuju u aktivaciji inflamatornih ćelija, stimulišu proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i doprinose abnormalnoj proizvodnji matriksa, pri čemu svi navedeni procesi doprinose nastanku restenoze (207). U literaturi je opisano nekoliko neželjenih efekata insulinske terapije koji su povezani sa pojavom restenoze. Insulin negativno utiče na balans između tromboze i fibrinolize (208), potencira proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih ćelija (verovatno preko faktora rasta sličnih insulinu) (209) i pogoršava dijabetesnu dislipidemiju (210), pri čemu su u posebnom riziku oboleli od T1DM.

U našoj studiji, pored restenoze, pacijenti sa T1DM su značajno češće imali infarkt miokarda i češće su umirali tokom perioda praćenja, u poređenju sa pacijentima bez DM. Jedna od najčešćih makrovaskularnih komplikacija DM je upravo infarkt miokarda. Pacijenti sa DM imaju tri puta veći rizik za infarkt miokarda, koji se kod njih događa 15 godina ranije, u odnosu na pacijente bez DM (211, 212). Štaviše, nije retkost da je infarkt miokarda prva klinička manifestacija DM (213). Dodatno, kod obolelih od DM smrtnost od infarkta miokarda je veća, kao i rizik od rekurentnih ishemijskih događaja (214, 215). U populaciji obolelih od DM, infarkt miokarda predstavlja vodeći uzrok smrti (216). Kod pacijenata sa T1DM, za koji je poznato da dovodi do prevremene smrtnosti, infarkt miokarda je odgovoran za čak dve trećine smrtnih slučajeva (217). T1DM takođe je povezan sa lošijim dugoročnim ishodima različitih vaskularnih procedura (218, 219).

Pacijenti sa T2DM, pored češćeg smrtnog ishoda i pojave restenoze u kasnom postoperativnom periodu, takođe su češće imali moždani udar u odnosu na pacijente bez DM. Kao što je ranije rečeno, moždani udar je, posle koronarne bolesti srca, vodeći uzrok smrti kod pacijenata sa DM (78).

Kada je karotidna endarterektomija u pitanju, rezultati najnovije meta-analize, koja je obuhvatila 19 studija sa 122.003 pacijenta, pokazali su da je DM povezan i sa kratkoročnim i sa dugoročnim nepovoljnim ishodima ove procedure (220). Štaviše, 5,1% pacijenata sa DM imalo je kratkoročne i čak 12,2% dugoročne nepovoljne ishode karotidne endarterektomije. U ovoj meta-analizi urađene su i analize podgrupa pacijenata prema simptomatskom statusu (simptomatski/asimptomatski) i prema tipu DM (insulin-zavisni/insulin-nezavisni). Potvrđeno je da DM ima veći uticaj na pojavu nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije kod asimptomatskih pacijenata. Dodatno je pokazano da su oba tipa DM povezana sa povećanim rizikom za rane i kasne nepovoljne ishode KEA. Rezultati ove meta-analize sugerišu da pacijenti sa insulin-zavisnim DM imaju veći rizik u odnosu na one sa insulin-nezavisnim

DM. Objašnjenje autora je da primena egzogenog insulina može dovesti do abnormalnih hipoglikemija, dobijanja u telesnoj masi i jatrogene hiperinsulinemije, neželjenih terapijskih efekata povezanih sa povećanim kardiovaskularnim rizikom (221).

U našoj studiji, T1DM je identifikovan kao prediktor glavnih kasnih nepovoljnih ishoda (infarkta miokarda, moždanog udara i/ili smrti) tokom 4 godine od karotidne endarterektomije. Slično našem istraživanju, korejski istraživači *Jeong i saradnici*, upoređivali su glavne rane i kasne nepovoljne ishode karotidne endarterektomije kod pacijenata sa T2DM i bez DM (97). Glavne nepovoljne ishode definisali su kao fatalni ili nefatalni moždani udar, infarkt miokarda i/ili smrtni ishod. Korejski autori identifikovali su T2DM kao nezavistan faktor rizika za pojavu glavnih kasnih nepovoljnih ishoda, dok prediktivna uloga T2DM u pojavi ranih nepovoljnih ishoda nije uočena (97). U švedskoj studiji, kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom, primećeno je značajno smanjenje preživljavanja nakon 5 godina od endarterektomije. Jedan od prediktora smanjene dugovečnosti bio je DM (222). *Leško i saradnici* su identifikovali DM kao prediktora kraćeg preživljavanja ne samo nakon karotidne endarterektomije, već i nakon karotidnog stentinga tokom šestogodišnjeg perioda praćenja (223). U studiji koja je ispitivala faktore rizika povezane sa petogodišnjim preživljavanjem nakon KEA kod asimptomatskih pacijenata, insulin-zavisni DM identifikovan je kao jedan od glavnih faktora rizika za smrtni ishod (224). Autori ove studije čak zaključuju da životni vek asimptomatskih pacijenata sa insulin-zavisnim DM neće biti dovoljno dug kako bi ostvarili korist od ove hirurške intervencije. Prema rezultatima naše studije, pacijenti sa oba tipa DM (T1DM i T2DM) imali su kraće preživljavanje nakon karotidne endarterektomije. Dodatno, analizom prediktora pojedinačnih kasnih komplikacija dobili smo da je T1DM nezavistan faktor rizika za pojavu kasnog infarkta miokarda, smrti i restenoze, dok je T2DM identifikovan kao prediktor kasnog moždanog udara i restenoze.

Sledeći cilj našeg istraživanja bio je ispitivanje povezanosti gojaznosti sa nepovoljnim ishodima KEA. Prema rezultatima naše studije nije bilo značajnih razlika u učestalosti ranih nepovoljnih ishoda između upoređivanih ITM kategorija. Jedini izuzetak bila su perioperativna krvarenja koja su značajno ređa bila kod predgojaznih u odnosu na normalno uhranjene pacijente. Značajne razlike između upoređivanih ITM grupa nisu postojale ni u učestalosti kasnih nepovoljnih ishoda KEA. Dodatno, povećan ITM nije identifikovan kao prediktor glavnih kasnih nepovoljnih ishoda (bilo pojedinačnih ili posmatranih zajedno), kao ni restenoze tokom perioda praćenja.

Pandemija gojaznosti zahvatila je čitav svet, uključujući i našu zemlju. Prema podacima poslednjeg istraživanja zdravlja stanovništva Srbije iz 2019. godine, 36,3% našeg stanovništva je predgojazno, dok je 20,8% gojazno (68). Prognoze Svetske federacije za gojaznost, koje se odnose na našu zemlju, vrlo su zabrinjavajuće. Očekuje se da 2035. godine prevalencija gojaznosti u našoj zemlji bude 34%, sa godišnjim porastom u periodu od 2020-2035. od čak 2,1% (225).

Gojaznost je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak i progresiju ateroskleroze, kao i njenih kardiovaskularnih manifestacija. Ipak, kod pacijenata sa već dijagnostikovanim kardiovaskularnim bolestima, uticaj gojaznosti na klinički tok i smrtnost od ovih bolesti i dalje je kontradiktoran. Veza između gojaznosti i ishoda različitih vaskularnih procedura takođe je zbunjujuća, sa sve većim brojem gojaznih pacijenata koji se njima podvrgavaju.

U nekim studijama uočena je povećana stopa mortaliteta kod gojaznih pacijenata nakon određenih vaskularnih intervencija (137, 138). *Johnson i saradnici*, koji su ispitivali uticaj gojaznosti na ishode obe reparacione procedure aneurizme abdominalne aorte (hirurške i endovaskularne),

identifikovali su gojaznost kao prediktora kardioloških i bubrežnih komplikacija posle hirurške intervencije, kao i infekcija nakon obe procedure (137). U sličnoj studiji *Giles i saradnika*, morbidna gojaznost ($ITM \geq 40$) bila je povezana sa povećanom smrtnošću samo nakon otvorene hirurške reparacije aneurizme abdominalne aorte, sa savetom da se gojazni pacijenti, naročito morbidno gojazni, sa aneurizmom abdominalne aorte, ipak leče endovaskularno a ne hirurški, kada je to anatomski izvodljivo (138).

Sa druge strane, postoje studije u kojima je, nakon određenih vaskularnih operacija, mortalitet bio manji kod gojaznih pacijenata (140, 141, 226, 227). Meta-analiza osam studija sa preko 90.000 pacijenata, koji su se podvrgli različitim vaskularnim operacijama, potvrdila je „paradoks gojaznosti“ (140).

Podaci o povezanosti gojaznosti sa ishodima karotidne endarterektomije takođe nisu konzistentni. *Jackson i saradnici* su u svojoj studiji, koja je obuhvatila 3.645 karotidnih endarterektomija, pokazali da je gojaznost nezavistan faktor rizika za perioperativnu smrt i kardiološke komplikacije nakon karotidne endarterektomije (144). Neke ranije studije su sugerisale da se gojazni pacijenti ređe podvrgavaju zdravstvenim pregledima od negojaznih (228, 229). Stoga, autori ove studije pretpostavljaju da je povećan mortalitetni rizik kod gojaznih pacijenata posledica veće prevalencije nedijagnostikovanih i nelečenih komorbiditeta kod njih. Vezu između gojaznosti i kardioloških komplikacija nakon karotidne endarterektomije objašnjavaju verovatno prisutnom koronarnom bolešću i miokardijalnom disfunkcijom usled povećane telesne težine (144).

Suprotno, druga studija *Jackson i saradnika* sprovedena na velikom uzorku (23.652 karotidne endarterektomije) potvrdila je paradoks gojaznosti (145). Gojaznost I stepena bila je paradoksalno povezana sa smanjenim rizikom za moždani udar nakon karotidne endarterektomije.

U manjoj studiji, sa 300 karotidnih endarterektomija, *Tyson i saradnici* su našli da povećan ITM nije povezan sa povećanim rizikom za intraoperativne i perioperativne komplikacije nakon karotidne endarterektomije (146).

Slično našoj studiji, *Arinze i saradnici* su, u nedavnoj studiji sa čak 89.079 pacijenata, ispitivali povezanost ITM kako sa ranim tako i sa kasnim ishodima karotidne endarterektomije (230). Kada su rani nepovoljni ishodi u pitanju, ITM nije bio povezan sa perioperativnim moždanim udarom, lezijom kranijalnih nerava, niti infekcijom operativne rane. Prekomerna telesna težina i gojaznost takođe nisu bili povezani sa smrtnim ishodom u ranom perioperativnom periodu. Međutim, morbidno gojazni pacijenti ($ITM \geq 40$) imali su značajno povećan rizik za perioperativne kardiološke komplikacije. Tokom 30 dana od operacije, kod pothranjenih pacijenata uočen je povećan mortalitetni rizik. U istoj grupi pacijenata ($ITM < 18,5$) bio je prisutan i povećan rizik za reoperacije usled krvarenja. Autori ove velike studije pretpostavljaju da je kod gojaznih pacijenata bilo otežano dijagnostikovanje hematoma, kao najčešćeg oblika krvarenja, usled adipoznosti vrata.

U našoj studiji perioperativna krvarenja bila su značajno ređa kod predgojaznih pacijenata u poređenju sa normalno uhranjenim. Prema rezultatima nekih studija, krvarenje nakon karotidne endarterektomije može biti češće kod pacijenata na dvostrukoj antitrombotičnoj terapiji pre operacije (231, 232). Kombinovana terapija aspirinom i klopidoogrelom bila je prisutna u 25,4% naših ispitanika, ali bez značajnih razlika u distribuciji između upoređivanih ITM grupa.

U istoj studiji *Arinze i saradnika*, kod pothranjenih pacijenata, pored povećanog ranog mortalitetnog rizika, uočena je povećana smrtnost i nakon 1, odnosno 5 godina od karotidne endarterektomije. Dodatno, tokom perioda praćenja, preživljavanje je bilo bolje kod predgojaznih i gojaznih pacijenata, naglašavajući paradoksalni efekat gojaznosti (230).

Paradoksalni uticaj gojaznosti bio je prisutan i u studiji *Volkers i saradnika* prilikom analize kasnih komplikacija posle revaskularizacije simptomatske karotidne stenozе (233). Pacijenti sa ITM od 25-30 imali su značajno manji dugoročni rizik za moždani udar ili smrt nakon karotidne endarterektomije ili stentinga, u odnosu na pacijente sa ITM od 20-25.

Slično našoj studiji, *Jeong i saradnici* su pokazali da ITM nije povezan ni sa ranim ni sa kasnim glavnim ishodima karotidne endarterektomije (97). Glavnim ishodima smatrali su fatalni ili nefatalni moždani udar, infarkt miokarda i smrtni ishod bilo kog uzroka. Ipak, identifikovali su povećan ITM kao prediktora restenoze tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja.

Nedavna studija *Blecha i saradnika*, koja je ispitivala faktore rizika za smrtni ishod tokom 5 godina od karotidne endarterektomije kod asimptomatskih pacijenata, identifikovala je ITM<20 kao prediktora udaljenog mortaliteta (57). U našoj studiji simptomatski i asimptomatski pacijenti podvrgnuti karotidnoj endarterektomiji analizirani su zajedno, što može biti jedan od razloga za postojeće razlike u rezultatima između našeg i drugih istraživanja.

