



UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA

**FIZIČKO VEŽBANJE U TERAPIJI GOJAZNOSTI KOD OSOBA
OBOLELIH OD PERIFERNE VASKULARNE BOLESTI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:
Prof. dr Patrik Drid
Prof. dr sci Janko Pasternak

Kandidat:
Mr. sci dr med Abel Baltić

Novi Sad, 2018. godina

Sadržaj :

1. UVOD	1
1.1. Fizička aktivnost – neaktivnost	2
1.1.1. Zdravstvene posljedice fizičke neaktivnosti	3
1.1.2. Materijalni aspekti fizičke neaktivnosti	3
1.2. Gojaznost - definicija , uzroci i zdravstvene posljedice gojaznosti.....	4
1.2.1. Materijalni aspekti gojaznosti	6
1.3. Periferna vaskularna bolest	6
1.3.1. Etiologija ,epidemiologija ,zdravstvene posljedice	7
1.3.2. Faktori rizika	8
1.3.3. Klinička prezentacija	12
1.3.3.1. Intermitentna klaudikacija	13
1.3.3.2. Akutna arterijska okluzija.....	15
1.3.3.3. Raynaudov fenomen.....	16
1.3.4. Dijagnostika periferne vaskularne bolesti	16
1.3.4.1. Anamneza	16
1.3.4.2. Klinički pregled.....	17
1.3.4.3. Ankle - Brachial index – ABI	18
1.3.4.4. Test opterećenja Treadmill	20
1.3.4.5. Ultrazvučne metode.....	21
1.3.4.6. Kompjuterizovana tomografska angiografija (CTA)	23
1.3.4.7. Magnentna rezonantna angiografija (MRA).....	24
1.3.4.8. Digitalna subtrakciona angiografija (DSA)	25
1.3.4.9. Drugi testovi.....	25
1.3.5. Terapija	26
1.3.5.1.Konzervativno liječenje	26
1.3.5.2. Kineziterapija	26
1.3.5.3. Medikamentozna terapija	29
1.3.5.4. Endovaskularne i hirurške intervencije	30
2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	32
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	33
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	34
4.1.Ispitanici	34

4.1.1. Kriteriji za uključivanje u istraživanje	34
4.1.2. Kriteriji za isključivanje iz istraživanja.....	34
4.1.3. Stanje ispitanika na početku istraživanja	35
4.1.4. Oprema	35
4.1.5. Vremenski interval posmatranja	36
4.1.6. Statistički obrada rezultata istraživanja.....	36
4.1.7. Tip studije	37
4.1.8. Etički aspekti istraživanja	37
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	38
5.1. Medikamentozni tretman	40
5.1. Kombinovani fizikalni i medikamentozni tretman	46
6. DISKUSIJA	59
7. ZAKLJUČCI	72
8. LITERATURA	76

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Abel Baltić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Patrik Drid, vanredni profesor Prof. dr sci Janko Pasternak, vanredni profesor
Naslov rada: NR	FIZIČKO VEŽBANJE U TERAPIJI GOJAZNOSTI KOD OSOBA OBOLELIH OD PERIFERNE VASKULARNE BOLESTI
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Lovćenska 16

Fizički opis rada: FO	(8 poglavlja / 81 stranica / 9 slika / 4 grafikona / 36 tabela / 112 referenci)
Naučna oblast: NO	Fizičko vaspitanje i sport
Naučna disciplina: ND	Osnovne naučne discipline u sportu i fizičkom vaspitanju
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Klaudikaciona distanca, fizička aktivnost, hemodinamika, riziko faktori
UDK	
Čuva se: ČU	Biblioteka Fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja, Univerziteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Strana V
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	
Datum odbrane: DO	2018. godina
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik: Prof. dr Zoran Milošević, redovni profesor Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>član: Prof. dr Sergej Ostojić, redovni profesor Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>član: Prof. dr Izet Rađo, redovni profesor Fakultet sporta i tjelesnog odgoja Univerzitet u Sarajevu</p> <p>Mentori: Prof. dr Patrik Drid, vanredni profesor Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Prof. dr sci Janko Pasternak, vanredni profesor Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu</p>

University of Novi Sad
Faculty of Sport and Physical Education
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral thesis
Author: AU	Abel Baltic
Mentor: MN	Assoc. Prof. dr Patrik Drid, PhD Assoc. Prof. Janko Pasternak, PhD
Title: TI	EXERCISE PRESCRIPTION IN OBESE PATIENTS TREATED FOR PERIPHERAL ARTERY DISEASE OF LOWER LIMBS
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2018
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Novi Sad

Physical description: PD	(8 chapters / 81 pages/ 9 pictures/ 4 graphs/ 36 tables/112 references)
Scientific field SF	Physical Education and Sport
Scientific discipline SD	Basic Scientific discipline in Sport and Physical Education
Subject, Key words SKW	Claudication distance, physical activity, hemodynamics, risk factors
UC	
Holding data: HD	Library of Faculty of Sport and Physical Education, University of Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	Page VII
Accepted on Senate on: AS	2018
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: Prof. dr Zoran Milošević, Full Professor Faculty of Sport and Physical Education University of Novi Sad</p> <p>member: Prof. dr Sergej Ostojić, Full Professor Faculty of Sport and Physical Education University of Novi Sad</p> <p>member: Prof. dr Izet Rađo, Full Professor Faculty of Sport and Physical Education University of Sarajevo</p> <p>Mentors: Prof. dr Patrik Drid, Assoc. Prof Faculty of Sport and Physical Education University of Novi Sad</p> <p>Prof. dr sci Janko Pasternak, Assoc. Prof Medical Faculty University of Novi Sad</p>

SAŽETAK

Uvod-Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti i radne nesposobnosti u Evropi, predstavljaju veliko socijalno i ekonomsko opterećenje. Bolesti periferne arterijske cirkulacije se mogu podeliti u dve celine i to na okluzivne i neokluzivne bolesti, odnosno funkcionalne smetnje. Učestalost arterijske bolesti donjih ekstremiteta snažno je povezana sa godinama starosti. Faktori rizika za perifernu arterijsku bolest su slični onima koji su važni u etiologiji koronarne arterijske bolesti: gojaznost, pušenje, dislipidemija, šećerna bolest, hipertenzija. Najtipičnija prezentacija periferne arterijske bolesti je intermitentna klaudikacija koja se karakteriše bolom u listovima koji se pojačava pri hodanju; bol obično nestaje u miru. Svi gojazni pacijenti sa perifernom arterijskom bolešću donjih ekstremiteta imaju povećan rizik od budućih kardiovaskularnih događaja, te je kod njih obavezna opšta sekundarna prevencija u cilju poboljšanja prognoze. Fizičko vežbanje predstavlja metodu izbora kod obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta.

Cilj istraživanja: Uporediti efekte programirane fizičke aktivnosti i medikamentozne terapije na hemodinamiku i riziko faktore za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta.

Ispitanici i metode istraživanja: Obavila se retrospektivna-prospektivna, klinički deskriptivna, kontrolisana studija, na ispitanicima Javne Ustanove Domovi Zdravlja Kantona Sarajevo - Specijalističko konsultativna delatnost. OJ Specijalističko konsultativna delatnost predstavlja sekundarni vanbolnički nivo zdravstvene zaštite. Ovom studijom se evaluirao period od 20 nedelja (140 dana). U studiju je uključeno 75 ispitanika. Na početku istraživanja, na osnovu nalaza kolor Doppler sonografije pedalnih arterija, nalaza eejkcione frakcije leve komore, spirometrijskog nalaza, vrednosti pulsnog aortalnog pritiska te utvrđivanja preterane uhranjenosti – gojaznosti ispitanici su uključeni u istraživanje. Osim ultrazvučnog nalaza i nalaza spirometrije, pacijenti su dali i iscrpnu anamnezu o prethodnim obolenjima. Uradilo se merenje indeksa telesne težine, obim struka i klaudikacione distance. Lipidogram kao i jutarnji šećer su bili urađeni za svakog pacijenta. Pacijentima je prepisana ili produžena medikamentozna terapija, te data detaljna uputstva za svakodnevni program vazoaktivne šetnje.