Postoji nekoliko objašnjenja paradoksa gojaznosti u dosadašnjoj literaturi. Neke studije ističu povezanost adiponektina sa ovim paradoksom (145, 234-236). Literaturni podaci pokazuju da su niže vrednosti adiponektina, prisutne kod pacijenata sa povećanim ITM, povezane sa smanjenim mortalitetnim rizikom nakon kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (234-236). Slično, neki autori fenomen boljih rezultata kod gojaznih pacijenata, nakon različitih vaskularnih procedura, objašnjavaju sniženim nivoima adiponektina kod njih (140). *Vice versa*, u studiji *Persson i saradnika*, visoke koncentracije adiponektina u plazmi bile su povezane sa povećanim dugoročnim mortalitetnim rizikom nakon karotidne endarterektomije (237). Autori ove studije pretpostavljaju da kod osoba sa visokim kardiovaskularnim rizikom dolazi do povećane serumske koncentracije adiponektina kao pokušaj kontraregulacije sistemske inflamacije usled generalizovane ateroskleroze. Adiponektin, hormon koji sekretuje masno tkivo, često se opisuje kao najveći antagonist brojnih hormona i citokina koji imaju proinflamatorno, proaterogeno, protrombogeno i dijabetogeno dejstvo. Dalje, neke studije objašnjavaju paradoks gojaznosti višim vrednostima preoperativnih albumina kod gojaznih pacijenata, što ukazuje na njihov bolji nutritivni status i posledično bolji odgovor na gladovanje i stres usled operacije (227, 238). Neki autori pak smatraju da viši nivoi cirkulišućih lipoproteina, prisutni kod gojaznih pacijenata, mogu neutralisati bakterijske toksine i proinflatorne citokine, štiteći na taj način gojazne pacijente od njihovog negativnog uticaja (239). Do smanjenja telesne težine često dolazi usled starenja i prisustva drugih oboljenja, poput malignih bolesti i srčane insuficijencije (240). Takođe, pacijenti sa smanjenom telesnom težinom češće su starije životne dobi od onih sa normalnom ili povećanom telesnom težinom (241). Kao jedan od razloga za paradoks gojaznosti navodi se upotreba ITM u proceni gojaznosti (123). Štaviše, *Banack i Stokes* u svom editorijalu preporučuju da se paradoks gojaznosti uzme sa skepticizmom (242). Ovi urednici smatraju da paradoks gojaznosti uopšte nije paradoks već posledica nekih metodoloških razlika među studijama, poput obrnute uzročnosti ili pristrasnosti selekcije.

Jedno od ograničenja naše studije je upotreba samo ITM u proceni gojaznosti. Iako je ITM najčešće korišćeno sredstvo za procenu gojaznosti u epidemiološkim i kliničkim studijama, ovaj indeks ne uzima u obzir distribuciju masnog tkiva, niti razlikuje bezmasnu od masne mase. Abdominalna

gojaznost, koja je u najsnažnijoj korelaciji sa kardiovaskularnim rizikom, preciznije se procenjuje drugim antropometrijskim indeksima (obim struka, obim struka-kuka, obim struka-butine), ili korišćenjem metoda za procenu telesnog sastava (bioelektrična impedansa, osteodenzitometrija, CT, MR) (226, 243). Međutim, prema nekim studijama, abdominalno masno tkivo čak može biti zastupljenije kod osoba sa normalnim ITM nego kod onih sa povećanim ITM (102). Dalje, u našoj studiji smo, zbog veoma malog broja, isključili pothranjene pacijente, a sva tri stepena gojaznosti posmatrana su zajedno. Sve ove pojedinačne kategorije uhranjenosti mogu biti povezane sa nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije.

Ispitivanje udruženog efekta dijabetesa melitusa i gojaznosti učinjeno je analizom ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije kod gojaznih, predgojaznih i normalno uhranjenih pacijenata bez DM, zatim kod istih ITM grupa obolelih od DM, i na kraju upoređivanjem gojaznih, predgojaznih i normalno uhranjenih pacijenata sa DM sa svim ITM kategorijama pacijenata bez DM.

Naša analiza je pokazala da su gojazni pacijenti bez DM, od ranih nepovoljnih ishoda, značajno češće imali kardiološke komplikacije (postoperativnu hipertenziju i aritmije) u odnosu na sve upoređivane kategorije ITM (predgojazne, normalno uhranjene, kao i predgojazne i normalno uhranjene pacijente zajedno). Od kasnih nepovoljnih ishoda, značajno češće su imali infarkt miokarda u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima takođe bez DM.

Međutim, između različitih ITM grupa obolelih od DM nije bilo značajnih razlika u učestalosti nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, kako ranih tako ni kasnih.

Od ranih nepovoljnih ishoda, gojazni pacijenti sa DM su se, u poređenju sa različitim ITM kategorijama pacijenata bez DM, značajno razlikovali u učestalosti TIA/moždanog udara, smrtnog ishoda i respiratornih komplikacija. Između predgojaznih pacijenata sa DM i različitih kategorija ITM pacijenata bez DM značajne razlike su postojale u učestalosti perioperativnih krvarenja, respiratornih, kardioloških komplikacija i reoperacija. Prilikom poređenja normalno uhranjenih pacijenata sa DM sa različitim kategorijama ITM onih bez DM, značajne razlike nađene su samo u reoperacijama.

Od kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, glavne razlike između obolelih od DM sa ITM ≥ 30 i pacijenata bez DM sa ITM < 30 bile su u restenozi i moždanom udaru, koji su značajno češći bili u grupi pacijenata sa DM. Međutim, gojazni pacijenti sa i bez DM nisu se međusobno razlikovali u učestalosti kasnih nepovoljnih ishoda. Predgojazni pacijenti sa DM i pacijenti bez DM različitih kategorija ITM razlikovali su se u učestalosti infarkta miokarda, smrtnog ishoda i restenoze tokom perioda praćenja. Dodatno, normalno uhranjeni pacijenti sa DM imali su kasni infarkt miokarda značajno češće od nekoliko ITM grupa pacijenata bez DM.

Kao što je ranije rečeno, podaci o povezanosti gojaznosti sa ranim i kasnim ishodima karotidne endarterektomije nisu konzistentni, i kreću se od pozitivne korelacije (144), preko nepostojanja povezanosti (146, 97), do tzv. „paradoksa gojaznosti“ (145, 233). Naše istraživanje, sprovedeno na čitavoj studijskoj populaciji, pokazalo je da nema razlika u učestalosti ni ranih ni kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije između različitih ITM grupa (gojazni, predgojazni i normalno uhranjeni pacijenti). Jedini izuzetak bila su perioperativna krvarenja koja su bila značajno ređa kod predgojaznih u poređenju sa normalno uhranjenim pacijentima. Međutim, među pacijentima bez DM, oni koji su bili gojazni su značajno češće imali kardiološke komplikacije od ranih, kao i infarkt miokarda od kasnih nepovoljnih ishoda. Ovi rezultati, slično mnogim drugim istraživanjima, naglašavaju vezu između gojaznosti i kardiovaskularnih bolesti. Gojaznost, ne samo što direktno doprinosi razvoju drugih

kardiovaskularnih faktora rizika (dislipidemija, T2DM, hipertenzija, poremećaji spavanja), već je povezana sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom i nezavisno od drugih kardiovaskularnih faktora rizika (244).

DM je opštepoznati faktor rizika za kardiovaskularne bolesti (116, 245). Već je utvrđeno da istovremeno prisustvo gojaznosti i T2DM povećava rizik za kardiovaskularne događaje (246, 247). Takođe, povećan ITM i kod osoba sa T1DM dodatno povećava kardiometabolički rizik (158, 248). Ovaj rizik je posebno visok kod osoba sa dvostukim dijabetesom - DD (158). Dvostruki dijabetes se najčešće sreće kod gojaznih osoba sa T1DM kod kojih je prisutna i insulinska rezistencija, kao glavna karakteristika T2DM (249, 250). Može biti prisutan i kod obolelih od T1DM sa normalnom telesnom težinom, ali znatno ređe (150). DD je povezan, ne samo sa povećanim rizikom za mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije, već i sa povećanim rizikom za kardiovaskularni i ukupni mortalitet (164, 251).

Uticaj istovremenog prisustva DM i gojaznosti na rezultate karotidne endarterektomije kod pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolešću nedovoljno je ispitan. U istraživanjima koja su do sada rađena, ispitivan je uticaj metaboličkog sindroma (MetSy), koji predstavlja klaster kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući hipertenziju, gojaznost, povećane vrednosti glukoze i triglicerida i snižene vrednosti holesterola velike gustine (HDL-holesterol), na ishode karotidne endarterektomije (183, 167-170).

U studiji *Visser i saradnika* pokazano je da MetSy nema uticaja ni na rane ni na kasne ishode karotidne endarterektomije (167). Međutim, pacijenti sa DM, kao jednom od komponenti MetSy, imali su veću učestalost nepovoljnih ishoda, naročito ipsilateralnih cerebrovaskularnih događaja. Za procenu gojaznosti autori ove studije koristili su ITM.

Sa druge strane, *Protack i saradnici* su pokazali da pacijenti sa MetSy imaju povećan rizik za periproceduralne, kao i udaljene komplikacije nakon karotidne revaskularizacije (183). Međutim, kada su autori ove studije isključili pacijente sa dijagnozom dijabetesa i posmatrali samo one sa preddijabetesom, MetSy nije bio značajan faktor rizika za pojavu komplikacija. Prema rezultatima njihove studije pacijenti sa MetSy i dijabetesom, kao jednim od kriterijuma za postavljanje njegove dijagnoze, spadaju u najrizičniji grupu. Čak su zaključili da je dugoročna prevencija moždanog udara loša u prisustvu MetSy. U našoj studiji, pacijenti sa DM i gojaznošću značajno češće su imali moždani udar kao kasnu komplikaciju, u odnosu na sve pacijente bez DM.

U studiji *Casana i saradnika* pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su značajno povećan rizik kako za rane (unutar 30 dana), tako i za kasne (tokom 3 godine) neželjene ishode obe revaskularizacione procedure, karotidne endarterektomije i karotidnog stentinga (168). Od komponenti MetSy, hiperglikemija, snižene vrednosti HDL-holesterola i povišen ITM bili su povezani sa povećanim rizikom kako za rane tako i za kasne komplikacije.

Williams i saradnici su pokazali da je metabolički sindrom nezavistan prediktor restenoze tokom perioda praćenja. Međutim, nijedna od pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma nije identifikovana kao prediktor restenoze (169). Slično, u našoj studiji, pacijenti sa DM i povećanim ITM su značajno češće imali restenozu u odnosu na različite ITM kategorije pacijenata bez DM. Pored toga, u našem istraživanju su oba tipa DM identifikovana kao prediktori restenoze.

U nedavnoj studiji, sa preko 50.000 endarterektomisanih pacijenata, od kojih je 14,2% imalo metabolički sindrom, uočena je pozitivna korelacija između metaboličkog sindroma i nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (170). Interesantno, autori ove studije su dobili da je gojaznost *per se* bila protektivna za pojavu kardiovaskularnih događaja nakon intervencije.

U našoj studiji gojazni pacijenti sa DM i gojazni pacijenti bez DM nisu se značajno razlikovali u učestalosti ni ranih ni kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije. Ova činjenica ukazuje na značaj gojaznosti u nastanku nepovoljnih ishoda.

Prilikom ispitivanja udruženog efekta DM i gojaznosti na pojavu nepovoljnih ishoda KEA, DM je posmatran u celini, bez podele na tipove, zbog malih brojeva tako stratifikovanih grupa za poređenje.

Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je i identifikacija prediktora nepovoljnih ishoda KEA, kako glavnih ranih, tako i glavnih kasnih komplikacija.

Prediktori glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkt miokarda, moždani udar/TIA i/ili smrt) bili su prethodna perkutana koronarna intervencija (PKI) i povišene vrednosti triglicerida, dok su aspirin i ACEI u terapiji na otpustu imali protektivno dejstvo.

Prethodna PKI, kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji, ukazuje na generalizovani aterosklerotski proces. Istovremeno prisustvo koronarne i karotidne arterijske bolesti čest je slučaj. Kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji prevalencija koronarne bolesti srca kreće se od 40-50% (252). Poznato je da je koronarna bolest srca značajan faktor rizika za pojavu neželjenih ishoda nakon velikih hirurških intervencija, a neke studije su pokazale da je i prediktor lošijih rezultata karotidne endarterektomije (253-255). Stoga, brojne studije naglašavaju značaj preoperativne kardiološke evaluacije i eventualne koronarne intervencije pre same karotidne endarterektomije (254, 256, 257). Randomizovana klinička studija iz 2010. godine potvrdila je pozitivan efekat preoperativne koronarografije, praćene perkutanom koronarnom intervencijom (PKI) ukoliko je neophodno, na učestalost srčanih ishemijskih događaja nakon karotidne endarterektomije, kod pacijenata bez prethodno postavljene dijagnoze koronarne bolesti srca (258).

Naša studija identifikovala je i povišene vrednosti triglicerida kao prediktora glavnih ranih nepovoljnih ishoda KEA. Povišene vrednosti triglicerida ukazuju na prisustvo lipidnih ostataka bogatih trigliceridima, za koje se veruje da imaju veći aterogeni potencijal od LDL partikula (259). Nedavno su *Miura i saradnici* identifikovali povišene vrednosti *non-fasting* triglicerida kao nezavistan faktor rizika za progresiju karotidne stenozе (260). Ista grupa autora u svom pregledu literature ističe povišene vrednosti triglicerida, kako natašte tako i postprandijalno, kao faktor rizika za napredovanje karotidne stenozе i pojavu cerebrovaskularnih događaja (261).

U našoj studiji dva leka u terapiji na otpustu imala su protektivno dejstvo na pojavu glavnih ranih ishoda: aspirin i ACEI. Slično našoj studiji, *Schoenefeld i saradnici* su pokazali da je perioperativna upotreba aspirina, kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji, povezana sa smanjenim rizikom za kardiološke i neurološke nepovoljne ishode (262). Ranija meta-analiza šest randomizovanih kliničkih studija potvrdila je protektivno dejstvo antitrombotične terapije na pojavu moždanog udara nakon karotidne endarterektomije (263). S obzirom da i dalje ne postoji jasan konsenzus o optimalnoj perioperativnoj antiagregacionoj terapiji kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji, *Zimmermann i saradnici* su upoređivali različite režime perioperativne antiagregacione terapije. Utvrdili su da je učestalost moždanog udara i/ili smrti bila značajno veća kod pacijenata koji

nisu koristili nikakvu antiagregacionu terapiju u poređenju sa pacijentima na monoterapiji aspirinom (264).

Ranije je utvrđeno da ACE-inhibitori deluju protektivno na kardiovaskularni sistem putem nekoliko mehanizama, uključujući kontrolu hipertenzije, inhibiciju agregacije trombocita, smanjenje oksidativnog stresa, stimulaciju produkcije azot-oksida i povećanje endogene fibrinolize (265, 266). Štaviše, pokazano je i da vrše stabilizaciju karotidnog plaka (267). Nedavna studija sa 73.174 pacijenta ispitala je povezanost različitih terapijskih režima inhibitorima renin-angitenzin-aldosteron sistema (RAAS) sa nepovoljnim ishodima karotidne revaskularizacije (268). U poređenju sa pacijentima koji su prekinuli terapiju RAAS inhibitorima posle revaskularizacije procedure ili ih nikada nisu koristili, kontinuirana upotreba ovih inhibitora (pre i posle karotidne revaskularizacije) bila je povezana sa smanjenim rizikom za perioperativni moždani udar i smrt.

Naša studija identifikovala je pet prediktora glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkta miokarda, moždanog udara i/ili smrti). Nezavisni faktori rizika za njihovu pojavu bili su starost, periferna arterijska bolest, kontralateralna karotidna stenoza, OAK u terapiji na otpustu, kao i T1DM (o čijoj je prediktivnoj ulozi već bilo reči).

Optepoznato je da je starost dominantan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti (56). Starost je takođe jedan od ključnih faktora prilikom razmatranja revaskularizacije procedure kod pacijenata sa karotidnom stenozom (269). Subanaliza različitih starosnih grupa CREST (*the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial*) studije pokazala je da je starost pacijenta od većeg prediktivnog značaja za nepovoljne ishode karotidnog stentinga, nego karotidne endarterektomije (270). Do sada najveća populaciona studija, sa skoro 90.000 pacijenata, potvrdila je da je karotidna endarterektomija, u poređenju sa karotidnim stentingom, superiornija procedura kod starijih osoba (271). Nedavna studija, koja je poredila rane i kasne nepovoljne ishode karotidne endarterektomije kod osamdesetogodišnjaka i mlađih asimptomatskih pacijenata, nije uočila značajne razlike ni u ranim ni u kasnim komplikacijama između ove dve starosne grupe (272). Sa druge strane, mnoge studije identifikovale su starost kao prediktora lošijih rezultata i kraćeg preživljavanja nakon karotidne endarterektomije (57-59, 222, 253, 273, 274), slično našim rezultatima. Stariji pacijenti imaju kalcifikovanije i krtije karotidne arterije, pri čijoj manipulaciji postoji veća verovatnoća da aterosklerotski debris karotidnog plaka uzrokuje tromboembolijski ishemijski događaj (269).

Periferna arterijska bolest ukazuje na sistemsku prirodu ateroskleroze i često je udružena sa karotidnom bolešću. U studiji *van Lammeren i saradnika*, periferna arterijska bolest je jedan od prediktora glavnih nepovoljnih ishoda (infarkta miokarda, moždanog udara i/ili smrti) karotidne endarterektomije (275). Slično, *Ogata i saradnici* su, u svojoj maloj studiji sa 312 endarterektomisanih pacijenata, pokazali da je prisustvo periferne arterijske bolesti u snažnoj korelaciji sa pojavom infarkta miokarda nakon karotidne endarterektomije (276). U istoj studiji pacijenti sa perifernom arterijskom bolešću imali su i značajno veći mortalitet tokom petogodišnjeg perioda praćenja (276). Prediktivna uloga periferne arterijske bolesti u pojavi kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije potvrđena je i u studiji *Vilariño-Rico i saradnika* (277).

U nekim studijama, kontralateralna karotidna stenoza je opisana kao faktor koji doprinosi pojavi ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (195, 222, 278-281), ali njena prediktivna uloga u pojavi kasnih nepovoljnih ishoda i dalje je diskutabilna. Naša studija identifikovala je kontralateralnu karotidnu stenozu kao prediktora glavnih kasnih komplikacija. Pacijenti sa kontralateralnom karotidnom stenozom imaju bilateralnu karotidnu bolest i posledično veće opterećenje kardiovaskularnim rizikom

(281). *Patel i saradnici* su identifikovali signifikantnu kontralateralnu karotidnu stenozu ili okluziju kao prediktora, ne samo ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, već i dugoročnog mortaliteta (282). Slično našoj studiji, rezultati nedavne studije *Moreira i saradnika* potvrdili su prediktivnu ulogu kontralateralne karotidne stenozе u pojavi glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (283).

Nalaz da su oralni antikoagulanti u terapiji na otpustu prediktori glavnih kasnih nepovoljnih ishoda, mogao bi se objasniti činjenicom da se OAK koriste kod atrijalne fibrilacije za koju mi nismo imali podatke. Atrijalna fibrilacija i karotidna bolest često se sreću kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom (284). Pokazano je da prisustvo atrijalne fibrilacije značajno povećava dugoročni rizik za moždani udar nakon karotidne revaskularizacije (285).

Pored određivanja prediktora glavnih ranih i glavnih kasnih nepovoljnih ishoda KEA, identifikovali smo i prediktore pojedinačnih kasnih komplikacija.

Prilikom analize prediktora pojedinačnih kasnih komplikacija, pored već identifikovanih prediktora glavnih kasnih nepovoljnih ishoda, dodatni nezavisni faktori rizika bili su: prethodni aorto-koronarni bajpas za infarkt miokarda, klopidoogrel u preoperativnoj terapiji za moždani udar, statini u preoperativnoj terapiji za smrt, kao i hiperlipidemija i hitna intervencija za pojavu restenoze. T2DM identifikovan je kao prediktor dva pojedinačna kasna nepovoljna ishoda, moždanog udara i restenoze.

T2DM se smatra važnim faktorom rizika za progresiju aterosklerotske bolesti i nastanak njenih kardiovaskularnih komplikacija. Nedavna švedska studija je pokazala da je dugoročni relativni rizik za moždani udar nakon karotidne revaskularizacije 30% veći kod pacijenata sa T2DM, u odnosu na pacijente bez DM (286). U istoj studiji, oboleli od T2DM imali su i veći dugoročni rizik za smrtni ishod, kao i glavne kasne komplikacije (moždani udar, infarkt miokarda i/ili smrt) nakon karotidne intervencije. Ista grupa autora, u studiji iz 2023. godine, koja je ispitivala vezu između glikemijske kontrole (procenjene na osnovu vrednosti HbA1C) i ishoda karotidne intervencije kod pacijenata sa T2DM, je utvrdila da je loše regulisana glikemija povezana sa povećanim dugoročnim rizikom za moždani udar ili smrt (287). U studiji *Noh i saradnika*, koja je obuhvatila 2.006 pacijenata sa T2DM i bez klinički manifestne kardiovaskularne bolesti, je pokazano da je rizik za nepovoljne kardiovaskularne događaje (moždani udar, infarkt miokarda ili ukupni mortalitet) veći kod onih sa dužim trajanjem T2DM (≥ 10 godina) i značajnom karotidnom stenozom (50-69%) (288). Kao što je ranije pomenuto, korejski autori *Jeong i saradnici*, identifikovali su T2DM kao prediktora glavnih kasnih nepovoljnih ishoda KEA tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja (97). U istoj studiji, prilikom utvrđivanja prediktora pojedinačnih kasnih komplikacija, T2DM bio je značajno povezan sa pojavom moždanog udara, slično rezultatima naše studije. Naime, u ovoj studiji su stope moždanog udara iznosile 7,2% kod pacijenata sa T2DM, odnosno 2,7% kod onih bez DM, potvrđujući da je efikasnost KEA u dugoročnoj prevenciji moždanog udara lošija u prisustvu T2DM (97). Međutim, stope restenoze bile su slične kod pacijenata sa T2DM i pacijenata bez DM, što je u suprotnosti sa našim nalazom prediktivne uloge T2DM u pojavi restenoze nakon KEA.

Aorto-koronarni bajpas (AKB), pored ranije pomenute PKI, predstavlja metodu revaskularizacije koronarnih arterija. Uznapredovala aterosklerotska bolest može se manifestovati u više arterijskih sistema. Prethodni AKB ukazuje na generalizovani aterosklerotski proces i posledično veći kardiovaskularni rizik. Slično našim rezultatima, *Kazantsev i saradnici* su identifikovali prethodni AKB kao prediktora kasnih komplikacija nakon karotidne endarterektomije (289). Identifikacija povišenih

vrednosti triglicerida kao protektivnog faktora za pojavu kasnog infarkta miokarda je neobična. Međutim, između povišenih vrednosti triglicerida i starosti pacijenata nađena je negativna korelacija (mlađi pacijenti imali su više vrednosti triglicerida - $p=0,018$), što verovatno može objasniti naš rezultat. Takođe, manja učestalost povišenih vrednosti triglicerida kod pacijenata sa infarktom miokarda može biti posledica upotrebe fibrata. Meta-analiza pet randomizovanih kliničkih studija pokazala je povoljan efekat fibrata na redukciju kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dislipidemijom (290). Podaci o terapiji fibratima nisu prikupljeni u našoj studiji.

U našem istraživanju, pored starosti i T2DM kao prediktora kasnog moždanog udara o kojima je već bilo reči, dodatni nezavistan faktor rizika za pojavu ove kasne komplikacije bila je upotreba klopogrela u terapiji pre operacije. Ovaj lek često se propisuje simptomatskim pacijentima sa prethodnim moždanim udarom. Neke studije identifikovale su prethodni moždani udar kao prediktora nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (291, 292). U našoj studiji analiziran je simptomatski status pacijenata, ali ne i vrsta simptoma.

Naša studija identifikovala je statine u preoperativnoj terapiji kao prediktore smrti tokom perioda praćenja, što je uglavnom suprotno rezultatima drugih studija u kojima je preoperativna statinska terapija bila protektivni faktor (58, 59, 284). Upotreba statina može se posmatrati kao indirektan pokazatelj generalizovane ateroskleroze koja dovodi do nastanka drugih komorbiditeta, a koji doprinose ukupnom mortalitetu. *Krafcić i saradnici* su pokazali da je preoperativna upotreba statina, kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji, češća kod onih sa većom učestalošću komorbiditeta (293). *Chen i saradnici* su analizirali pridržavanje preporučenoj terapiji kod pacijenata sa različitim vaskularnim oboljenjima, uključujući i karotidnu bolest. Dobili su da su najveće oscilacije u pridržavanju preporučenoj statinskoj terapiji, verovatno zbog njihovih neželjenih efekata (294). Ipak, svi vaskularni vodiči, kod pacijenata sa karotidnom bolešću, preporučuju dugoročnu upotrebu statina za primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (24, 38).

Pored oba tipa DM, prediktori restenoze bili su i hiperlipidemija i hitna endarterektomija. Hiperlipidemija je opštepoznati faktor rizika za aterosklerotsku bolest. Nekoliko studija pokazalo je da je hiperlipidemija i faktor rizika za pojavu restenoze nakon karotidne revaskularizacije (295-298). Patofiziološki mehanizam nastanka ponovnog suženja operisane karotidne arterije uključuje oksidaciju LDL čestica i nastanak nestabilnog, penastog, nekrotičnog karotidnog plaka na endarterektomisanom mestu (299). Meta-analiza iz 2019. godine pokazala je da postoji pozitivna korelacija između hiperlipidemije i restenoze nakon karotidne revaskularizacije kada su obe revaskularizacione procedure posmatrane zajedno, ali ne i posle karotidne endarterektomije (203). Što se tiče hitne endarterektomije (<48h od pojave simptoma), smatra se potencijalnim faktorom rizika za perioperativne nepovoljne ishode (300-303), naročito moždani udar. Međutim, prema rezultatima nekih studija, nisu nađene razlike u dugoročnom riziku za moždani udar ili smrt između hitne i elektivne endarterektomije (303, 304). Ipak, uticaj hitne intervencije na pojavu restenoze nedovoljno je ispitan u dosadašnjoj literaturi.

Radi ispitivanja povezanosti dodatnih karakteristika DM i gojaznosti, kao i ishrane i fizičke aktivnosti sa nepovoljnim ishodima KEA, dodatni podaci prikupljeni su za 506 KEA.

Svi rani nepovoljni ishodi KEA su analizirani zajedno, zbog malog broja pojedinačnih ranih komplikacija. Naša analiza je pokazala da nijedan dodatni podatak o DM, gojaznosti, ishrani i fizičkoj aktivnosti pacijenata nije bio značajno različit između onih koji su imali i onih koji nisu imali rane nepovoljne ishode. Nezavisni faktori rizika za pojavu ranih nepovoljnih ishoda u ovoj grupi pacijenata

bili su povišeni holesterol i simptomatska karotidna bolest. Klopido­grel u terapiji na otpustu identifikovan je kao protektivni faktor.

Opštepoznato je da je hiperholesterolemija glavni faktor rizika za aterosklerotsku bolest (305, 306). Hiperholesterolemija udružena sa povišenim nivoima lipoproteina male gustine (LDL, eng *low density lipoproteins*) dovodi do penetracije ovih čestica u zid arterijskog krvnog suda, njihove oksidacije i stvaranja penastih ćelija, što rezultuje oštećenjem endotela, inicijacijom i progresijom aterosklerotskog procesa. Brojne studije su pokazale da je upotreba statina, kao antilipemika prvog izbora, u korelaciji sa smanjenom učestalošću nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (307-309).

Što se tiče simptomatske karotidne bolesti, već je uočeno da rizik za pojavu ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije zavisi od simptomatskog statusa pacijenata pre operacije, i da se povećava sa porastom težine simptoma (34, 36, 292). Sistematski pregled 10 studija pokazao je da pacijenti sa krešendo TIA i moždanim udarom u evoluciji predstavljaju najrizičniju grupu (310).

Klopido­grel u terapiji na otpustu identifikovan je kao protektivni faktor za pojavu ranih nepovoljnih ishoda u analizi 506 karotidnih endarterektomija. Optimalna periproceduralna antitrombocitna terapija kod pacijenata koji se podvrgavaju nekoj od karotidnih procedura predmet je opsežnih naučnih debata. Nedavno je međunarodni eksperts­ki tim, na osnovu kritičkog pregleda literature, formulisao niz preporuka (311). Asimptomatskim pacijentima preporučuje se upotreba aspirina (75-100 mg/dan) ili klopido­gre­la (75 mg/dan), dok je preporuka za simptomatske pacijente dualna antiagregaciona terapija (311). Uglavnom je preoperativna upotreba klopido­gre­la češća kod simptomatskih pacijenata. *Manunga i saradnici*, na osnovu rezultata novije studije o uticaju kontinuirane upotrebe klopido­gre­la na ishode karotidne endarterektomije, sugerišu da je klopido­grel deo “optimalne medikamentozne terapije” i da ga ne treba prekidati pre KEA, s obzirom da nisu uočili povezanost klopido­gre­la sa postoperativnim komplikacijama (312).