Rezultati istraživanja: Na početku istraživanja prosečna vrednost obima struka ispitanika je iznosila $87,94 \pm 3,07$ cm, nakon dve sedmice prosečan obim struka je iznosio $87,10 \pm 2,0$ cm, a na kraju istraživanja $84,96 \pm 1,98$ cm. Na početku istraživanja ispitanici ispitivane grupe su imali indeks telesne mase od $28,93 \pm 2,10$ kg/m². Nakon dve sedmice istraživanja i provedene terapije indeks telesne mase se smanjio i iznosio $28,36 \pm 1,99$ kg/m², da bi na kraju istraživanja prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj grupi iznosio $27,26 \pm 1,87$ kg/m². Prosečna vrednost glukoze u krvi na početku istraživanja je iznosila $5,77 \pm 0,96$ mmol/L, tokom istraživanja ta vrednost je bila $5,42 \pm 0,88$ mmol/L, a na kraju istraživanja $5,30 \pm 0,92$ mmol/L. Postprandijalna vrednost glukoze u krvi je na početku istraživanja iznosila $7,48 \pm 0,85$ mmol/L, tokom istraživanja ta vrednost je bila $6,82 \pm 0,62$ mmol/L, a na kraju istraživanja $6,44 \pm 0,64$ mmol/L. Na početku istraživanja vrednost HbA1c je iznosila $5,52 \pm 0,91$ %, tokom istraživanja $5,32 \pm 0,97$ %, a na kraju istraživanja $5,09 \pm 0,73$ %. Prosečna vrednost CRP-a na početku istraživanja je iznosila $3,77 \pm 1,12$ mg/L, tokom istraživanja vrednost je iznosila $3,66 \pm 1,36$ mg/L, da bi na kraju istraživanja ta vrednost iznosila $3,61 \pm 1,21$ mg/L. Uparenim t-testom nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje ili povećanje CRP-a tokom istraživanja. Prosečna vrednost holestarola u krvi ispitanika na početku istraživanja je bila iznad referentnih vrednosti i iznosila $6,58 \pm 0,90$ mmol/L. Nakon dve sedmice istraživanja i provedene terapije vrednost je iznosila $4,96 \pm 0,46$ mmol/L, da bi na kraju istraživanja vrednost iznosila $4,15 \pm 0,54$ mmol/L. Prosečne vrednosti triglicerida na početku i tokom istraživanja su bile povišene, da bi na kraju istraživanja bile u okvirima referentnih vrednosti. Razlika između

vrednosti leptina kod muškaraca na početku i kraju istraživanja je iznosila $2,66 \pm 1,52$ ng/ml ($t=3,024$; $p=0,094$) dok kod ispitanica ženskog pola nije došlo do statistički značajne razlike. Prosečne vrednosti viskoznosti plazme su na početku i tokom istraživanja bile iznad referentnih vrednosti da bi na kraju istraživanja ta vrednost bila u granicama fizioloških vrednosti. Prosečne vrednosti PSV na početku i tokom istraživanja su bile u granicama patoloških vrednosti da bi na kraju istraživanja vrednost bila u granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost PSV-a je bila $25,64 \pm 5,38$ cm/s, tokom istraživanja $26,94 \pm 5,31$ cm/s, da bi na kraju istraživanja iznosila $35,84 \pm 5,73$ cm/s. Tokom sva tri merenja došlo je do statistički značajnog poboljšanja. Na početku i tokom istraživanja ispitanici ispitivane grupe su imali patološke vrednosti kludikacione distance, da bi na kraju istraživanja ta vrednost bila u fiziološkim granicama. Ustanovljeno je statistički značajno smanjenje pulsa tokom istraživanja i to u fiziološkim okvirima. Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja EFLV ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. U toku istraživanja dobilo se i statistički značajno poboljšanje vrednosti pulsno aortalnog pritiska. Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja FEV1 ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti.

Zaključak - Vrednosti indeksa telesne mase ispitanika na kraju istraživanja su se statistički značajno smanjile. Prosečna vrednost holesterola i triglicerida, kao i prosečna vrednost PSV-a, BMI, EFLV, FEV1, kao i svih ostali poređenih parametara značajno se smanjila nakon oba tretmana. Na osnovu dobijenih rezultata ustanovljeno je da je kludikaciona distanca statistički značajno manja u odnosu na početne vrednosti. Poredeći efekte medikamentoznog tretmana sa efektima kombinovanog terapijskog pristupa dolazi se do zaključka da su svi poređeni parametri, izuzev C-reaktivnog proteina u krvi, statistički značajno poboljšani na kraju kombinovanog tretmana u odnosu na vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana.

ABSTRACT

Introduction - Cardiovascular diseases are the leading cause of death and disability in Europe, they represent a large social and economic burden. Diseases of peripheral arterial circulation can be divided into two groups - the occlusive and non-occlusive disease, or functional impairment. Incidence of arterial disease of the lower extremities is strongly associated with age. Risk factors for peripheral arterial disease are similar to those that are important in the etiology of coronary artery disease: obesity, smoking, dyslipidaemia, diabetes and hypertension. The most typical presentation of peripheral arterial disease is intermittent claudication, which is characterized with pain in the legs, which increases during walking; the pain usually goes away in peace. All obese patients with peripheral arterial disease of the lower extremities have an increased risk of future cardiovascular incidents, and they require general secondary prevention in order to improve their health forecasts. Physical activity represents the method of choice in patients with peripheral arterial disease of the lower extremities.

Aim of the research: Compare the effects of programmed physical activity and medical therapy on hemodynamic and risk factors for cardiovascular diseases in patients with peripheral arterial diseases of the lower extremities.

Subjects and methods of research: A retrospective-prospective, clinically descriptive, controlled study was conducted on subjects of the Public Institution Health Care Centre of Sarajevo Canton–Specialist-consultative unit. Specialist-consultative unit represents secondary outpatient level of health care. This study evaluated a period of 20 weeks (140 days). The study involved 75 subjects. At the beginning of the study, based on the findings of colour Doppler sonography of the pedal arteries, the findings of ejection fraction of the left ventricle, spirometry findings, values of pulmonary aortic pressure and the determination of overweight - obesity subjects were included in the research. In addition to ultrasound findings and spirometry findings, patients provided an exhaustive history of previous illnesses. Measurement of the body weight index, waist circumference and claudication distance were performed. Lipid status and morning blood glucose level were performed for each patient. Prescribed or prolonged medicinal therapy was performed for patients, and detailed instructions for everyday vasoactive walking program were given.

Research results At the beginning of the study, the average volume of the subjects' waist circumference was 87.94 ± 3.07 cm, after two weeks the average volume of the waist was 87.10 ± 2.0 cm, and at the end of the study 84.96 ± 1.98 cm. At the beginning of the study, subjects of the tested group had a body mass index of 28.93 ± 2.10 kg / m². After two weeks of research and performed therapy, the body mass index decreased and amounted to 28.36 ± 1.99 kg / m², so that at the end of the study, the average body mass index in the tested group was 27.26 ± 1.87 kg / m². The mean blood glucose level at the beginning of the study was 5.77 ± 0.96 mmol / L, during the study this value was 5.42 ± 0.88 mmol / L, and at the end of the study, 5.30 ± 0.92 mmol / L. The postprandial blood glucose level at the beginning of the study was 7.48 ± 0.85 mmol / L, during the study, this value was 6.82 ± 0.62 mmol / L, and at the end of the study, 6.44 ± 0.64 mmol / L. At the beginning of the study, the HbA1c value was $5.52 \pm 0.91\%$, during the study $5.32 \pm 0.97\%$, and at the end of the study, $5.09 \pm 0.73\%$. The C-reactive protein (CRP) mean at the beginning of the study was 3.77 ± 1.12 mg / L, during the study, the value was 3.66 ± 1.36 mg / L, and at the end of the study, this value was 3.61 ± 1.21 mg / L. Paired t-test did not show a statistically significant reduction or an increase in CRP during the study. The average blood cholesterol of the subjects at the beginning of the study was above the reference values and amounted to 6.58 ± 0.90 mmol / L. After two weeks of research and therapy, the value was 4.96 ± 0.46 mmol / L, and at the end of the study the value was 4.15 ± 0.54 mmol / L. The average triglyceride values at the beginning and during the study were elevated so that at the end of the study they were within the reference values.

The difference between the values of leptin in male subjects at the beginning and at the end of the study were 2.66 ± 1.52 ng / ml ($t = 3.024$; $p = 0.094$) while there was no statistically significant difference in female subjects. The average values of plasma viscosity were initially and during the study above the reference values, and at the end of the study this value was within the limits of physiological values. The mean values of PSV at the beginning and during the study were within the limits of pathological values, and at the end of the study the value was within the physiological limits. At the beginning of the study, the mean PSV value was 25.64 ± 5.38 cm / s, during the study 26.94 ± 5.31 cm / s, and at the end of the study it was 35.84 ± 5.73 cm / s. During all three measurements statistically significant improvement was observed. At the beginning and during the study, the subjects of the tested group had pathological values of claudication distance, and at the end of the study this value was within the physiological limits. A statistically significant reduction in pulse was observed during the study, in physiological frameworks. Although there was statistically significant improvement in EFLV, however, the values at the end of the study were at the lower limits of physiological values. During the study, statistically significant improvement in the value of pulmonary aortic pressure was obtained. Although there was statistically significant improvement in FEV1, the values at the end of the study were at the lower limits of physiological values.