Od kasnih nepovoljnih ishoda, infarkt miokarda i moždani udar su analizirani zajedno kao glavne kasne komplikacije, dok je restenoza posebno analizirana. Nezavistan faktor rizika za pojavu kasnog IM / MU bila je hitna endarterektomija, dok je indeks rekreativne fizičke aktivnosti pre operacije imao protektivno dejstvo. Prilikom određivanja prediktora restenoze, niži stepen ipsilateralne stenoze identifikovan je kao protektivni faktor.

Rezultati ispitivanja povezanosti kasnog IM / MU sa hitnom endarterektomijom nisu konzistentni. Zajednička analiza NASCET i ECST studije je pokazala da su pacijenti operisani u roku od 2 nedelje od pojave simptoma imali najveće apsolutno smanjenje rizika za pojavu rekurentnog moždanog udara tokom 5 godina od operacije (40). Međutim, nekoliko studija je identifikovalo hitnu endarterektomiju (<48h od pojave simptoma) kao prediktora ranih nepovoljnih ishoda, naročito moždanog udara (300, 301, 303), dok u istraživanjima *Cui i saradnika* (303) i *De Blasis i saradnika* (304) nisu uočene razlike u učestalosti kasnih nepovoljnih ishoda između hitne i elektivne operacije. Dalja istraživanja o kasnim nepovoljnim ishodima karotidne endarterektomije, u zavisnosti od vremena njenog izvođenja su svakako neophodna.

Što se tiče rekreativne fizičke aktivnosti pre operacije, koja je u našem istraživanju identifikovana kao protektivni faktor za pojavu kasnog IM / MU, pokazano je da slabija fizička pripremljenost za vaskularne operacije (eng. “*fitness for surgery*”), čak i kod minimalno invazivnih procedura, povećava rizik za pojavu postoperativnih komplikacija (313). Lošija kardiorespiratorna kondicija je identifikovana kao prediktor povećanog morbiditeta i mortaliteta nakon velikih hirurških

intervencija (314, 315). “Prehabilitacija”, u vidu profilaktičke zdravstvene intervencije nekoliko nedelja pre planirane operacije, unapređuje fiziološke rezerve organizma i redukuje negativan odgovor na stres izazvan operacijom (316). Obuhvata prestanak pušenja, konzumacije alkohola, poboljšanje ishrane, ali i fizičke kondicije u vidu različitih individualno prilagođenih treninga, koji za cilj imaju poboljšanje opšteg zdravstvenog stanja pacijenta i redukciju modifikujućih faktora rizika. Pozitivni efekti preoperativne terapije vežbanjem opisani su kod pacijenata koji su bili podvrgnuti različitim operativnim zahvatima (317-319). Naime, stope postoperativnih komplikacije bile su značajno niže kod onih koji su vežbali. Hirurška intervencija dovodi do značajnog hemodinamskog stresa i povećane potrebe za kiseonikom, a jedan od benefita preoperativne terapije vežbanjem je upravo poboljšanje kardiorespiratorne kondicije (320). U našoj studiji, pacijenti čiji je indeks rekreativne fizičke aktivnosti pre operacije bio viši, imali su niže stope infarkta miokarda i/ili moždanog udara postoperativno. Efekat fizičke aktivnosti na ishode karotidne endarterektomije nedovoljno je ispitan, ali su rezultati studija o povezanosti preoperativne fizičke aktivnosti i ishoda drugih operativnih zahvata slični našem nalazu (321, 322). Meta-analiza *Zheng i saradnika*, koja se bavila ispitivanjem veze između preoperativnog vežbanja i oporavka nakon operacije srca, je pokazala da je boravak u bolnici kraći a oporavak brži kod pacijenata koji su vežbali (322). Autori ove meta-analize navode da preoperativno vežbanje povećava srčanu rezervu pacijenta, smanjuje miokardijalnu kiseoničnu potrošnju, poboljšava metabolizam lipida i ugljenih hidrata i unapređuje moždanu cirkulaciju (322), a svi ovi procesi mogu se smatrati protektivnim i za pojavu postoperativnog infarkta miokarda i moždanog udara. U studiji *Kehler i saradnika* (321), preoperativna fizička aktivnost bila je nezavisno povezana sa smanjenim rizikom za kombinovani nepovoljni ishod (rehospitalizacija/mortalitet) nakon kardiohirurških intervencija.

Protektivni faktor za pojavu restenoze, kao kasnog ishoda kod naših pacijenata, bio je niži stepen ipsilateralne stenozе. Drugim rečima, viši stepen ipsilateralne stenozе bio je faktor rizika za pojavu restenoze nakon karotidne edarterektomije. To se moglo po logici i očekivati, ali za sada nema sličnih nalaza u drugim istraživanjima. Zapravo, od karakteristika primarne karotidne stenozе, u dosadašnjim studijama se uglavnom ističe tip karotidnog plaka kao značajan prediktivni faktor za pojavu restenoze (323, 324). Naime, nestabilni plak, plak sa velikim lipidnim jezgrom i većom infiltracijom inflamatornim ćelijama predstavlja faktor rizika za ponovnu stenozu endarterektomisane karotidne arterije.

Kada je ishrana pacijenata u pitanju, u našoj studiji više od polovine pacijenata (57,9%) imalo je prosečnu ishranu, skoro 40% (39,5%) pripadalo je kategoriji sa lošom ishranom, dok je svega 2,6% imalo zdravu ishranu pre operacije. Nakon operacije, 22,5% imalo je lošu ishranu, 68,8% prosečnu i 8,7% zdravu ishranu. Međutim, skor ishrane, posmatran i kao kontinuirana i kao kategorijalna varijabla, nije bio povezan sa pojavom ni ranih ni kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije. Različiti indeksi ili skorovi ishrane, kreirani na osnovu različitih kombinacija namirnica i nutrijenata, a u skladu sa dijetetskim preporukama, treba da reprezentuju uobičajen obrazac ishrane. Poslednjih godina istraživanja su se preorijentisala sa pojedinačnih namirnica i nutrijenata na celokupan obrazac ishrane, kao bolji pokazatelj zdravstvenog stanja i prediktor bolesti, što je bio razlog za kreiranje skora ishrane i u našem istraživanju. Poznato je da više vrednosti skora ishrane ukazuju na veći stepen pridržavanja savremenim preporukama o pravilnoj ishrani. Neke studije su pokazale da je bolji skor ishrane povezan sa smanjenjem rizika za aterosklerotsku bolest (325), uključujući i karotidnu bolest (326). Prema našim saznanjima, do sada nijedna studija nije ispitivala povezanost ishrane sa ishodima karotidne endarterektomije.

Dijetetske preporuke za poboljšanje kardiovaskularnog zdravlja Američke asocijacije za srce naglašavaju značaj obrasca ishrane povezanog sa niskim kardiovaskularnim rizikom (327). Ključni

elementi ovog obrasca ishrane su sledeći: povećan unos raznovrsnog voća i povrća; unos integralnih a ne rafiniranih žitarica; zdravi izvori proteina (uglavnom biljnog porekla, riba i morski plodovi, niskomasni ili bezmasni mlečni proizvodi, posna i neprerađena mesa); tečna biljna ulja umesto tropskih ulja ili čvrste masti; minimalno prerađena hrana; minimalan unos hrane i pića sa dodatim šećerom i soli.

U dosadašnjoj literaturi najistaknutiji obrasci ishrane za poboljšanje kardiovaskularnog zdravlja su mediteranski obrazac ishrane, vegetarijanski obrazac ishrane, kao i DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta (328). Mediteranski obrazac ishrane, tipičan za stanovništvo neposredno oko Sredozemnog mora, se karakteriše: 1) povećanim unosom voća, povrća, integralnih žitarica, mahunarki, jezgara, maslinovog ulja; 2) umerenim unosom mlečnih proizvoda, posnog mesa, ribe i morskih plodova, kao i 3) smanjenim unosom crvenog mesa. Mnoge studije su pokazale da ovaj obrazac ishrane ima pozitivan uticaj na kardiovaskularno zdravlje i smanjuje rizik od nepoželjnih kardiovaskularnih događaja (329, 330). PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*) studija je bila prva randomizovana klinička studija koja je pokazala da mediteranska ishrana redukuje rizik za infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularni mortalitet, u poređenju sa ishranom sa smanjenim unosom masti (330, 331). Dodatno je pokazano da je mediteranska ishrana korisna kako za primarnu, tako i za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti (332, 333). Neke studije čak sugerišu da mediteranska ishrana može da uspori progresiju zadebljanja karotidne intima-medije (334), poznatog markera subkliničke ateroskleroze.

Prvi put je, u američkim vodičima pravilne ishrane za period od 2015-2020. godine, sa osnovnim/klasičnim obrascem ishrane, pored mediteranskog obrasca, ravnopravan i vegetarijanski obrazac ishrane, koji isključuje meso, ribu i morske plodove (328). U dosadašnjim studijama uočen je povoljan efekat vegetarijanskog obrasca ishrane na kardiovaskularno zdravlje i redukciju kardiovaskularnog rizika (335), uključujući manju debljinu karotidne intima-medije kod osoba na ovom obrascu ishrane u poređenju sa omnivorama (336, 337). Međutim, postoje razlike među različitim varijantama vegetarijanskog obrasca ishrane, u zavisnosti od toga kojom hranom se tradicionalni izvori proteina zamenjuju, što dovodi do razlika u kardiovaskularnom riziku osoba na različitim režimima vegetarijanske ishrane (338).

Kardioprotektivni efekti DASH dijeta, koja je prvenstveno kreirana u cilju kontrole hipertenzije, opisani su u brojnim studijama (339, 340). Ova dijeta se bazira na ishrani bogatoj voćem, povrćem, niskomasnim mlečnim proizvodima, integralnim žitaricama i jezgrima, sa umerenim unosom proteina i smanjenim unosom zasićenih masti i soli. Pored toga što redukuje krvni pritisak kod osoba sa i bez hipertenzije (341), pokazano je da smanjuje i sveukupni kardiometabolički rizik (342).

Iako prema rezultatima naše studije skor ishrane nije bio povezan sa pojavom nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, evidentna je pozitivna promena u ishrani pacijenata pre i posle operacije. Postoperativni period je potencijalno vreme za pozitivne promene u ishrani hirurških bolesnika, koji često od svojih lekara dobijaju savete o značaju promene ishrane i smernice za buduću pravilnu ishranu. Međutim, rezultati studija o promenama u ishrani bolesnika pre i posle kardiovaskularnih operacija nisu konzistentni. U studiji *Hartwell i saradnika*, uprkos dijetetskim savetima, uočene su nepovoljne promene u ishrani pacijenata nakon aorto-koronarnog bajpasa (343). U svom pregledu literature, o značaju promene životnog stila nakon aorto-koronarnog bajpasa, *Coyan i saradnici* navode da su postoperativne promene u ishrani pozitivne i efikasne kratkoročno. Međutim, dugoročni pozitivni efekti postoperativne ishrane vremenom blede, jer se operisani pacijenti uglavnom vraćaju prvobitnim obrascima ishrane (344).

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja.

Istraživanje je urađeno na Klinici za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti “Dedinje”, jednoj ustanovi specijalizovanoj za izvođenje karotidne endarterektomije, a s obzirom da u Beogradu i u našoj zemlji ima više takvih centara, naša studijska populacija ne predstavlja reprezentativan uzorak svih endarterektomisanih pacijenata.

U analizu nisu uključeni neki relevantni podaci (nivoi lipoproteina male gustine, lipoproteina velike gustine i kreatinina, ejakciona frakcija leve komore i neki podaci vezani za samu operaciju), jer nisu bili dostupni za sve pacijente.

Prilikom ispitivanja veze između DM i ishoda KEA, nije analiziran glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1C) kao pokazatelj glikemijske regulacije.

Za procenu gojaznosti korišćen je samo ITM, određen prema podacima na prijemu pacijenta. Dodatna antropometrijska ispitivanja, poput obima struka i procene telesnog sastava, svakako bi doprinela potpunijem uvidu u povezanost gojaznosti sa nepovoljnim ishodima KEA. Uz to, zbog malih brojeva, iz analize su isključeni pothranjeni pacijenti, dok su sva tri stepena gojaznosti posmatrana zajedno, a sve ove pojedinačne kategorije uhranjenosti mogu biti povezane sa nepovoljnim ishodima KEA. U ispitivanju simultanog delovanja povećane telesne težine i dijabetesa melitusa, kako je broj KEA u pojedinim podgrupama bio mali, nije bilo moguće raditi analizu odvojeno za T1DM i T2DM, već su svi pacijenti sa DM posmatrani zajedno.

Podaci o dodatnim karakteristikama DM i gojaznosti, kao i podaci o ishrani i fizičkoj aktivnosti su prikupljeni za manji broj operisanih pacijenata.

6. ZAKLJUČCI

1. Tip 1 dijabetesa melitusa nije povezan sa povećanim rizikom za rane nepovoljne ishode karotidne endarterektomije, ali povećava rizik za infarkt miokarda, smrt i restenozu kao kasne nepovoljne ishode. Tip 1 dijabetesa melitusa je identifikovan kao prediktor glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkta miokarda, moždanog udara i/ili smrti zajedno).
2. Tip 2 dijabetesa melitusa je povezan sa povećanim rizikom za TIA/moždani udar, smrtni ishod, respiratorne komplikacije i reoperacije od ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije. Od kasnih nepovoljnih ishoda, pacijenti sa tipom 2 dijabetesa melitusa češće imaju moždani udar, smrtni ishod i restenozu.
3. Povećana telesna masa (predgojaznost i gojaznost) nije povezana sa pojavom ranih i kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije. Jedini izuzetak su perioperativna krvarenja koja su kao rana komplikacija značajno ređa kod predgojaznih u odnosu na normalno uhranjene pacijente.
4. Pacijenti sa dijabetesom melitusom i gojaznošću se, u poređenju sa različitim kategorijama indeksa telesne mase pacijenata bez dijabetesa, značajno razlikuju u učestalosti TIA/moždanog udara, smrtnog ishoda i respiratornih komplikacija kao ranih nepovoljnih ishoda. Od kasnih nepovoljnih ishoda, gojazni pacijenti sa dijabetesom melitusom češće imaju moždani udar i restenozu.
5. Između gojaznih i nogojaznih pacijenata sa dijabetesom melitusom nema razlike u učestalosti nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, kako ranih tako ni kasnih.
6. Prediktori glavnih ranih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije (infarkta miokarda, moždanog udara/TIA i/ili smrti) su prethodna perkutana koronarna intervencija i povišene vrednosti triglicerida, dok aspirin i ACEI u terapiji na otpustu imaju protektivno dejstvo. Prediktori glavnih kasnih nepovoljnih ishoda karotidne endarterektomije, pored tipa 1 dijabetesa melitusa, su uzrast, periferna arterijska bolest, kontralateralna karotidna stenoza i OAK u terapiji na otpustu.
7. Prediktori pojedinačnih kasnih komplikacija (infarkta miokarda, moždanog udara, smrti, restenoze) su neki od sledećih faktora: uzrast, kontralateralna stenoza, hiperlipidemija, prethodni aorto-koronarni bajpas, upotreba klopidogrela i statina pre operacije, upotreba OAK posle operacije, hitna endarterektomija, tip 1 dijabetesa melitusa i tip 2 dijabetesa melitusa, dok povišene vrednosti triglicerida imaju protektivno dejstvo.
8. Od dodatnih karakteristika dijabetesa melitusa i gojaznosti, kao i ishrane i fizičke aktivnosti, jedino je indeks rekreativne fizičke aktivnosti pre operacije identifikovan kao protektivni faktor za pojavu kasnog infarkta miokarda / moždanog udara.

7. LITERATURA

1. Munster AB, Thapar A, Davies AH. History of Carotid Stroke. *Stroke* 2016;47:e66-9.
2. Robicsek F, Roush TS, Cook JW, Reames MK. From Hippocrates to Palmaz-Schatz, the history of carotid surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:389–397.
3. Willis T. *Cerebri Anatome: cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus*. London: Martyn & Allestry;1664:95.
4. Gull WW. Thickening and dilatation of the aorta with occlusion of the innominate and left carotid, atrophic softening of the brain. *Guys Hosp Rep* 1855;1:12.
5. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951;65:346–377.
6. DeBakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Moriss CG Jr. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Ann Surg* 1959;149(5):690-710.
7. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke* 2022;17:18-29.
8. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Zdravstveno-statistički godišnjak republike Srbije 2022. Beograd 2023. Dostupno na: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2022v1.pdf>
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan RL, Connors JJB, Culebras A et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO phenotyping) *Cerebrovasc Dis* 2013;36:1-5.
11. Ay H, Arsava EM, Andsberg G, Benner T, Brown RD Jr, Chapman SN, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke* 2014;45:3589-96.
12. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *The Surgeon* 2015;13:34-43.
13. Prasad K. Pathophysiology of atherosclerosis. In: Chang JB, Olsen ER, Prasad K, Sumpio BE, eds. *Textbook of Angiology*. New York, NY: Springer Verlag;2000:85–105.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
15. Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis* 2021;65:49-54.
16. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
17. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e721–e729.

18. Klijn CJM, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol* 2010;9:1008-17.
19. Gunka I, Krajickova D, Lesko M, Renc O, Raupach J, Jiska S, et al. Outcomes of Urgent Carotid Endarterectomy for Crescendo Transient Ischemic Attacks and Stroke in Evolution. *Ann Vasc Surg* 2019;61:185-192.
20. Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Book: Transient Ischemic Attack. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Dec 22.
21. Dorigo W, Pulli R, Nesi M, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Inzitari D, Pratesi C. Urgent carotid endarterectomy in patients with recent/crescendo transient ischaemic attacks or acute stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:351-7.
22. Karkos CD, McMahon G, McCarthy MJ, Dennis MJ, Sayers RD, London NJ, et al. The value of urgent carotid surgery for crescendo transient ischemic attacks. *J Vasc Surg* 2007;45:1148-54.
23. Palmowski AM, Ruprecht KW. Amaurosis fugax. *Fortschr Med* 1992;110:531-5.
24. Naylor AR, Ricco J-B, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, G. Hamilton, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3-81.
25. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics* 2005;25:1561-1575.
26. Glor FP, Ariff B, Hughes AD, Verdonck PR, Thom SA McG, Barratt DC, et al. Operator dependence of 3-D ultrasound-based computational fluid dynamics for the carotid bifurcation. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2005;24:451-456.
27. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM. Variability in Doppler ultrasound influences referral of patients for carotid surgery. *Eur J Ultrasound* 2000;12:137-143.
28. Gaitini D, Soudack M. Diagnosing carotid stenosis by Doppler sonography: state of the art. *J Ultrasound Med* 2005;24:1127-1136.
29. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003;19:190-198.
30. Perkins JM, Galland RB, Simmons MJ, Magee TR. Carotid duplex imaging: variation and validation. *Br J Surg* 2000;87:320-22.
31. Baradaran H, Gupta A. Extracranial Vascular Disease: Carotid Stenosis and Plaque Imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2021;31:157-166.
32. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:234-239.
33. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid Plaque MRI and Stroke Risk. *Stroke*. 2013;44:3071-3077.
34. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
35. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Claggett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-8.

36. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
37. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991;266:3289-94.
38. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, de Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;65:7-111.
39. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al., Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
40. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
41. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, European Carotid Surgery Trialist's Collaboration. Sex differences in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischaemic attack and non disabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-61.
42. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
43. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8.
44. Halliday A, Mansfield A, Marro A, Peto C, Peto R, Potter J, et al., MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
45. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
46. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, de Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J* 2021;6:I-XLVII.
47. Imparato AM, Riles TS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque: pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke* 1979;10:238-45.
48. Fryer JA, Myers PC, Appleberg M. Carotid intraplaque hemorrhage: the significance of neovascularity. *J Vasc Surg* 1987;6:341-9.
49. O'Donnell TF Jr, Callow AD, Scott G, Shepard AD, Heggerick P, Mackey WC. Ultrasound characteristics of recurrent carotid disease: hypothesis explaining the low incidence of symptomatic recurrence. *J Vasc Surg* 1985;2:26-41.
50. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg* 1989;9:548-57.

51. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D, Morgan S, Sparrow A. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg* 1985;120:1010-2.
52. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, Hunter WJ. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988;104:652-60.
53. Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App Stats M, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg* 1993;17:160-71.
54. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation* 2001; 103:2171-5.
55. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, the American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-62.
56. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097-108.
57. Blecha M, DeJong M, Carlson K. Risk factors for mortality within 5 years of carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *J Vasc Surg* 2022;75:1945-57.
58. Paraskevas KI, Gloviczki P. Prognostic factors of long-term survival to guide selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy. *Int Angiol* 2020;39:29-36.
59. Rizwan M, Aridi HD, Dang T, Alshwaily W, Nejim B, Malas MB. Long-Term Outcomes of Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting When Performed by a Single Vascular Surgeon. *Vasc Endovascular Surg* 2019;53:216-23.
60. Sarac TP, Hertzner NR, Mascha EJ, O'Hara PJ, Krajewski LP, Clair DG, et al. Gender as a primary predictor of outcome after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002;35:748-53.
61. Davidovic L, Koncar I, Dragas M, Markovic M, Ilic N, Mutavdzic P, et al. Female and Obese Patients Might Have Higher Risk from Surgical Repair of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Ann Vasc Surg* 2015 Aug;29:1286-92.
62. Goicoechea S, Walsh M, Soult M, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo PR. Female gender increases risk of stroke and readmission after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2022;75:1935-44.
63. Chou EL, Sgroi MD, Chen SL, Kuo IJ, Kabutey N-K, Fujitani RM. Influence of gender and use of regional anesthesia on carotid endarterectomy outcomes. *J Vasc Surg* 2016;64:9-14.
64. D'Oria M, Ziani B, Damiano Pipitone M, Manganotti P, Mucelli RP, Gorgatti F, et al. Prognostic interaction between age and sex on outcomes following carotid endarterectomy. *Vasa* 2021;50:453-61.
65. Rockman C, Caso V, Schneider PA. Carotid Interventions for Women: The Hazards and Benefits. *Stroke* 2022;53:611-23.
66. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
67. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2021. Beograd 2022. Dostupno na: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2021a.pdf>
68. Milic N, Stanisavljevic D, Krstic M, editors. Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine. Beograd: OMNIA BGD; 2021.

69. Bennett PH, Knowler WC (2010) Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith RJ, Eds., *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th Edition, Walter Kluwer Pvt. Ltd., New Delhi, 331-339.
70. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81–S90.
71. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44:S15–S33. Dostupno na: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
72. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 181-5.
73. World Health Organization. *Global Report on Diabetes* 2016.
74. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care* 2007;30(3):753-9.
75. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016;118:1808–29.
76. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S151-S167.
77. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Khalil CA. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017;2017:7839101.
78. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83.
79. Hewitt J, Guerra LC, Fernandez-Moreno MC, Sierra C. Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Res Treat* 2012;2012:673187.
80. Wei L-H, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J Diabetes Invest* 2019;10:780-792.
81. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.
82. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
83. Zhang Y, Zhang H, Li P. Cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32:699-705.
84. Pan F-S, Xu M, Yu L, Luo J, Li M-Y, Liang J-Y, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes. *Eur J Radiol* 2019;111:34-40.
85. Esposito L, Saam T, Heider P, Bockelbrink A, Pelisek J, Sepp D, et al. MRI plaque imaging reveals high-risk carotid plaques especially in diabetic patients irrespective of the degree of stenosis. *BMC Med Imaging* 2010;10:27.
86. Spagnoli LG, Mauriello A, Palmieri G, Santeusano G, Amante A, Taurino M, et al. Relationships between risk factors and morphological patterns of human carotid atherosclerotic plaques. A multivariate discriminant analysis. *Atherosclerosis* 1994;108:39-60.

87. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:191-204.
88. Laugesen E, Høyem P, Thrysoe S, Hansen ESS, Mikkelsen AFS, Kerwin WS, et al. Negative Carotid Artery Remodeling in Early Type 2 Diabetes Mellitus and Increased Carotid Plaque Vulnerability in Obesity as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008677.
89. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10:46-52.
90. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3190-7.
91. Marik PE, Preiser J-C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010;137:544-51.
92. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
93. Dorigo W, Pulli R, Pratesi G, Fargion A, Marek J, Innocenti AA, et al. Early and long-term results of carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011;53:44-52.
94. Casana R, Malloggi C, Odero A Jr, Tolva V, Bulbulia R, Halliday A, et al. Is diabetes a marker of higher risk after carotid revascularization? Experience from a single centre. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:314-21.
95. Katsiki N, Dimitri P, Mikhailidis DP. Diabetes and carotid artery disease: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;8:1280.
96. Pothof AB, O'Donnell TFX, Swerdlow NJ, Liang P, Li C, Varkevisser RRB, et al. Risk of insulin-dependent diabetes mellitus in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2019;69:814-823.
97. Jeong M-J, Kwon H, Jung CH, Kwon SU, Kim M-J, Han Y, et al. Comparison of outcomes after carotid endarterectomy between type 2 diabetic and non-diabetic patients with significant carotid stenosis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:41.
98. Dimic A, Markovic M, Vasic D, Dragas M, Zlatanovic P, Mitrovic A, et al. Impact of diabetes mellitus on early outcome of carotid endarterectomy. *Vasa* 2019;48:148-156.
99. World Health Organisation (WHO), 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic (WHO Technical Report Series 894) Geneva.
100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Defining adult overweight and obesity. Dostupno na: www.cdc.gov/obesity/adult/defining
101. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013;2013:139239.
102. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.
103. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:S102–S138.

104. Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med* 2018;48:6-17.
105. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie M-E, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:971-81.
106. Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, Lundbom J, Vuolteenaho K, Saarinen L, et al. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia* 2014;57:167-76.
107. Ortega FB, Lee D-C, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 2013;34:389-97.
108. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:651-9.
109. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:2388-94.
110. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr* 2014;53:1345-53.
111. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010;31:737-46.
112. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Kim OY, Lim HH, et al. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:784-9.
113. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1881-6.
114. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:513-23.
115. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:388-95.
116. Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Cir Res* 2020;126:1477-1500.
117. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;15:3:17034.
118. World Health Organisation (WHO) 2016. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
119. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2017;38:267-296.
120. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed. *Nat Commun* 2014;5:4099.
121. Prodhomme H, Ognard J, Robin P, Alavi Z, Salaun P-Y, Salem DB. Imaging and identification of brown adipose tissue on CT scan. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38:186-191.

122. Stanford KI, Middelbeek RJW, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes* 2015;64:2361–8.
123. Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res* 2017;113:1074–1086.
124. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039–49.
125. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.
126. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1906–15.
127. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187–193.
128. de Gonzalez AB, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–9.
129. Dobbs R, Manyika J, Woetzel J, Dobbs R, Sawers C, Child P, et al. Overcoming obesity: an initial economic analysis. McKinsey Global Institute 2014.
130. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2016; 118:1752–70.
131. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:21.
132. Li Y, Yatsuya H, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, et al. Body Mass Index and Risks of Incident Ischemic Stroke Subtypes: The Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study. *J Epidemiol* 2019;29:325–333.
133. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak Dj, Marinkovic J, Maksimovic J, Jorga J. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases. *J Med Biochem* 2020;39:215–223.
134. Gruber L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:578–84.
135. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439–44.
136. Wang L, Liu W, He X, Chen Y, Lu J, Liu K, et al. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes* 2016;40:220–8.
137. Johnson ON III, Sidawy AN, Scanlon JM, Walcott R, Arora S, Macsata RA, et al. 315 Impact of Obesity on Outcomes after Open Surgical and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J Am Coll Surg* 2010;210:166–77.
138. Giles KA, Wyers MC, Pomposelli FB, Hamdan AD, Ching YA, Schermerhorn ML. The impact of body mass index on perioperative outcomes of open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair from the National Surgical Quality Improvement Program, 2005–2007. *J Vasc Surg* 2010;52:1471–7.

139. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN. The obesity paradox. *Crit Care Clin* 2010;26:583-96.
140. Galyfos G, Geropapas GI, Kerasidis S, Sianou A, Sigala F, Filis K. The effect of body mass index on major outcomes after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2017;65:1193-1207.
141. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:142-150.
142. Khandanpour N, Armon MP, Foxall R, Meyer FJ. The effects of increasing obesity on outcomes of vascular surgery. *Ann Vasc Surg* 2009;23:310-6.
143. Forgie K, Bozso SJ, Hong Y, Norris CM, Ishaque A, Gill RS, et al. The effects of body mass index on outcomes for patients undergoing surgical aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:255.
144. Jackson RS, Sidawy AN, Amdur RL, Macsata RA. Obesity is an independent risk factor for death and cardiac complications after carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg* 2012;214:148-155.
145. Jackson RS, Black JH 3rd, Lum YW, Schneider EB, Freischlag JA, Perler BA, et al. Class I obesity is paradoxically associated with decreased risk of postoperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2012;55:1306-12.
146. Tyson CA, Tonelli CM, Parikh S, Alkhatib A, Zia S, Singh H, et al. BMI Does Not Influence Complication Rate After Carotid Endarterectomy. *J Vasc Surg* 2017;
147. Chen Y, Zhang X-P, Yuan J, Cai B, Wang X-L, Wu X-L, et al. Association of body mass index and age with incident diabetes in Chinese adults: a population-based cohort study *BMJ Open* 2018;8:e021768.
148. Houston DK, Nicklas BJ, Zizza CA. Weighty concerns: the growing prevalence of obesity among older adults. *J Am Diet Assoc* 2009;109:1886-95.
149. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
150. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders* 2021;21:187.
151. Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A. Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clinical Medicine* 2021;21:e327-e231.
152. Veit M, van Asten R, Olie A, Prinz P. The role of dietary sugars, overweight, and obesity in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:1497-1501.
153. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15019.
154. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014;371:1131-41.
155. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002;45:1201-10.
156. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:635-46.
157. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med* 2016;280:465-75.
158. Vilarrasa N, San Jose P, Rubio MA, Lecube A. Obesity in Patients with Type 1 Diabetes: Links, Risks and Management Challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:2807-2827.
159. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-

- Y, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307–1316.
160. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:398–404.
161. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. *Diabetes Care* 1987;10:1–19.
162. Buzzetti R, Zampetti S, Pozzilli P. Impact of obesity on the increasing incidence of type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1009–1013.
163. Oboza P, Ogarek N, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. Can type 1 diabetes be an unexpected complication of obesity? *Front Endocrinol* 2023;14:1121303.
164. Kietsiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariëns RAS, Ajjan RA. Double diabetes: A distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2609–2618.
165. Cieżki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-Faceted Influence of Obesity on Type 1 Diabetes in Children – From Disease Pathogenesis to Complications. *Front Endocrinol* 2022;13:890833.
166. Karin A, Jon E, Martin A, Lena B, Martin L, Naveed S, et al. Body mass index in adolescence, risk of type 2 diabetes and associated complications: A nationwide cohort study of men. *Clinical Medicine* 2022;46:101356.
167. Visser L, De Vries BMW, Mulder DJ, Uyttenboogaart M, Van Der Veen S, Zeebregts CJ, et al. The Influence of the Metabolic Syndrome on the Short- and Long-Term Outcome After Carotid Endarterectomy. *Angiology* 2017;68:306-314.
168. Casana R, Malloggi C, Tolva VS, Odero A Jr, Bulbulia R, Halliday A, et al. Does metabolic syndrome influence short and long term durability of carotid endarterectomy and stenting? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3084.
169. Williams WT, Assi R, Hall MR, Protack CD, Lu DY, Wong DJ, et al. Metabolic Syndrome Predicts Restenosis after Carotid Endarterectomy. *J Am Coll Surg* 2014;219:771-7.
170. Pertsch NJ, Garcia CM, Daniel Y, Phillips RK 3rd, Sagaityte E, Hagan MJ, et al. Outcomes for Adults with Metabolic Syndrome Undergoing Elective Carotid Endarterectomy. *World Neurosurg* 2022;163:e146-e155.
171. Dostupno na: <http://epitools.ausvet.com.au>.
172. NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
173. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1103-8.
174. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982;36:936-42.
175. Wei L-M, Zhu Y-Q, Bao Y-Q, Lu H-T, Zhang P-L, Zhao Y-W, et al. Atherosclerosis in intracranial or extracranial vessels in diabetic patients and the association with stroke subtype. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9:960-7.
176. Hoke M, Schillinger M, Minar E, Goliasch G, Binder CJ, Mayer FJ. Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:90.

177. Axelrod DA, Upchurch GR Jr, DeMonner S, Stanley JC, Khuri S, Daley J, et al. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2002;35:894-901.
178. Liapis CD, Bell PF, Mikhailidis DP, Sivenius J, Nicolaides A, e Fernandes HF, et al.; ESVS Guidelines Collaborators; European Society for Vascular Surgery. ESVS Guidelines: Section A - prevention in patients with carotid stenosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:673-81.
179. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein H-H, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
180. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;385:529-38.
181. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
182. Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, Fraedrich G, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-73.
183. Protack CD, Bakken AM, Xu J, Saad WA, Lumsden AB, Davies MG. Metabolic syndrome: A predictor of adverse outcomes after carotid revascularization. *J Vasc Surg* 2009;49:1172-80.
184. Adegbala O, Martin KD, Otuada D, Akinyemiju T. Diabetes mellitus with chronic complications in relation to carotid endarterectomy and carotid artery stenting outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:217-24.
185. Parlani G, De Rango P, Cieri E, Verzini F, Giordano G, Simonte G, et al. Diabetes is not a predictor of outcome for carotid revascularization with stenting as it may be for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2012;55:79-89.
186. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, AL-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;63:1099-107.
187. Ballota E, Da Giau G, Renon L. Is diabetes mellitus a risk factor for carotid endarterectomy? A prospective study. *Surgery* 2001;129:146-152.
188. Ballotta E, Manara R, Meneghetti G, Ermani M, Da Giau G, Baracchini C. Diabetes and asymptomatic carotid stenosis: Does diabetic disease influence the outcome of carotid endarterectomy? A 10-year single center experience. *Surgery* 2008;143:519-525.
189. Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, Froelich J, Akbari CM, Campbell DR, et al. Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity-results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002;137:417-421.
190. Pistolese GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E. Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2001;33:148-154.
191. Rockman CB, Saltzberg SS, Maldonado TS, Adelman MA, Cayne NS, Lamparello PJ, et al. The safety of carotid endarterectomy in diabetic patients: clinical predictors of adverse outcomes. *J Vasc Surg* 2005;42:878-883.
192. Mizuhashi S, Kataoka H, Sano N, Ideguchi M, Higashi M, Miyamoto Y, et al. Impact of diabetes mellitus on characteristics of carotid plaques and outcomes after carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:927-933.

193. Azis I, Lewis RJ, Baker JD, Virgilio C. Cardiac morbidity and mortality following carotid endarterectomy: the importance of diabetes and multiple Eagle risk factors. *Ann Vasc Surg* 2001;15:243-246.
194. Long CA, Fang ZB, Hu FY, Arya S, Brewster LP, Duggan E, et al. Poor glycemic control is a strong predictor of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019;69:1219-1226.
195. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;34:2568-2573.
196. Dasenbrock HH, Smith TR, Gormley WB, Castlen JP, Patel NJ, Frerichs KU, et al. Predictive Score of Adverse Events After Carotid Endarterectomy: The NSQIP Registry Carotid Endarterectomy Scale. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013412.
197. Lattimer CR, Burnand KG. Recurrent carotid stenosis after carotid endarterectomy. *Br J Surg* 1997;84:1206-1219.
198. Hunter GC, Edgar J. Poth Memorial/W.L. Gore and Associates, Inc. Lectureship. The clinical and pathological spectrum of recurrent carotid stenosis. *Am J Surg* 1997;174:583-588.
199. AbuRahma AF, Hannay RS, Khan JH, Robinson PA, Hudson JK, Davis EA, et al. Prospective randomized study of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene versus collagen-impregnated Dacron (Hemashield) patching: perioperative (30-day) results. *J Vasc Surg* 2002;35:125-130.
200. Trisal V, Paulson T, Hans SS, Mittal V. Carotid artery restenosis: an ongoing disease process. *Am Surg* 2002;68:275-280.
201. AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Hass SM, Nanjundappa A, Stone PA, Mousa A, et al. Carotid artery stenting outcomes are equivalent to carotid endarterectomy outcomes for patients with post-carotid endarterectomy stenosis. *J Vasc Surg* 2010;52:1180-1187.
202. Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH. Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 1998;29:244-250.
203. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, et al. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. *World Neurosurg* 2019;125:414-24.
204. Fluri F, Hatz F, Voss B, Lyrer PA, Engelter ST. Restenosis after carotid endarterectomy: significance of newly acquired risk factors. *Eur J Neurol* 2010;17:493-8.
205. Reina-Gutierrez T, Serrano-Hernando FJ, Sanchez-Hervas L, Ponce A, Vega de Ceniga M, Martin A. Recurrent carotid artery stenosis following endarterectomy: natural history and risk factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:334-341.
206. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994;43:836-841.
207. Park SH, Marso SP, Zhou Z, Foroudi F, Topol EJ, Lincoff AM. Neointimal hyperplasia after arterial injury is increased in a rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;104:815-819.
208. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Bode C, Sobel BE. Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1535-1543.
209. Murphy LJ, Ghahary A, Chakrabarti S. Insulin regulation of IGF-I expression in rat aorta. *Diabetes* 1990;39:657-662.

210. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care* 1996;19:1–7.
211. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29–36.
212. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040–1042.
213. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendić S, Rydén L et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144.
214. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456–3460.
215. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69–75.
216. Emerging Risk Factors Consortium, Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
217. Secrest AM, Washington RE, Orchard TJ, Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al. Mortality in type 1 diabetes. In: *Diabetes in America*, 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 35.
218. Ratner M, Wiske C, Rockman C, Patel V, Siracuse JJ, Cayne N, et al. Insulin Dependence is Associated with Poor Long-Term Outcomes Following AAA Repair. *Ann Vasc Surg* 2023;97:174–183.
219. Taggart DP. Impact of Type 1 and 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Outcomes After CABG. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1653–1654.
220. Li F, Zhang R, Di X, Niu S, Rong Z, Liu C, et al. Diabetes mellitus and adverse outcomes after carotid endarterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2023;136:1401–1409.
221. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DSH, Schwartz SS. Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2017;60:422–434.
222. Kragsterman B, Björck M, Lindbäck J, Bergqvist D, Pärsson H, Swedish Vascular Registry (Swedvasc). Long-Term Survival After Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Stenosis. *Stroke* 2006;37:2886–91.
223. Leško N, Maretta M, Škorvánek M, Frankovičová M, Sihotský V, Špak Ľu, et al. Predictors of outcome events and 6-year mortality after carotid endarterectomy and carotid stenting in patients with carotid artery stenosis. *Neurol Neurochir Pol* 2021;55:67–73.
224. Wallaert JB, Cronenwett JL, Bertges DJ, Schanzer A, Nolan BW, De Martino R, et al. Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg* 2013;58:112–8.
225. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
226. Ghayda RA, Park DD-Y, Lee JY, Kim JY, Lee KH, Hong SH, et al. Body mass index and mortality in patients with cardiovascular disease: an umbrella review of meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 202;25:273–286.

227. Davenport DL, Xenos ES, Hosokawa P, Radford J, Henderson WG, Endean ED. The influence of body mass index obesity status on vascular surgery 30-day morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 2009;49:140-147.
228. Maruthur NM, Bolen S, Brancati FL, Clark JM. Obesity and mammography: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2009;24:665-677.
229. Amy NK, Aalborg A, Lyons P, Keranen L. Barriers to routine gynecological cancer screening for white and African-American obese women. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:147-55.
230. Arinze N, Farber A, Levin SR, Cheng TW, Rybin D, Siracuse JJ. The Association of Body Mass Index with Outcomes after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2021;77:7-15.
231. Hale B, Pan W, Misselbeck TS, Lee V-V, Livesay JJ. Combined clopidogrel and aspirin therapy in patients undergoing carotid endarterectomy is associated with an increased risk of postoperative bleeding. *Vascular* 2013;21:197-204.
232. Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ, et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2016;63:1262-1270.
233. Volkers EJ, Greving JP, Hendrikse J, Algra A, Kappelle LJ, Becquemin JP, et al. Body mass index and outcome after revascularization for symptomatic carotid artery stenosis. *Neurology* 2017;88:2052-2060.
234. Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K, Ito A, Minematsu K. High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality. *J Neurol Sci* 2011;304:102-6.
235. Lee S-H, Ha J-W, Kim J-S, Choi E-Y, Park S, Kang SM, et al. Plasma adiponectin and resistin levels as predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction: data from infarction prognosis study registry. *Coron Artery Dis* 2009;20:33-9.
236. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.
237. Persson J, Folkersen L, Ekstrand J, Helleberg J, Gabrielsen A, Lundman P, et al. High plasma adiponectin concentration is associated with all-cause mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;225:491-6.
238. Jonker FHW, Schlösser FJV, Dewan M, Huddle M, Sergi M, Dardik A, et al. Influence of obesity on in-hospital and midterm outcomes after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther* 2009;16:302-9.
239. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Body Composition and Heart Failure Prevalence and Prognosis: Getting to the Fat of the Matter in the "Obesity Paradox". *Mayo Clin Proc.* 2010;85:605-608.
240. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-1105.
241. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE, BARI Investigators The impact of body mass index on short- and long-term outcomes inpatients undergoing coronary revascularization: insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):834-840.
242. Banack HR, Stokes A. The "obesity paradox" may not be a paradox at all, editorial. *Int J Obes* 2017;41:1162-1163.
243. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006;91:612-7.

244. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e984-e1010.
245. Beckman JA, Creager MA. The Vascular Complications of Diabetes. *Circ Res* 2016;118:1771–85.
246. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234.
247. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies – EASO Can Lead the Way. *Obes Facts* 2017;10:483–492.
248. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu Ch. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:776–785.
249. Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, Sarma AV, Dunn RL, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1655–60.
250. Furlanos S, Elkassaby S, Varney MD, Colman PG, Harrison LC. Higher body mass index in adults at diagnosis of the slowly progressive form of type 1 diabetes mellitus is associated with lower risk HLA genes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:e69–71.
251. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson A-M, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:556–563.
252. Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, Schofer J, Giacomini A, Sacca S, et al. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:393–401.
253. Go C, Avgerinos ED, Chaer RA, Ling J, Wazen J, Marone L, et al. Long-term clinical outcomes and cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1265–71.
254. Miyawaki S, Maeda K. Surgical treatment for cervical carotid artery stenosis in the elderly: importance of perioperative management of ischemic cardiac complications. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54:120–125.
255. Nuotio K, Soine L, Hanninen H, Saksi J, Tuimala J, Jula A, et al. Life-threatening coronary disease is prevalent in patients with stenosing carotid artery disease. *Int J Stroke* 2015;10:1217–23.
256. Uno M, Ueda S, Shinno K, Nishi K, Nishitani K, Nagahiro S. Coronary artery stenosis evaluated by combined carotid and coronary angiography in patients undergoing carotid endarterectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39:567–573.
257. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Carini G, Grazi P, et al. Preoperative noninvasive coronary risk stratification in candidates for carotid endarterectomy. *Stroke* 1994;25:2022–2027.
258. Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, Mangieri E, Calio' F, Ceccanei G, et al. Systematic Preoperative Coronary Angiography and Stenting Improves Postoperative Results of Carotid Endarterectomy in Patients with Asymptomatic Coronary Artery Disease: A Randomised Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:139–145.
259. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2017;16:233.