Conclusion - The values of the body mass index of subjects involved at the end of the study were statistically significantly reduced. The average value of cholesterol and triglycerides, as well as the average value of PSV, BMI, EFLV, FEV1 as well as all other comparable parameters, decreased significantly after both treatments. Based on the obtained results it was found that the claudication distance was statistically significantly lower than the baseline values. Comparing the effects of medicinal treatment with the effects of the combined therapeutic approach, it is concluded that all the compared parameters, other than C-reactive protein in the blood, were statistically significantly improved at the end of the combined treatment compared to the values at the end of the medicinal treatment.

1. UVOD

Gojaznost je još uvek najstariji i najučestaliji metabolički poremećaj kod čoveka (Barness i saradnici, 2007). Gojazne osobe se često osećaju diskriminisano, naročito u zapadnom svetu, iako je u prošlosti gojaznost posmatrana kao simbol bogatstva i plodnosti što je i danas slučaj u nekim delovima sveta. Ispoljava se prekomernim nakupljanjem masti u organizmu i povećanjem telesne težine.

Gojaznost kao obolenje je rasprostranjeno širom sveta i u stalnom je porastu pa se svrstava u vodeće bolesti savremene civilizacije. Dovodi do teških i brojnih komplikacija na mnogim organima i organskim sistemima, te pored estetskih, može da stvori i ozbiljne zdravstvene probleme i da utiče na kvalitet života. Spada u glavne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti (diabetes mellitus tip II), kao i raznih malignih bolesti, poremećaja disanja tokom spavanja, astme i mnogih drugih bolesti (Mokdad i saradnici, 2004).

Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije u poslednjih deset godina 50-53% smrtnosti u razvijenim zemljama uzrokovano je bolestima kardiovaskularnog sistema. U podlozi većine kardiovaskularnih obolenja nalazi se ateroskleroza, za čiji je, opet, nastanak velikim delom odgovorna gojaznost kao major promenljivi riziko faktor. Ako se zna da je svaki drugi smrtni ishod i svaka četvrta invalidnost i trajna onesposobljenost uzrokovana kardiovaskularnim obolenjima slobodno se može proglasiti epidemijski uticaj kardiovaskularnih obolenja (Organization, 2011). Troškovi lečenja, rehabilitacije i resocijalizacije, kada se saberu sa troškovima uzrokovanim radnom apstinencijom uvelike opterećuju društvo, državu i pojedinca (Müller-Riemenschneider i saradnici, 2008).

Periferna vaskularna bolest je najčešća bolest perifernog arterijskog sistema. U 95% slučajeva je uzrok smetnji u perifernim arterijama i razvoja okluzivne arterijske bolesti. Okluzivna bolest arterija može biti akutna i hronična, hronična okluzivna bolest prolazi kroz stadijume, jedan od stadijuma jeste i stadijum intermitentnih klaudikacija ili stadijum funkcionalne ishemije.

Klaudikacija je pojam koji označava umor ili bol u grupi mišića zahvaćenih ishemijom koja se javlja i reproducibilna je s obimom fizičkog opterećenja. Periferna vaskularna bolest predstavlja jednu od kliničkih manifestacija ateroskleroze (Criqui i saradnici, 1992, Kröger i saradnici, 2006, Kannel i McGee, 1985).

Epidemiologija arterijske bolesti donjih ekstremiteta ispitivana je u mnogim zemljama, uključujući i nekoliko u Evropi (Criqui i Aboyans, 2015). U nedavnoj studiji koja je obuhvatila populaciju od 60 do 90 godina starosti u Švedskoj, prevalenca iste bila je 18%, od čega su intermitentne klaudikacije izražene kod 7%. Karakteristično, trećina svih arterijskih bolesti donjih ekstremiteta u zajednici su simptomatske. Prevalenca kritične ishemije perifernog mišića je registrovana u 0,4% ispitanika preko 60 godina starosti u švedskoj studiji ((Kannel i McGee, 1985).

Procenjena godišnja incidenca kritične ishemije perifernog mišića kreće se od 500 do 1.000 novoobolelih na 1.000.000 stanovnika, sa većom incidencom kod pacijenata sa šećernom bolesti (Criqui i saradnici, 1992, Garcia, 2006, Association, 2003).

Imajući u vidu zajedničku etiologiju ateroskleroze u različitim vaskularnim koritima, prisustvo bolesti na jednom delu povećava učestalost simptomatske ili asimptomatske bolesti u drugom delu kardiovaskularnog korita. Međutim, stepen podudarnosti između vaskularnih mesta zavisi od dijagnostičke metode i izabrane populacije.

1.1. Fizička aktivnost – neaktivnost

Fizička aktivnost se definiše kao svaki pokret tela koji nastaje usled kontrakcije poprečno-prugastih mišića i koji dovodi do potrošnje energije (Caspersen i saradnici, 1985). Fizička aktivnost u slobodno vreme obuhvata aktivnosti koje zavise od ličnih interesa i potreba a koje se odvijaju tokom slobodnog vremena. Ovim aktivnostima obuhvaćeno je formalno vežbanje, šetanje, sport, ples itd. Zajedničko svim ovim aktivnostima jeste to što dovode do značajne potrošnje energije, iako mogu biti različitog intenziteta i trajanja (Howley, 2001). Fizička neaktivnost se može definisati kao odsustvo fizičke aktivnosti ili vežbanja (Health, 2010).

Životna sredina bilo da govorimo o fizičkoj, ekonomskoj ili socijalnoj se usled urbanizacije i industrijalizacije brzo menja, posebno od sredine prethodnog veka. Promene u načinu transporta, komunikaciji, tehnologijama u domaćinstvu i na radnom mestu su povezane sa značajno smanjenim potrebama za fizičkom aktivnošću (Owen i saradnici, 2010).

1.1.1. Zdravstvene posledice fizičke neaktivnosti

Fizička neaktivnost je jedan od vodećih riziko faktora za pojavu hroničnih nezaraznih bolesti, i značajno povećava rizik za razvoj i progresiju mnogih bolesti, kao što su kardiovaskularne bolesti, gojaznost, maligne bolesti, dijabetes i druge (Health, 2010) (Knight, 2012) (Lee i saradnici, 2012).

Veliki broj istraživanja je ukazao na povezanost između fizičke neaktivnosti i koronarne bolesti srca. Procenjuje se da fizički najaktivnije osobe imaju za 30-40% manji rizik za kardiovaskularne bolesti u odnosu na osobe koje su najmanje aktivne. Ova povezanost postoji i kod žena i muškaraca, s tim da je izraženija kod osoba ženskog pola (Shiroma i Lee, 2010).

Svetski fond za istraživanje karcinoma i Američki institut za istraživanje karcinoma navode da postoje ubedljivi dokazi da relativno visoki nivoi fizičke aktivnosti imaju pozitivno dejstvo u primarnoj i sekundarnoj prevenciji karcinoma kolona, postmenopauzalnog karcinoma dojke i endometrijuma.

Mehanizam kojim fizička aktivnost štiti od karcinoma su optimizacija nivoa cirkulišućih hormona i pružanje mogućnosti većeg energetskog unosa bez povećanja telesne mase (Food, 2007). Istraživanja pokazuju da fizička aktivnost u slobodno vreme smanjuje rizik i za nastanak karcinoma pluća, kao i da postoji dozno zavisna povezanost, odnosno intenzivnija fizička aktivnost više smanjuje rizik od umerene (Tardon i saradnici, 2005).

1.1.2. Materijalni aspekti fizičke neaktivnosti

Ne postoji puno istraživanja koja su ispitivala cenu fizičke aktivnosti, odnosno troškove po pojedinca i državu uzrokovane fizičkom neaktivnošću i uglavnom su obavljena u visoko razvijenim zemljama. Kanada je objavila 2009. godine da je oko 4% svih troškova za zdravstvenu zaštitu (oko 7 biliona kanadskih dolara) uzrokovano fizičkom neaktivnošću (Janssen, 2012).

Evropske procene su da se zbog fizičke neaktivnosti u sistemu zdravstvene zaštite troši 80 biliona dolara godišnje, što iznosi oko 6% svih troškova zdravstvenog sistema. Povećani troškovi uzrokovani su povećanom potrebom za dijagnostikom, lečenjem i rehabilitacijom

hroničnih nezaraznih bolesti (koronarne bolesti, dijabetesa tipa 2, kolorektalnog karcinoma i karcinoma dojke) i zbog indirektnih troškova (zbog poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja) (Ding i saradnici, 2017).

Pored povećanih troškova lečenja, fizička neaktivnost je značajan faktor rizika za nezaposlenost, apstinenciju sa posla i odlazak u prevremenu penziju (Robroek i saradnici, 2013, Robroek i saradnici, 2010, Lahti i saradnici, 2012, Van den Heuvel i saradnici, 2005, Fimland i saradnici, 2015). Van den Heuvel i saradnici (Van den Heuvel i saradnici, 2005) su u prospektivnoj studiji utvrdili da fizički aktivne osobe u odnosu na fizički neaktivne osobe izostaju manje sa posla zbog bolesti, kao i da je trajanje odsustva sa posla kraće.

1.2. Gojaznost - definicija, uzroci i zdravstvene posledice gojaznosti

Gojaznost je bolest karakterizirana prekomernim nakupljanjem masnih depoa u organizmu u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja (Organization, 2000). Za određivanje prevalencije gojaznosti i predgojaznosti u populaciji se najčešće koristi procena nivoa uhranjenosti na osnovu indeksa telesne mase (*BMI - body mass index*) koji predstavlja odnos telesne mase i kvadrata telesne visine (Ezzati i saradnici, 2004). BMI je u rutinsku upotrebu uveo belgijski matematičar Quetelet 1835. godine, uočivši da je telesna masa proporcionalna kvadratu telesne visine (Hu, 2008).

Danas se najčešće koristi klasifikacija nivoa uhranjenosti koju je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) napravila na osnovu povezanosti BMI sa mortalitetom. Prema ovoj klasifikaciji vrednosti $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ukazuju na gojaznost, a vrednosti BMI u opsegu od 25,0 do 29,9 kg/m^2 na predgojaznost. Pod terminom prekomerna telesna masa podrazumevaju se vrednosti $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, odnosno gojaznost i predgojaznost zajedno (Tabela 1) (Organization, 2000).

Tabela 1. Izračunavanje BMI

Preuzeto sa <https://weqaya.haad.ac/en-us/understandingyourscore/aboutbmi.aspx>

Weight	lbs	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215
	Kgs	45.5	47.7	50.0	52.3	54.5	56.8	59.1	61.4	63.6	65.9	68.2	70.5	72.7	75.0	77.3	79.5	81.8	84.1	86.4	88.6	90.9	93.2	95.5	97.7
Height	in/cm	Underweight				Healthy				Overweight				Obese				Extremely Obese							
5'00" - 152.4		19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
5'01" - 154.9		18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40
5'02" - 157.4		18	19	20	21	22	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	39
5'03" - 160.0		17	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	37	38
5'04" - 162.5		17	18	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	36	37
5'05" - 165.1		16	17	18	19	20	20	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35
5'06" - 167.6		16	17	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	34
5'07" - 170.1		15	16	17	18	18	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	33
5'08" - 172.7		15	16	16	17	18	19	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	32	32
5'09" - 175.2		14	15	16	17	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	31
5'10" - 177.8		14	15	15	16	17	18	18	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	30
5'11" - 180.3		14	14	15	16	16	17	18	18	19	20	21	31	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	29	30
6'00" - 182.8		13	14	14	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	29
6'01" - 185.4		13	13	14	15	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28
6'02" - 187.9		12	13	14	14	15	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27
6'03" - 190.5		12	13	13	14	15	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	26
6'04" - 193.0		12	12	13	14	14	15	15	16	17	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	23	24	25	25	26

Za održavanje optimalne telesne mase potrebno je izjednačiti energetske unos i energetske potrošnje, odnosno napraviti ravnotežu između unosa i potrošnje energije. Energija se troši na fizičku aktivnost, bazalni metabolizam i termogenezu (Spiegelman i Flier, 2001). Do povećanja telesne mase dakle dolazi kada je energetski bilans pozitivan, odnosno kada je unos energije veći od potrošnje (Spiegelman i Flier, 2001, Malik i saradnici, 2013). Posmatran na ovaj način uzrok gojaznosti je narušena energetska homeostaza. Međutim, regulacija telesne mase obuhvata i izuzetno složen proces koji je uslovljen genetskim, endokrinim, bihevioralnim, psihosocijalnim i faktorima sredine (Hu, 2008). Genetska ispitivanja su dokazala da određeni geni utiču na mehanizme regulacije potrošnje energije i unosa hrane i mogu da povećaju predispoziciju za razvoj gojaznosti. Locirani su i geni koji kontrolišu značajne funkcije masnog tkiva, čije strukturne promjene dovode do pojačane aktivnosti masnog tkiva i gojaznosti (Loos i Bouchard, 2003, Stein i Colditz, 2004). Iako se genetski uticaj ne može zanemariti, brzina kojom raste prevalencija gojaznosti u svetu upućuje na to da su glavni uzrok epidemije

bihevioralni i faktori sredine, pre nego genetske promene (Organization, 2000, Spiegelman i Flier, 2001, Stein i Colditz, 2004).

Gojaznost pokreće niz metaboličkih poremećaja, kao što su rezistencija na insulin, arterijska hipertenzija, hipertrigliceridemija i sniženi nivoi HDL holesterola, a koji zajedno čine metabolički sindrom (Eckel i saradnici, 2005). Gojazne osobe imaju značajno povećan rizik da obole od niza bolesti, posebno kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, endokrinih i metaboličkih poremećaja, osteoartritisa i malignih bolesti (Organization, 2000, Tardon i saradnici, 2005). Sa povećanjem BMI raste i broj osoba koje imaju dva ili više oboljenja (Booth i saradnici, 2013).

1.2.1. Materijalni aspekti gojaznosti

Paralelno sa povezanosti sa mnogim hroničnim bolestima, gojaznost predstavlja značajno finansijsko opterećenje za državu jer multiplicira troškove u zdravstvenoj zaštiti i dovodi do smanjenja produktivnosti (Müller-Riemenschneider i saradnici, 2008, Wang i saradnici, 2011, Lehnert i saradnici, 2013, Withrow i Alter, 2011, Popkin i saradnici, 2006).

Razlikujemo direktne i indirektne troškove zdravstvene zaštite gojaznih osoba. Direktni troškovi su troškovi zdravstvenog sistema (troškovi hospitalizacije, primarne zdravstvene zaštite, lekovi i dr), dok se indirektni troškovi odnose na prevremeni mortalitet, invaliditet, apsentizam i slične troškove (Popkin i saradnici, 2006).

Najveći deo ovih troškova je zbog lečenja posledica gojaznosti (kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, CVIa, angine pektoris, osteoporoze i malignih bolesti), a ne same gojaznosti (McCormick i Stone, 2007).

1.3. Periferna vaskularna bolest

Ateroskleroza je generalizovano oboljenje arterija, a razvoj i komplikacije aterosklerotskih lezija ili plakova ubrzavaju riziko faktori: pol, uzrast, nasleđe, hipertenzija, pušenje, hiperlipidemija, gojaznost, diabetes mellitus, fizička neaktivnost i nezdrava ishrana kao i emocionalni i fizički stres.

Plak je osnovna manifestacija ateroskleroze i najčešće nastaje na mestima turbulencije, smanjenog tangencijalnog pritiska i povećane brzine protoka. Upravo na tim lokacijama dominiraju komplikacije u smislu aterotromboze, stenoze, i/ili okluzije krvnog suda. Ishemija kao krajnja konsekvencija redukcije magistralnog protoka, manifestuje se redukovanom funkcijom, kao i bolom različitog intenziteta, o čemu se dobija informacija u anamnezi, a potvrđuje sa kliničkim pregledom i vaskularnom dijagnostikom (Banfić, 2007).

Jedna od najtežih komplikacija aterosklerotske bolesti jeste arterijska okluzivna bolest koja pogađa aortu, ekstrakranijalne arterije, kao i arterije gornjih i donjih ekstremiteta.

1.3.1. Etiologija, epidemiologija, zdravstvene posledice

Ateroskleroza je vodeći uzrok smrti i invalidnosti razvijenog sveta (Dilić i saradnici, 2014). Uprkos značajnim naučnim saznanjima o ovoj bolesti, neke od njenih fundamentalnih karakteristika ostaju slabo prepoznate i shvaćene.

Iako brojni opšti ili sistemski faktori rizika predisponiraju njenom razvoju, ateroskleroza pokazuje sklonosti ka različitim delovima cirkulacije i uzrokuje različite kliničke manifestacije zavisno od toga koje vaskularno korito zahvata. Ateroskleroza koronarnih arterija obično uzrokuje infarkt miokarda i anginu pectoris. Ateroskleroza arterija koje vaskularizuju centralni nervni sistem često izaziva infarkte moždanog tkiva i tranzitorne cerebralne ishemije. U perifernoj cirkulaciji ateroskleroza uzrokuje intermitentne klaudikacije i gangrenu i može ugroziti vijabilnost ekstremiteta. Zahvaćenost splahnične cirkulacije može uzrokovati mezenteričnu ishemiju. O renovaskularnoj bolesti govorimo kada ateroskleroza zahvata bubrege bilo direktno bilo indirektno kao čestu lokalizaciju ateroembolijske bolesti (Dilić i saradnici, 2014, Vrhovac i saradnici, 2008).

Čak i unutar datog vaskularnog korita ateroskleroza pokazuje tendenciju fokalne lokalizacije, tipično u predisponiranim regijama. Najčešće su to mesta grananja arterija, regije poremećenog protoka krvi. Za sada ostaju nerazjašnjeni mehanizmi koji uslovljavaju prekid kontinuiteta u anatomskoj distribuciji ateroskleroze (Kasper i saradnici, 2005, Hirsch i Duval, 2013).