260. Miura Y, Suzuki Y, Kanamaru H, Shiba M, Yasuda R, Toma N, et al. Higher Non-fasting Serum Triglyceride Preceding the Carotid Stenosis Progression. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021;61:422-432.
261. Miura Y, Suzuki H. Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Carotid Artery Stenosis. *Int J Mol Sci* 2022;23:16224.
262. Schoenefeld E, Donas K, Radicke A, Osada N, Austermann M, Torsello G. Perioperative use of aspirin for patients undergoing carotid endarterectomy. *Vasa* 2012;41:282-7.
263. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Stroke* 2004;35:1227-8.
264. Zimmermann A, Knappich C, Tsantilas P, Kallmayer M, Schmid S, Breitzkreuz T, et al. Different perioperative antiplatelet therapies for patients treated with carotid endarterectomy in routine practice. *J Vasc Surg* 2018;68:1753-1763.
265. Hobbs SD, Thomas ME, Bradbury AW. Manipulation of the renin angiotensin system in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:573-82.
266. Rice TW, Lumsden AB. Optimal medical management of peripheral arterial disease. *Vasc Endovasc Surg* 2006;40:312-7.
267. Stoner MC, Defreitas DJ. Process of care for carotid endarterectomy: perioperative medical management. *J Vasc Surg* 2010;52:223-31.
268. Elsayed N, Unkart J, Abdelgawwad M, Naazie I, Lawrence PF, Malas MB. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition in Patients Undergoing Carotid Revascularization. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e025034.
269. Paraskevas KI, Chaturvedi S. Carotid Revascularization Options in the Elderly Patients. *Angiology* 2020;71:873-875.
270. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, Malas MB, Cohen DJ, Sternbergh WC 3rd, et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial. *Stroke* 2011;42:3484-90.
271. Nejim B, Alshwaily W, Dakour-Aridi H, Locham S, Goodney P, Malas MB. Age modifies the efficacy and safety of carotid artery revascularization procedures. *J Vasc Surg* 2019;69:1490-1503.e3.
272. Ucci A, de Troia A, D'Ospina RM, Pedrazzi G, Nabulsi B, Azzarone M, et al. Carotid endarterectomy in asymptomatic octogenarians: Outcomes at 30 days and 5 years. *Vascular* 2023;31:98-106.
273. Kang J, Conrad MF, Patel VI, Mukhopadhyay S, Garg A, Cambria MR, et al. Clinical and anatomic outcomes after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2014;59:944-9.
274. Imahori Y, Mathiesen EB, Morgan KE, Frost C, Hughes AD, Hopstock LA, et al. The association between anthropometric measures of adiposity and the progression of carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:138.
275. Van Lammeren GW, Catanzariti LM, Peelen LM, De Vries J-PPM, De Kleijn DPV, Moll FL, et al. Clinical prediction rule to estimate the absolute 3-year risk of major cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Stroke* 2012;43:1273-8.
276. Ogata T, Inoue T, Okada Y. Outcome of 312 Japanese patients with carotid endarterectomy and factors associated with cardiovascular events--a single-center study in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:529-33.

277. Vilariño-Rico J, Pita-Fernández S, Segura-Iglesias RJ. Clinical Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events during Long-Term Follow-Up after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2015;29:419-25.
278. Goodney PP, Likosky DS, Cronenwett JL. Factors associated with stroke or death after carotid endarterectomy in Northern New England. *J Vasc Surg* 2008;48:1139-45.
279. Antoniou GA, Kuhan G, Sfyroeras GS, Georgiadis GS, Antonious SA, Murray D, et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013;57:1134-45.
280. Maatz W, Köhler J, Botsios S, John V, Walterbusch G. Risk of stroke for carotid endarterectomy patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Vasc Surg* 2008;22:45-51.
281. Ricotta JJ 2nd, Upchurch GR Jr, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Tsilimparis N, et al. The influence of contralateral occlusion on results of carotid interventions from the Society for Vascular Surgery Vascular Registry. *J Vasc Surg* 2014;60:958-64.
282. Patel PB, LaMuraglia GM, Lancaster RT, Clouse WD, Kwolek CJ, Conrad MF, et al. Severe contralateral carotid stenosis or occlusion does not have an impact on risk of ipsilateral stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2018;67:1744-51.
283. Moreira R, Duarte-Gamas L, Pereira-Macedo J, Pereira-Neves A, Domingues-Monteiro D, Jácome F, et al. Contralateral Carotid Stenosis is a Predictor of Long-term Adverse Events in Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2022;79:247-55.
284. Alves-Ferreira J, Rocha-Neves J, Dias-Neto M, Braga SF. Poor long-term outcomes after carotid endarterectomy: a retrospective analysis of two Portuguese centers. *Scand Cardiovasc J* 2019;53:266-73.
285. Mazzaccaro D, Modafferi A, Malacrida G, Nano G. Assessment of long-term survival and stroke after carotid endarterectomy and carotid stenting in patients older than 80 years. *J Vasc Surg* 2019;70:522-9.
286. Zabala A, Gottsäter A, Lind M, Svensson A-M, Eliasson B, Bertilsson R, et al. Early and long-term prognosis in patients with and without type 2 diabetes after carotid intervention: a Swedish nationwide propensity score matched cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:85.
287. Zabala A, Gottsäter A, Lind M, Eliasson B, Bertilsson R, Ekelund J, et al. Glycemic control and outcome after carotid intervention in patients with T2D: A Swedish nationwide cohort study. *Diab Vasc Dis Res* 2023;20:14791641231176767.
288. Noh M, Kwon H, Jung CH, Kwon SU, Kim MS, Lee WJ, et al. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:74.
289. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabayev AR, Mironov AV, Lider RY, et al. Predictors of long-term complications after carotid endarterectomy. *Khirurgiia (Mosk)* 2019;(6):20-25.
290. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267-72.
291. Calvillo-King L, Xuan L, Zhang S, Tuhim S, Halm EA. Predicting risk of perioperative death and stroke after carotid endarterectomy in asymptomatic patients: derivation and validation of a clinical risk score. *Stroke* 2010;41:2786-94.
292. Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TS, Chassin MR. Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: results of the new york carotid artery surgery study. *Stroke* 2009;40:221-9.

293. Krafcik BM, Farber A, Eberhardt RT, Kalish JA, Rybin D, Doros G, et al. Preoperative Antiplatelet and Statin Use Does Not Affect Outcomes after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2018;46:43-52.
294. Chen DC, Armstrong EJ, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Adherence to guideline-recommended therapies among patients with diverse manifestations of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:185–92.
295. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755-63.
296. Petrovic J, Ilijevski N, Sagic D, Antonic Z, Tanaskovic S. Risk Factors for Carotid Restenosis in Patients After Eversion Endarterectomy vs Stenting: A Single-Center Experience. *Angiology* 2023;74:317-324.
297. Garzon-Muvdi T, Yang W, Rong X, Caplan JM, Ye X, Colby GP, et al. Restenosis After Carotid Endarterectomy: Insight Into Risk Factors and Modification of Postoperative Management. *World Neurosurg* 2016;89:159-67.
298. Volteas N, Labropoulos N, Leon M, Kalodiki E, Chan P, Nicolaides AN. Risk factors associated with recurrent carotid stenosis. *Int Angiol* 1994;13:143-7.
299. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Majid A, Shamoun F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:1315-1330.
300. Strömberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergström GML, Karlström L, Osterberg K, Swedish Vascular Registry (Swedvasc) Steering Committee. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012;43:1331-5.
301. Nordanstig A, Rosengren L, Strömberg S, Österberg K, Karlsson L, Bergström G, et al. Editor's Choice - Very Urgent Carotid Endarterectomy is Associated with an Increased Procedural Risk: the Carotid Alarm Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54:278-86.
302. Chen P, Lazar A, Ding J, Siracuse JJ, Patel VI, Morrissey NJ. Insurance status is associated with urgent carotid endarterectomy and worse postoperative outcomes. *J Vasc Surg* 2023;77:818-26.
303. Cui CL, Yei KS, Ramachandran M, Mwinyogle A, Malas MB. In-hospital complications and long-term outcomes associated with timing of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2022;76:222-31.
304. De Blasis S, Pulli R, Di Domenico R, Nesi M, Nencini P, Fargion AT, et al. Elective or Urgent Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients: Analysis Based on the Type and Timing of Neurological Symptoms. *Ann Vasc Surg* 2023;90:7-16.
305. Vučević D, Đorđević D, Stanojević M, Jorgačević B, Đorović D, Radak Đ, i sar. Hiperholesterolemije: mehanizmi nastanka i patofiziološke implikacije. *Med Istraživ* 2016;50:30-43.
306. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Odbor za lipide Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva, Udruženje za aterosklerozu Srbije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd, 2012.
307. Perler BA. The effect of statin medications on perioperative and long term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. *Semin Vasc Surg* 2007;20:252–258.

308. Ironside N, Brenner D, Heyer E, Chen C-J, Robison T, Christophe B, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative and long-term outcomes in patients receiving statin therapy before carotid endarterectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160:1761-1771.
309. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, Richmond BK, AbuRahma Z, Jackson W, et al. Effect of statins on early and late clinical outcomes of carotid endarterectomy and the rate of post-carotid endarterectomy restenosis. *J Am Coll Surg* 2015;220:481-7.
310. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke* 2003;34:2290–2301.
311. Paraskevas KI, Glociczki P, Mikhailidis DP, Antignani PL, Dardik A, Eckstein H-H, et al. Optimal periprocedural antithrombotic treatment in carotid interventions: An international, multispecialty, expert review and position statement. *Prog Cardiovasc Dis* 2022;74:28-37.
312. Manunga J, Pedersen C, Stanberry L, Pai A, Skeik N, Sullivan TM. Impact of continued clopidogrel use on outcomes of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2023;78:438-445.
313. Harris DG, Bulatao I, Oates CP, Kalsi R, Drucker CB, Menon N, et al. Functional status predicts major complications and death after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2017;63:743-750.
314. Smith JL, Verrill TA, Boura JA, Sakwa MP, Shannon FL, Franklin BA. Effect of cardiorespiratory fitness on short-term morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2013;112:1104–1109.
315. Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: A systematic review. *Br J Anaesth* 2016;116:177–191.
316. Carli F. Prehabilitation for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2020;133:645–52.
317. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Pre-operative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:95-8.
318. Hulzebos EHJ, Helders PJM, Favie NJ, De Bie RA, de la Riviere AB, van Meeteren NLU. Pre-operative intensive inspiratory muscle training to prevent post-operative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:1851-7.
319. Jones LW, Peddle CJ, Eves ND, Haykowsky MJ, Courneya KS, Mackey JR, et al. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer* 2007;110:590-8.
320. Pouwels S, Willigendael EM, van Sambeek MRHM, Nienhuijs SW, Cuypers PWM, Teijink JAW. Beneficial Effects of Pre-operative Exercise Therapy in Patients with an Abdominal Aortic Aneurysm: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:66-76.
321. Kehler DS, Stammers AN, Horne D, Hiebert B, Kaoukis G, Duhamel TA, et al. Impact of preoperative physical activity and depressive symptoms on post-cardiac surgical outcomes. *PLoS One* 2019;14:e0213324.
322. Zheng Y-T, Zhang J-X. Preoperative exercise and recovery after cardiac surgery: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:2.
323. Hellings WE, Moll FL, De Vries J-JPM, Ackerstaff RGA, Seldenrijk KA, Met R, et al. Atherosclerotic plaque composition and occurrence of restenosis after carotid endarterectomy. *JAMA* 2008;299:547-54.

324. De Borst GJ, Moll F. Biology and treatment of recurrent carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:27-34.
325. Acosta S, Johansson A, Drake I. Diet and Lifestyle Factors and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease-A Prospective Cohort Study. *Nutrients* 2021;13:3822.
326. Johansson A, Acosta S. Diet and Lifestyle as Risk Factors for Carotid Artery Disease: A Prospective Cohort Study. *Cerebrovasc Dis* 2020;49:563-569.
327. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e472-e487.
328. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
329. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–96.
330. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014;5:330S-6S.
331. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
332. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
333. Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, Danchin N, Hagström E, Held C, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;37:1993–2001.
334. Sala-Vila A, Romero-Mamani E-S, Gilabert R, Núñez I, de la Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:439–45.
335. Dominique Ashen M. Vegetarian diets in cardiovascular prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013;15:735-45.
336. Acosta-Navarro J, Antoniazzi L, Oki AM, Bonfim MC, Hong V, Acosta-Cardenas P, et al. Reduced subclinical carotid vascular disease and arterial stiffness in vegetarian men: the CARVOS Study. *Int J Cardiol* 2017;230:562-566.
337. Yang S-Y, Zhang H-J, Sun S-Y, Wang L-Y, Yan B, Liu C-Q, et al. Relationship of carotid intima-media thickness and duration of vegetarian diet in Chinese male vegetarians. *Nutr Metabol* 2011;8:63.
338. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JE, Willet W, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:411–422.
339. Maddock J, Ziauddeen N, Ambrosini GL, Wong A, Hardy R, Ray S. Adherence to a dietary approaches to stop hypertension (DASH)- type diet over the life course and associated vascular function: a study based on the MRC 1946 British birth cohort. *Br J Nutr* 2018;119:581-589.

340. Jones NRV, Forouhi NG, Khaw K-T, Wareham NJ, Monsivais P. Accordance to the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet pattern and cardiovascular disease in a British, population-based cohort. *Eur J Epidemiol* 2018;33:235-244.
341. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
342. Chiavaroli L, Viguiouk E, Nishi SK, Mejia SB, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019;11:338.
343. Hartwell D, Henry J. Dietary advice for patients undergoing coronary artery bypass surgery: falling on deaf ears? *Int J Food Sci Nutr* 2003;54:37-47.
344. Cohan GN, Reeder KM, Vacek JL. Diet and exercise interventions following coronary artery bypass graft surgery: a review and call to action. *Phys Sportsmed* 2014;42:119–129.