Ateroskleroza se fokalno manifestuje kako prostorno tako i vremenski. Tipično u ljudi ateroskleroza se razvija tokom perioda od više godina, obično više decenija. Uvećanje

aterosklerotskih plakova se najverovatnije ne odvija linearnom progresijom već diskontinuirano, sa periodima relativnog mirovanja koje prekidaju periodi brze evolucije. Nakon uobičajeno prolongiranog „tihog“ perioda, ateroskleroza može postati klinički manifestna (Meijer i saradnici, 1998).

Bolesti periferne arterijske cirkulacije se, prema patofiziološkom supstratu, mogu podeliti u dve celine i to na okluzivne i neokluzivne bolesti, odnosno funkcionalne poremećaje. Najveći procenat okluzivnih perifernih arterijskih bolesti zauzimaju obliterirajuća ateroskleroza, potom Mockenbergova medioskleroza, tromboembolijska bolest, kompresivni sindromi, upalne bolesti arterija, te vazospastičke bolesti (Banfić, 2007).

Funkcionalne bolesti perifernih arterija su stanja u kojima dolazi do smetnji periferne arterijske cirkulacije, a nisu uzrokovane primarno patološkoanatomskim promenama arterijskog zida, već poremećajima vaskularnog tonusa i protoka u vazospazmu. U tu grupu ubrajaju se Raynaudov fenomen, akrocijanoza i livedo retikularis (Vrhovac i saradnici, 2008).

Prema toku arterijska insuficijencija može se javiti kao akutna ishemija ili pak hronična periferna arterijska insuficijencija (Banfić, 2007).

Arterije donjih ekstremiteta imaju veliku sposobnost razvoja kolateralnog krvotoka, tako da se simptomi bolesti često ne javljaju iako su promene na arterijama već u podmaklom stadijumu. Periferna vaskularna bolest je najčešća bolest perifernog arterijskog sistema (Norgren i saradnici, 2007). U 95% slučajeva je uzrok smetnji u perifernim arterijama i razvoja okluzivne arterijske bolesti (Mokdad i saradnici, 2004).

Najznačajniji simptom periferne arterijske bolesti jeste intermitentna klaudikacija. Klaudikacija je pojam koji označava umor, grč ili bol u grupi mišića zahvaćenih ishemijom koja se javlja i direktno je srazmerna intenzitetu fizičkog opterećenja. Periferna vaskularna bolest predstavlja jednu od kliničkih manifestacija ateroskleroze (Banfić, 2007, Vrhovac i saradnici, 2008, Čeperković, 2004).

1.3.2. Faktori rizika

Faktori rizika periferne arterijske bolesti su slični onima koji su važni u etiologiji koronarne arterijske bolesti: pušenje, dislipidemija, šećerna bolest, hipertenzija. Međutim, za neka periferna arterijska mesta dokazi koji povezuju ove faktore sa razvojem bolesti su

ograničeni. Takođe, specifični faktori rizika mogu biti značajniji za razvoj bolesti na određenim mestima (Mathiesen i saradnici, 2001, Shadman i saradnici, 2004, Gerald R. Fowkes i saradnici, 1992).

Pušenje je major riziko faktor koji se može korigovati. Posledice na kardiovaskularnom sistemu su pogubne, a statistički podaci skoro neverovatni. Pušenje uzrokuje u SAD-u oko 450.000 smrtnih slučajeva godišnje, i to je više nego uticaj svih droga, lekova ili alkohola zajedno, ili 7 puta više nego automobilske nesreće (Ingolfsson i saradnici, 1994).

Pušenje deluje aterogeno i to preko promena na zidu arterije i preko hipoksije. Redukuje protok preko vazospazma i povećanog viskoziteta krvi i aktivira faktore koagulacije. Najverovatniji mehanizam je povećan nivo karboksihemoglobina i karbon monoksida. Pušenje uzrokuje i povećanje nivoa holesterola i triglicerida i LDL, a smanjuje nivo protektivnog HDL lipoproteina. Pušenje povećava viskozitet, hiperkoagulabilnost, a smanjuje elastičnost eritrocita (Dilić i saradnici, 2014).

Kod arterijske bolesti donjih ekstremiteta u nekoliko epidemioloških studija, pokazano je da je pušenje važan faktor rizika i da je zavisno od doze. Ispostavilo se da je pušenje veći faktor rizika za perifernu arterijsku bolest nego za koronarnu arterijsku bolest, i u većini studija pacijenti sa kludikacijama bili su pušači u nekom trenutku života. Prestanak pušenja je udružen sa brzim opadanjem incidence kludikacija, koja se izjednačava sa onom kod nepušača posle godinu dana od prestanka pušenja (Gerald R. Fowkes i saradnici, 1992, Ingolfsson i saradnici, 1994, Criqui, 2001).

Šećerna bolest je drugi faktor rizika posebno važan za razvoj arterijske bolesti donjih ekstremiteta. Ovo je svakako tačno kod razvoja težih obolenja, posebno gangrena i ulceracija, ali za intermitentne kludikacije povezanost sa dijabetesom može se uporediti sa onom za koronarnu bolest. Povećanje vrednosti hemoglobina A1c (HbA1c) za 1% povećava rizik 26-28% za nastanak periferne arterijske bolesti. Iako je većina dijabetičkih ulkusa neuropatskog porekla, u preko 60% slučajeva postoji i periferna arterijska okluzivna bolest. Dijabetičari imaju najmanje 15 puta veći rizik od amputacije u odnosu na ostalu populaciju. Nakon unilateralne amputacije ekstremiteta, dvogodišnji rizik za nastanak IV stadijuma ishemije kontralateralnog ekstremiteta je 50%.

Kritična ishemija donjih ekstremiteta je terminalna manifestacija periferne okluzivne arterijske bolesti. U osnovi obolenja je izražena ateroskleroza sa difuznom distribucijom u više

nivoa i obično opisuje bolesnika sa ishemijskim bolom potkolenice u mirovanju (Rutherford 4) ili bolesnika sa ishemijskim kožnim lezijama, ulceracijama ili gangrenom stopala (Rutherford 5-6) (Kostić i saradnici, 2017).

Podaci o povezanosti dijabetesa sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta su kontradiktorni u svetlu multivarijantnih analiza, ali trajanje i težina dijabetesa pogoršava rizik od nastanka periferne arterijske bolesti (Kostić i saradnici, 2017, Gerald R. Fowkes i saradnici, 1992).

Još od 1971. godine brojne multicentrične studije ukazuju da osobe sa dijabetesom i okluzivnim vaskularnim bolestima imaju veću zahvaćenost tibijalnih i peronealnih arterija nego osobe bez dijabetesa. Sumarni rezultati ukazuju da su hemodinamski procesi kod okluzivne arterijske bolesti slični kod osoba bez dijabetesa kao i kod osoba sa dijabetesom na nivou *a. femoralis* i *a. poplitealis*, ali su promene difuznije kod osoba sa dijabetesom (Čizmić i saradnici, 2006).

Tkivna ishemija stimuliše sekreciju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), stromalnog faktora rasta (SDF), interleukina 2 (IL 2) iz samog tkiva koji zajedno mobilišu endotelne progenitorne ćelije (EPC) iz koštane srži. Endotelne progenitorne ćelije učestvuju u stvaranju novih krvnih sudova, dok kod dijabetičara imaju smanjenu funkcionalnu sposobnost kao što su mobilizacija iz koštane srži, migracija, adhezija, inkorporacija i diferencijacija u endotelne ćelije krvnih sudova (Čizmić i saradnici, 2011).

Većina epidemioloških studija pokazuje povezanost između hipertenzije i prisustva arterijske bolesti donjih ekstremiteta, iako je interpretacija takvih nalaza teška zbog toga što je krvni pritisak u arterijskoj cirkulaciji komponenta same bolesti (*ankle brachial index* (ABI)) i kao takav može takođe uticati na stepen ishemije i pojavu simptoma. Arterijska hipertenzija, kombinovana sistolno-dijastolna ili izolovana sistolna, je major riziko faktor za arterijsku okluzivnu bolest kod dijabetičara i kod nedijabetičara. Mehanizmi kojima hipertenzija deluje su: aterogeno delovanje u smislu Rossove teorije „povreda“ kao i „odgovora na povredu“ endotela. Hipertenzija povećava turbulenciju i perifernu vazokonstrikciju, a udružena sa hiperinzulinemijom, posebno kod abdominalnog tipa gojaznosti i kod dijabetesa tipa 2, može direktno da učestvuje u povredi endotela arterija (Criqui, 2001).

Međutim, nikakva povezanost nije otkrivena između povišenog krvnog pritiska i klaudikacija. Naprotiv, u Limburg PAD (PAD-periferna arterijska bolest) studiji hipertenzija je bila povezana sa povećanim relativnim rizikom od 2,8 za arterijsku bolest donjih ekstremiteta,

a u Rotterdam studiji nizak ABI ($< 0,90$) bio je udružen sa povišenim sistolnim i dijastolnim pritiskom (Dilić i saradnici, 2014, Stoffers i saradnici, 1996b, Meijer i saradnici, 1998).

Većina epidemioloških studija otkrila je da su povišen ukupni holesterol i nizak HDL holesterol nezavisno jedan od drugog povezani sa povećanim rizikom za arterijsku bolest donjih ekstremiteta. U US Physicians Health studiji odnos ukupnog i HDL holesterola je lipidna mjera najjače povezana sa bolešću (Ridker i saradnici, 2001).

Razvoj ateroskleroze a ujedno i periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta je višestepen proces koji nastaje kao odgovor na različite forme oštećenja endotela. Hiperholesterolemija je jedan od značajnih faktora u inicijaciji endotelne disfunkcije koja predstavlja ključni mehanizam aterogeneze (Čeperković, 2004).

Dokazana je korelacija između nivoa holesterola i triglicerida i arterijske okluzivne bolesti i to kod oba tipa dijabetesa, Utvrđeno je da je nivo LDL-holesterola i triglicerida značajno povišen, a smanjen nivo HDL-holesterola kod pacijenata sa arterijskom okluzivnom bolešću. Takođe, potvrđeno je da su metabolizam holesterola i triglicerida više alterirani kod dijabetesa tip 2 (Balić i saradnici, 2013).

Poslednjih godina posebno zanimanje za hemostatske, reološke i inflamatorne markere kao što su plazma fibrinogen i C-reaktivni protein dovelo je do studija koje su pokazale nezavisnu povezanost sa prevalencom i incidencom arterijske bolesti donjih ekstremiteta, iako se ne zna sigurno da li je takva povezanost primarno uzrok ili rezultat (Gerald R. Fowkes i saradnici, 1992, Ridker i saradnici, 2001) .

Povećan nivo fibrinogena je nezavisan riziko faktor, koji se u novijoj literaturi naglašava ukupno za kardiovaskularne bolesti, a posebno je važan za razvoj kritične ishemije ekstremiteta kod dijabetičara. Povećan nivo fibrinogena preko djelovanja na viskoznost krvi, odnosno elasticitet eritrocita utiče na vazomociju kapilarne mreže i potiskivanje eritrocita u kapilarnoj mreži (Balić i saradnici, 2013, Ridker i saradnici, 2001). Trenutno se izučavaju genetski faktori i mnogi drugi novi biomarkeri.

1.3.3. Klinička prezentacija

Postoji nekoliko različitih prezentacija periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta koje su klasifikovane prema Fontaine ili Rutherford klasifikaciji, prikazano u Tabeli 2.

Ono što je važno jeste da čak i sa sličnom rasprostranjenošću i nivoom progresije bolesti, simptomi i njihova ozbiljnost mogu varirati od jednog do drugog pacijenta.

Tabela 2. Klinička klasifikacija arterijske bolesti donjih ekstremiteta

KLASIFIKACIJA PO FONTAINU		KLASIFIKACIJA PO RUTHERFORDU		
STADIJUM	SIMPTOMI	STEPEN	KATEGORIJA	SIMPTOMI
I	Bez simptoma	0	0	Bez simptoma
II	Intermitentne klaudikacije	I	1	Blage klaudikacije
		I	2	Umerene klaudikacije
III	Ishemijski bol u miru	I	3	Teške klaudikacije
		II	4	Ishemijski bol u miru
IV	Ulceracije i gangrene	III	5	Manji gubitak tkiva
		III	6	Veći gubitak tkiva

Mnogi pacijenti su asimptomatski. U ovoj situaciji periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta se dijagnostikuje kliničkim pregledom (odsustvom pulseva) ili korišćenjem ABI (*ankle-brachial indeks*). Važno je imati u vidu da su i asimptomatski pacijenti takođe visoko rizični za razvoj kardiovaskularnih događaja (m1).

Najtipičnija prezentacija periferne arterijske bolesti, kao što je već rečeno jeste intermitentna klaudikacija koja se karakteriše sa bolom u listovima čiji se intenzitet pojačava pri hodanju; bol obično nestaje u miru (II stadijum po Fontaineu, I stepen po Rutherfordu). U slučaju proksimalnijeg nivoa arterijske opstrukcije (npr. aortoilijačni segment), pacijenti se mogu žaliti na širenje bola u butine i sedalni region. Izolovana klaudikacija butina je retka i posledica je teške bilateralne bolesti hipogastričnih arterija (Vrhovac i saradnici, 2008, Fauci i saradnici, 2011).

Ovaj bol treba razlikovati od bola vezanog za obolenje vena (koji se obično javlja u miru, pojačava se noću, često nestaje sa mišićnom aktivnošću), artritisa kuka ili kolena (bol se javlja

pri hodu ali ne nestaje pri odmoru) i bola kod periferne neuropatije (karakteriše se nestabilnošću pri hodu, bol ne prolazi pri odmoru).

Tipične intermitentne klaudikacije mogu takođe biti izazvane stenozom lumbalnog dela kičmenog stuba. *The Edinburgh Claudication Questionnaire* je standardizovani metod za skrining i dijagnozu intermitentnih klaudikacija, sa 80-90% senzitivnosti i > 95% specifičnosti (Lend i Fowkes, 1992).

Nedavna studija je istakla da se znatan broj pacijenata sa simptomatskom perifernom arterijskom bolešću prezentuje atipičnim simptomima (McDermott i saradnici, 2001).

U ozbiljnijim slučajevima bol je prisutan u miru, u ležećem položaju (III stadijum po Fontainu; II stepen po Rutherfordu). Bol u miru je češće lokalizovan u stopalu i treba ga razlikovati od mišićnih grčeva i artritisa. Pacijenti se često žale na konstantan osećaj hladnoće u stopalima.

Ulkusi i gangrena (IV stadijum po Fontainu; III stepen po Rutherfordu) ukazuju na tešku ishemiju i počinju uglavnom na nivou prstiju i distalnih delova ekstremiteta. Arterijske ulceracije su u većini slučajeva izrazito bolne; najčešće nastaju kao posledica lokalne traume, čak i male, i treba ih razlikovati od venskih ulceracija. Kada je bol odsutan, treba razmišljati o perifernoj neuropatiji. Ulceracije su često komplikovane lokalnom infekcijom i inflamacijom.

Hronična okluzivna bolest arterija donjih ekstremiteta može biti asimptomatska godinama, sve do razvoja kritične stenozе koja označava suženje arterijskog lumena od 70 % i više sa smanjenjem distalnog pritiska i protoka krvi (Balić i saradnici, 2013).

Kritična ishemija perifernog mišića (ekstremiteta) najozbiljnija je klinička manifestacija periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta, definiše se prisustvom ishemijskog bola u miru i ishemijskih lezija ili gangrene koji se pripisuju okluzivnoj arterijskoj bolesti (Vrkić Kirhmajer i Banfić, 2012).

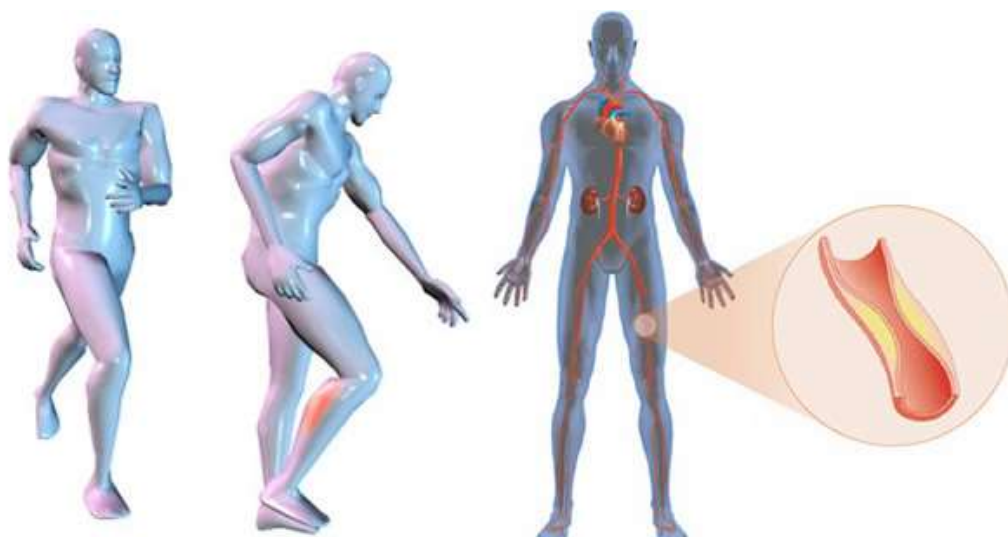
1.3.3.1. Intermitentna klaudikacija

Intermitentna klaudikacija je klinički sindrom uzrokovan okluzivnim aterosklerotskim procesom terminalne aorte i distalnih ogranaka s posledičnom hronično smanjenom perfuzijom ekstremiteta (Vrkić Kirhmajer i Banfić, 2012, Vrhovac i saradnici, 2008).