PRILOZI:

PRILOG 1

Upitnik za dijabetes melitus

1. Dužina trajanja dijabetesa melitusa? _____ (u mesecima)
2. Tip dijabetesa melitusa?
3. Da li imate komplikacije na ostalim sistemima (retinopatija, nefropatija, mikro i makroangiopatija)? DA/NE
4. Da li ste imali druge operacije? DA/NE
5. Da li je bilo komplikacije nakon drugih operativnih zahvata? DA/NE

PRILOG 2

Upitnik za gojznost

TV pacijenta (m) _____

TM pacijenta (kg) pri prijemu _____

TM pacijenta (kg) na kontrolnom pregledu _____

1. ITM pre operacije (u vreme operacije) _____
2. ITM posle operacije (na kontrolnom pregledu) _____
3. Maksimalne vrednosti TM _____
4. Trajanje gojznosti (Od kada ste počeli da dobijate kilograme?) _____ (u mesecima)
5. Da li je bilo značajnih gubitaka u TM u određenom vremenskom periodu? DA/NE
6. Da li je bilo značajnih dobijanja u TM u određenom vremenskom periodu? DA/NE

PRILOG 3

Upitnik za fizičku aktivnost (Baecke questionnaire)

Indeks fizičke aktivnosti na poslu

Pitanje	Odgovor	Bodovi
Koje je vaše glavno zanimanje? *	Slabe aktivnosti	1
	Srednje aktivnosti	3
	Visoke aktivnosti	5
Na poslu sedim	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Stalno	5
Na poslu stojim	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Stalno	5
Na poslu šetam	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Stalno	5
Na poslu podižem veliki teret	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3

	Često	4
	Stalno	5
Posle posla sam umoran/a	Veoma često	5
	Često	4
	Ponekad	3
	Retko	2
	Nikad	1
Na poslu se znojim	Veoma često	5
	Često	4
	Ponekad	3
	Retko	2
	Nikad	1
U poređenju sa poslom mojih vršnjaka mislim da je moj posao	Mnogo teži	5
	Teži	4
	Jednako težak	3
	Lakši	2
	Mnogo lakši	1

* Prema Holandskom udruženju za Ishranu

1. laka aktivnost uključuje posao sveštenika, vozača, nastavnika, učenje, medicinsku praksu i uopšte sva zanimanja nakon završenog fakultetskog obrazovanja
2. srednja aktivnost uključuje rad u fabrikama i na farmama, zanat vodoinstalera i stolara
3. visoka aktivnost uključuje rad na pristaništu, građevini i bavljenje profesionalnim sportom

Indeks fizičke aktivnosti na poslu = {[6-(bodovi za sedenje)] + zbir (bodovi za drugih 7 parametara)} / 8

Indeks sportske fizičke aktivnosti

Pitanje	Odgovor	Bodovi
Da li se bavite sportom?	DA, izračunajte skor *	
	• skor ≥ 12	5
	• skor 8-12	4
	• skor 4-8	3
	• skor 0,01-4	2
	• skor = 0	1
	NE	1
U poređenju sa vršnjacima moja fizička aktivnost tokom slobodnog vremena je	Mnogo bolja	5
	Bolja	4
	Ista	3
	Slabija	2
	Mnogo slabija	1
Tokom slobodnog vremena se oznojim	Veoma često	5
	Često	4
	Ponekad	3
	Retko	2
	Nikad	1
Tokom slobodnog vremena se bavim sportom	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Veoma često	5

Podaci o sportu kojim se najčešće bavite	Nalaz	Vrednost
Kojim sportom se bavite najčešće ^j	Niskog intenziteta	0,76
	Srednjeg intenziteta	1,26
	Visokog intenziteta	1,76
Koliko časova se bavite sportom nedeljno?	< 1 sata	0,5
	1-2 sata	1,5
	2-3 sata	2,5
	3-4 sata	3,5
	> 4 sata	4,5
Koliko meseca se bavite sportom u godini?	< 1 meseca	0,04
	1-3 meseca	0,17
	4-6 meseci	0,42
	7-9 meseci	0,67
	> 9 meseci	0,92

^j Intenzitet sportske aktivnosti je podeljen u 3 nivoa

1. nizak nivo (bilijar, plovljenje, kuglanje, golf i sl.) sa prosečnom energetsom potrošnjom od 0,76 MJ/h
2. srednji nivo (badminton, vožnja biciklom, plesanje, plivanje, tenis) sa prosečnom energetsom potrošnjom od 1,26 MJ/h
3. visok nivo (boks, košarka, fudbal, ragbi, ronjenje) sa prosečnom energetsom potrošnjom od 1,76 MJ/h

Podaci o drugom po redu sportu kojim se najčešće bavite	Nalaz	Vrednost
Kojim sportom se bavite najčešće ^j	Niskog intenziteta	0,76
	Srednjeg intenziteta	1,26
	Visokog intenziteta	1,76
Koliko časova se bavite sportom nedeljno?	< 1 sata	0,5
	1-2 sata	1,5
	2-3 sata	2,5
	3-4 sata	3,5
	> 4 sata	4,5
Koliko meseca se bavite sportom u godini?	< 1 meseca	0,04
	1-3 meseca	0,17
	4-6 meseci	0,42
	7-9 meseci	0,67
	> 9 meseci	0,92

* Jednostavni sportski skor = ((vrednost za intenzitet sporta kojim se najčešće bavite) * (vrednost za nedeljno vreme bavljenja najčešćim sportom) * (vrednost za godišnju proporciju sporta kojim se najčešće bavite)) * ((vrednost za intenzitet drugog po redu najčešćeg sporta kojim se bavite) * (vrednost za nedeljno vreme bavljenja drugim po redu najčešćim sportom) * (vrednost za godišnju proporciju drugog po redu sporta kojim se najčešće bavite))

Indeks sportske fizičke aktivnosti = (zbir(vrednosti za sva 4 parametra)) / 4

Indeks rekreativne fizičke aktivnosti

Pitanje	Odgovor	Bodovi
Tokom slobodnog vremena gledam televiziju	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Veoma često	5
Tokom slobodnog vremena šetam	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Veoma često	5
Tokom slobodnog vremena vozim bicikl	Nikad	1
	Retko	2
	Ponekad	3
	Često	4
	Veoma često	5
Koliko minuta šetate i/ili vozite bicikl tokom dana idući i vraćajući se sa posla/ škole/ kupovine?	< 5 minuta	1
	5-15 minuta	2
	15-30 minuta	3
	30-45 minuta	4
	> 45 minuta	5

Indeks rekreativne fizičke aktivnosti = ((6-(bodovi za gledanje televizije) + zbir (bodovi za preostala tri pitanja)) / 4

PRILOG 4

Upitnik za ishranu

1. Da li redovno doručkujete? NE DA
2. Da li redovno večerate? NE DA
3. Koliko imate obroka u toku dana? _____
4. Koliko puta, prosečno, u toku jedne nedelje jedete:
 - mleko i mlečne proizvode _____
 - jaja _____
 - crveno meso: juneće/ goveđe/ svinjsko/ jagnjeće/ batak _____
 - belo meso: pileće/ ćureće _____
 - ribu _____
 - suhomesnate proizvode _____
 - povrće (sveže, zamrznuto, konzervirano, đus) _____
 - voće (sveže, suvo, đus) _____
 - slatkiše _____
 - slatke napitke _____
5. Koju vrstu hleba najčešće koristite (crni/ polubeli/ beli/ ražani)? _____
6. Koju vrstu masnoće najčešće koristite
za pripremu jela (mast/ ulje/ kombinovano/ maslinovo ulje)? _____
7. Da li imate običaj da dosoljavate hranu pre nego što je probate? NE DA
8. Koliko često pohojuete hranu? _____
9. Koliko puta dnevno pijete kafu? _____
10. Koliko puta dnevno pijete čaj? _____
11. Koliko kašičica šećera dodajete u šoljicu/ šolju kafe/ čaja? _____
 - ❖ Kafa (šoljica): 0-ne pijem kafu; 1-1 dnevno; 2-2 dnevno; 3-3dnevno
 - ❖ Šećer: 0-ne koristim; 1-1 kk dnevno; 2-2kk dnevno; 3-3kk dnevno

PRILOG 5

Skor ishrane

I Ritam obroka (maksimalno 10 poena)

- Redovno konzumiranje doručka
 - Da = 5p
 - Ne = 0p
- Broj obroka u toku dana
 - ≥ 3 = 5p
 - < 3 = 0p

II Mleko i mlečni proizvodi (maksimalno 10 poena)

- 7 puta nedeljno (svaki dan) = 10p
- 6 puta nedeljno = 9p
- 5 puta nedeljno = 7,5p
- 4 puta nedeljno = 6p
- 3 puta nedeljno = 4,5 p
- 2 puta nedeljno = 3p
- 1 put nedeljno = 1,5p
- Ređe od 1x ned, ili ne koristi = 0p

III Proteinska grupa (maksimalno 10 poena)

- Riba
 - ≥ 2 puta nedeljno = 5p
 - < 2 puta nedeljno = 0p
- Suhomesnati proizvodi
 - ≤ 2 nedeljno = 5p
 - > 2 nedeljno = 0p

IV Povrće (maksimalno 10 poena)

- 7 puta nedeljno (svaki dan) = 10p
- 6 puta nedeljno = 9p
- 5 puta nedeljno = 7,5p
- 4 puta nedeljno = 6p
- 3 puta nedeljno = 4,5 p
- 2 puta nedeljno = 3p
- 1 put nedeljno = 1,5p
- Ređe od 1x ned / ne koristi = 0p

V Voće (maksimalno 10 poena)

- 7 puta nedeljno (svaki dan) = 10p
- 6 puta nedeljno = 9p

- 5 puta nedeljno = 7,5p
- 4 puta nedeljno = 6p
- 3 puta nedeljno = 4,5 p
- 2 puta nedeljno = 3p
- 1 put nedeljno = 1,5p
- Redje od 1x ned / ne koristi = 0p

VI Slatkiši, slatki napici (maksimalno 10 poena)

- Slatkiši
 - Ne = 5p
 - Da = 0p
- Slatki napici (uključujući kafu/čaj sa dodatim šećerom!)
 - Ne = 5p
 - Da = 0p

VII Vrsta hleba (maksimalno 10 poena)

- Integralni = 10p
- Kombinovano (beli + integralni) = 5p
- Beli / ne jedu hleb = 0p

VIII Vrsta masnoće za pripremu jela (maksimalno 10 poena)

- Ne koristi masnoću za pripremu jela / maslinovo ulje = 10p
- Ulje = 5p
- Kombinovano (ulje + mast) / mast = 0p

IX Dosoljavanje (max 10 poen)

- Ne = 10p
- Da = 0p

X Pohovanje (max 10 poena)

- Ne = 10p
- Da = 0p

Ovako kreiran skor ishrane ima vrednost od 0 do 100 poena, podeljen na tri kategorije:

- 1) 0-49 poena: loša ishrana
- 2) 50-79: prosečna ishrana
- 3) 80-100: zdrava ishrana

BIOGRAFIJA

Danka Vukašinić je rođena 03.04.1991. godine u Novom Pazaru. Osnovnu školu je završila u Leposaviću kao nosilac diplome “Vuk Karadžić”. Gimnaziju je završila takođe u Leposaviću kao đak generacije. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala školske 2010/2011. godine, a završila oktobra 2016. godine sa prosečnom ocenom 9,41.

Obavezni lekarski staž je obavila u DZ “Voždovac” i Kliničkom centru Srbije, nakon čega je 2017. godine položila stručni ispit za doktora medicine.

Juna 2018. godine je zasnovala radni odnos kao saradnik u nastavi za užu naučnu oblast Higijena sa medicinskom ekologijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Juna naredne 2019. godine reizabrana je u zvanje saradnika u nastavi. Februara 2021. godine je izabrana u zvanje asistenta, a decembra 2023. reizabrana u isto zvanje.

Doktorske studije iz oblasti “Ekološki i nutritivni faktori i zdravlje” na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2017/2018. godine.

Specijalističke studije iz higijene upisala je aprila 2019. godine.

Od izbora u zvanje saradnika u nastavi 2018. godine uključena je u pedagošku aktivnost i naučno-istraživački rad Instituta za higijenu i medicinsku ekologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Dobitnica je zahvalnice Studentskog parlamenta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za posvećenost u radu sa studentima za školsku 2021/2022. godinu.

Oktobra 2022. godine se usavršavala iz oblasti ateroskleroze i metabolizma lipida u Salzburgu, Austrija. Sertifikovana je od strane Američkog udruženja za lipide za uspešno položen test iz oblasti kliničke lipidologije.

Autor i ko-autor je ukupno 20 publikacija.

Publikovan rad iz teze:

1. *Vukašinović D, Maksimović M, Tanasković S, Marinković J, Gajin P, Ilijevski N, Vasiljević N, Radak Đ, Vlajinac H. Body mass index and early outcomes after carotid endarterectomy. Plos One 2022;17(12):e0278298.*

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Danka Vukašinić

Broj indeksa: 2017/5020

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

“Povezanost gojaznosti i dijabetesa melitusa sa ranim i kasnim ishodima karotidne endarterektomije”

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

U Beogradu, 08.07.2024.

Potpis autora



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Danka Vukašinović

Broj indeksa: 2017/5020

Studijski program: Doktorske studije; smer – Ekološki i nutritivni faktori i zdravlje

Naslov rada: „Povezanost gojaznosti i dijabetesa melitusa sa ranim i kasnim ishodima karotidne endarterektomije“

Mentor 1: Prof. dr Miloš Maksimović

Mentor 2: Doc. dr Slobodan Tanasković

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pothranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva 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.

U Beogradu, 08.07.2024.

Potpis autora



Izjava o korišćenju

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

„Povezanost gojaznosti i dijabetesa melitusa sa ranim i kasnim ishodima karotidne endarterektomije“

koja je moje autorsko delo.

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

Moju doktorsku disertaciju pothranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste vi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY -NC)
- ☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerade (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave.)

U Beogradu, 08.07.2024.

Potpis autora