Aterosklerotska bolest ruku je 20 puta ređa od aterosklerotske bolesti arterija nogu. Bolest je naročito česta kod obolelih od šećerne bolesti. U slučaju nestabilnog rupturiranog aterosklerotskog plaka, kada je protok u distalnom segmentu arterije gotovo minimalan ili pak odsutan, dolazi do kritične ishemije.

Proces ateroskleroze je najizrazitiji na mestima najvećeg hemodinamskog stresa, a to su račvišta arterija.

Simptomi arterijske insuficijencije obično se javljaju kada je protok smanjen za više od 70%. Distalno od stenozе dolazi do pada perfuzijskog pritiska, usporenog krvnog protoka i promena reoloških svojstava krvi. Nastupom ishemije luče se vazoaktivni peptidi i adenzin koji potiču vazodilataciju, ali i utiču na stvaranje kolateralne arterijske mreže. Aterosklerotski promenjena krvna žila na vazoaktivne peptide nije u mogućnosti odgovoriti adekvatnom dilatacijom, već naprotiv, često postoji povećana sklonost vazokonstriktornom odgovoru, što dodatno pogoršava ishemiju (Ingolfsson i saradnici, 1994, Čizmić i saradnici, 2006).



Slika 1. Bol je osnovni simptom intermitentne kludikacije (preuzeto sa: www.medicinabih.info)

Simptomi postaju očitii u opterećenju, a jenjavaju u toku odmora. Kolateralna arterijska mreža obično je dovoljna za perfuziju ciljnog organa u mirovanju. U opterećenju kada su potrebe za kiseonikom povećane kolaterale nisu dovoljne za održavanje odgovarajućeg aerobnog metabolizma. Dolazi do nakupljanja laktata, akumulacije acilkarnitina, ADP što

potencira nastanak boli, a tokom vremena i trajanja bolesti dolazi i do metaboličke miopatije (Kasper i saradnici, 2005).

Osnovna karakteristika intermitentne klaudikacije je bol koja se javlja distalno od mesta odgovorne opstrukcije. Ponekad perfuzija ekstremiteta u uznapredovaloj bolesti nije dovoljna niti za bazalne metaboličke potrebe, pa se tada bolovi javljaju i u mirovanju.

1.3.3.2 Akutna arterijska okluzija

Akutna ishemija predstavlja nagli prestanak ili pogoršanje postojeće arterijske perfuzije koja ugrožava vitalnost ekstremiteta. Ukoliko se ne uspostavi arterijski protok u kratkom vremenskom periodu (kod donjih ekstremiteta do 24 sata) ishod je amputacija. Pretpostavlja se da oko 10% obolelih od intermitentne klaudikacije u pojedinim epizodama bolesti ima simptome akutne, odnosno kritične ishemije ekstremiteta (Banfić, 2007).

U podlozi se najčešće nalazi obliterirajuća ateroskleroza sa sekundarnom trombozom, ili pak akutni embolički incident koji gotovo uvek, ako dovoljno dugo traje dovodi do nastanka sekundarne, distalne tromboze (Kasper i saradnici, 2005).



Slika 2. Prikaz normalnog i krvnog suda zahvaćenog aterosklerozom (preuzeto sa: <http://atcontent.com/>)

Nedovoljna edukovanost kako pacijenta tako i zdravstvenog osoblja, udaljenost mesta stanovanja te nedovoljna pokrivenost teritorije mrežom zdravstvene zaštite, na žalost najčešće na kraju kod ovih pacijenata dovodi do amputacionog tretmana i posledične invalidnosti.

Bolest se najčešće javlja u dramatičnom obliku, iako tok može biti sporoprogredirajući kroz nekoliko sati, pa čak i dana kada dolazi do razvoja sekundarne tromboze, ako je u podlozi okluzivni aterosklerotski proces. Simptomi zavise od lokalizacije okluzije, vrste uzročnog faktora, prisutnosti kolateralne arterijske mreže, odnosno pripremljenosti ekstremiteta na pogoršanje perfuzije, te ukupnog hemodinamskog stanja bolesnika (Banfić, 2007).

Na temelju stepena ishemije koji se temelji na evaluaciji mikrocirkulacije, neurološkog deficita i dopplerskog nalaza stepen kritične ishemije se može kvalificirati od reverzibilne pa do ireverzibilne, kada je jedina terapijska opcija amputacija. Na temelju stepenovanja ishemije određuju se i terapijske smernice.

1.3.3.3. Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen se javlja u sklopu sistemskih bolesti, u nekih bolesnika lečenih blokatorima betaadrenergičkih receptora, hipotireozi, malignim bolestima, u intoksikacijama, u hiperviskoznom sindromu, u sindromu gornje torakalne aperture, nakon traume itd. U nekih se osoba ne može ustanoviti pogodujući faktor za Raynaudov fenomen, pa bolest ima progresivan karakter, što je češće kod žena.

Smetnje simpatičke autonomne inervacije pripisuju se smetnjama vegetativnog nervnog sistema i serotoninu čiji se nepovoljan učinak na digitalnu cirkulaciju može blokirati ketanserinom. Dugotrajna vazospastička stanja postepeno dovode i do patološko-anatomskih promena arterijskog zida u obliku intimalne hiperplazije i suženja arterija. U kasnijoj fazi razvijaju se mikrotromboze i okluzije digitalnih arterija (Vrhovac i saradnici, 2008, Kasper i saradnici, 2005).

1.3.4. Dijagnostika periferne vaskularne bolesti

1.3.4.1. Anamneza

Anamneza faktora rizika i poznatih komorbiditeta je obavezna. Hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, pušenje, kao i anamneza drugih kardiovaskularnih bolesti mora

biti zabeležena. Medicinska istorija treba da obuhvati pregled različitih vaskularnih korita i njihove specifične simptome:

- ✓ porodična anamneza kardiovaskularnih bolesti;
- ✓ simptomi koji ukazuju na anginu;
- ✓ slabost pri hodu, malaksalost, bol, grčevi, ili bol lokalizovan u potkolenicama, butini, listu ili stopalu, posebno kada se simptomi povlače u miru;
- ✓ svaki bol u miru lokalizovan u potkolenicama ili stopalu i njegova povezanost sa položajem, uspravnom ili savijenom nogom; svako sporo zarastanje rana na ekstremitetima;
- ✓ bol pri naporu gornjih ekstremiteta, posebno ako je udružen sa nesvesticom i vrtoglavicom;
- ✓ bilo koji prolazni ili stalni neurološki simptom;
- ✓ anamneza hipertenzije ili bubrežne slabosti;
- ✓ postprandijalni bol u truhu i dijareja, posebno ako su povezani sa uzimanjem hrane i gubitkom telesne težine;
- ✓ erektilna disfunkcija.

Ovo ne sme biti potpun spisak i pregled treba da obuhvati sve oblasti. Važno je naglasiti da je anamneza kamen temeljac vaskularne procene. Treba zapamtiti da će mnogi pacijenti sa uznapredovalom bolešću ostati asimptomatski ili prijavljivati atipične simptome.

1.3.4.2. Klinički pregled

Klinički pregled može biti dovoljno informativan i za skrining i za dijagnostiku. Pacijenti treba da budu relaksirani i adaptirani na sobnu temperaturu. Inspekcijom se može vidjeti bledilo kod ozbiljnijih slučajeva, ponekad i pri elevaciji noge. Palpacija pulsa je veoma značajna i informativna u svrhu skrininga i treba je raditi sistematično. Odsustvo pulsa je pre specifičan nego senzitivna klinički znak (Banfić, 2007).

Auskultacija šuma nad femoralnom arterijom u predelu prepona i distalnije takođe je sugestivna, ali nedovoljno senzitivna. Vrednost kliničkog nalaza kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti donjih ekstremiteta može se jako poboljšati merenjem ABI (Čeperković, 2004). Sindrom plavog prsta karakteriše se naglo nastalom cijanotičnom diskoloracijom jednog ili više prstiju; obično je uzrok aterosklerotska embolizacija iz proksimalnih arterija.

1.3.4.3. Ankle-Brachial index – ABI

Merenje krvnog pritiska, kao osnovnog hemodinamskog parametra radi se već kod prvog pregleda pacijenta, odnosno kod postavljene sumnje na insuficijenciju magistralnog arterijskog protoka. U cilju hemodinamske obrade pacijenata radi se merenje arterijskog protoka na pogođenom ekstremitetu i to prvenstveno sistolnog pritiska. Određivanje sistolnog pritiska radi se metodom kontinuiranog Dopplera (Banfić, 2007).

Primarni neinvazivni test za dijagnozu periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta je ABI- ankle-brachial index. Kod zdravih osoba ABI je $> 1,0$. Obično ABI $< 0,90$ definiše perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta. Trenutna senzitivnost i specifičnost su procenjene na 79% odnosno 96 %. Za postavljanje dijagnoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ABI $< 0,8$ ili srednja vrednost od tri ABI $< 0,90$ ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 95% i više; ABI $> 1,10$ ili srednja vrednost od tri ABI $> 1,00$ ima negativnu prediktivnu vrednost od 99% i više (Lijmer i saradnici, 1996, Stoffers i saradnici, 1996a).

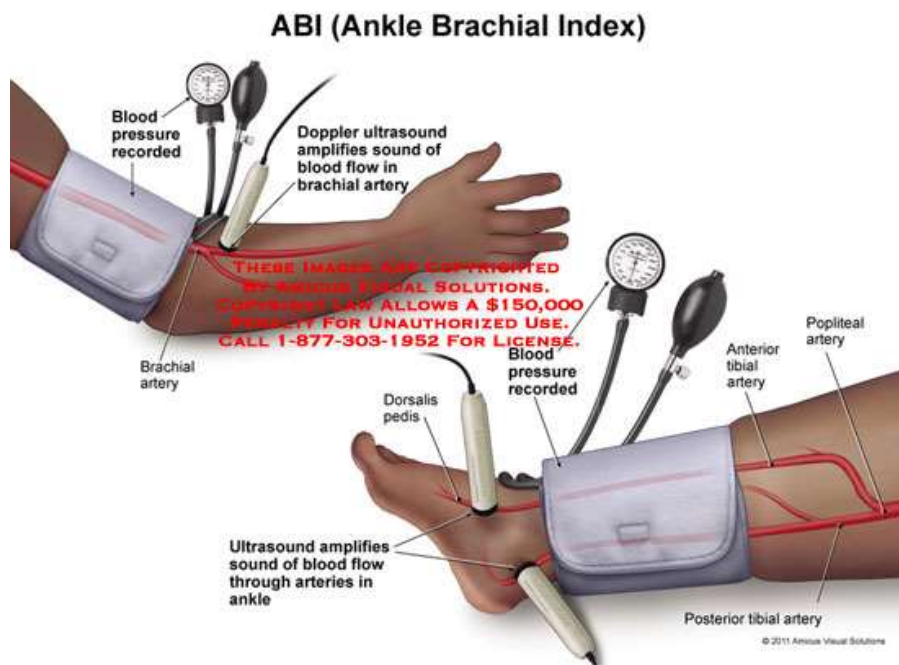
Vrednost ABI takođe korelira sa težinom periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta, sa visokim rizikom za amputaciju kada je ABI $< 0,50$. Promena ABI za više od 0,15 zahteva razmatranje pogoršanja perfuzije ekstremiteta ili poboljšanja nastalog nakon revaskularizacije (Baker i Dix, 1981).

Za merenje ABI koristi se manžetna sfingomanometra širine 10–12 cm koja se stavi neposredno iznad članka i Dopler aparat (5–10 MHz) koji meri pritisak u prednjoj i zadnjoj tibijalnoj arteriji oba stopala. Sonda se postavlja pod uglom od 45° prema dolazećem talasu na mestu palpacije *art.tibialis post.* iza medijalnog maleolusa. Ukoliko se ne insonira *art.tibialis post.* (okluzija), prelazi se na snimanje *art.dors.pedis* na mestu palpacije, sredina dorzuma stopala. Ukoliko se na *art.dors.pedis* ne insonira, traži se I ili II metatarzalna arterija. Ukoliko se ni ove arterije ne pronađu, obustavlja se dalje snimanje sistolnog pritiska. Određivanje se može meriti i kao femoro-brahijalni indeks, normalna vrednost je 1,10-1,20 (Schröder i saradnici, 2006).

Metodom fotopletizmografije može se meriti i palac brahijalni indeks (*toe-brachial indeks*), normalna vrednost je 1,10-1,20 (Nikolić i saradnici, 2009).

Obično se najviši sistolni pritisak izmeren iznad skočnog zgloba deli sa najvišim sistolnim pritiskom brahijalne arterije, dajući ABI za nogu. Nedavno je prijavljeno da se veća senzitivnost

u detekciji periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta postiže ako se za izračunavanje ABI koriste najniži pritisci u arterijama mereni obostrano iznad članaka (Schröder i saradnici, 2006).



Slika 3. Merenje anke-branchial index-a (ABI), koji se dobija kada se podeli sistolni krvni pritisak na članku sa sistolnim krvnim pritiskom na ruci (preuzeto sa www.medicalexhibits.com)

Merenje ABI nakon fizičkog napora omogućava otkrivanje još većeg broja osoba sa perifernom arterijskom bolesti donjih ekstremiteta, koji imaju normalan ili granični ABI u miru. Pacijent se zamoli da hoda (obično na treadmill traci 3,2 km/h pri nagibu od 10 do 20 %) do trenutka pojave kludikacionog bola koji ometa hodanje. Pad vrednosti ABI indeksa nakon napora posebno je koristan kada je ABI u miru normalan, a klinički postoji sumnja na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta (Stein i saradnici, 2006).

Neki pacijenti imaju $ABI > 1,40$ koji je povezan sa krutim (kalcifikovanim) arterijama, stanje koje se često viđa kod dijabetičara, ESRD (*end stage renal disease*) i kod veoma starih osoba.

Važno je da znatan broj osoba sa povišenim ABI u stvari ima okluzivnu arterijsku bolest. Alternativni testovi kao što je merenje sistolnog pritiska na nožnim prstima i analiza oblika

Doppler talasa, korisni su za otkrivanje periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta. Brahijalni indeks prsta $< 0,70$ obično predstavlja dijagnostički znak za perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta (Aboyans i saradnici, 2006).

1.3.4.4. Test opterećenja Treadmill

Testom opterećenja na traci dobijaju se objektivne funkcionalne informacije, uglavnom na osnovu simptoma na početku hodajuće distance i na maksimalnoj distanci. Koristan je kod pacijenata sa graničnim ABI u miru, a sa simptomima koji ukazuju na perifernu arterijsku bolest donjih ekstremiteta. Takođe može da pomogne u razlikovanju vaskularnih kludikacija (pritisak u nozi pada nakon napora) od neurogenih kludikacija (pritisak u nozi se ne menja ili raste). Standardizovani Treadmill test takođe se predlaže radi efikasnijeg lečenja (fizikalna rehabilitacija, medikamentna terapija i/ili revaskularizacija) (Schröder i saradnici, 2006).

Obično se test izvodi na Treadmill traci, hodajući 3,2 km/h pri nagibu trake od 10%. EKG monitoring se simultano izvodi. Ukoliko se nakon 10 minuta pritisak ne vrati na početnu vrednost, merenje se obustavlja.



Slika 4. Izvođenje testa opterećenja (preuzeto sa: www.richmondveincenter.com)

Test ne bi trebalo raditi u slučaju teške koronarne arterijske bolesti, srčanog popuštanja i kod ozbiljnih poremećaja hoda. Obično je test udružen sa merenjem ABI pre i posle napora. Pad pritiska od $> 20\%$ odmah nakon fizičkog opterećenja potvrđuje arterijsko poreklo simptoma (Schröder i saradnici, 2006, Hiatt i saradnici, 2005).

Dijagnostički kriteriji su pojava boli, lokalizacija bola, prvo merenje pritiska nakon završetka testa i vrijeme vraćanja pritiska. Kontraindikacije za izvođenje testa opterećenja su: koronarna bolest, srčana insuficijencija, arterijska hipertenzija, prethodni CVI ili TIA.

Za pacijente koji nisu u mogućnosti da urade test opterećenja na traci mogu se koristiti alternativni testovi kao što je ponavljana fleksija stopala koja odlično korelira sa treadmill testom (Pokrovsky, 2004).

1.3.4.5. Ultrazvučne metode

Uvođenjem kolor kodiranja protoka po prvi put je omogućena vizualizacija smera i laminarnosti protoka, obojen je smer strujanja krvi, smer prema sondi obojen je crveno, smer od sonde obojen je plavo. Poboljšanja u dijagnostici uvođenjem kolora su višestruka, krvni sudovi se odmah detektuju, jasno razlikuju arterijski od venskog protoka, protok se simultano prikazuje na raznim dubinama i multiplim krvnim sudovima (Norgren i saradnici, 2007, Čizmić i saradnici, 2006).

Odsustvo protoka, promene u brzini, smer i promene smera protoka, turbulencija ili druge smetnje jasno se prikazu, kao i kolateralne grane, kolenasta i vretenasta savinuća, anatomske varijacije (Pokrovsky, 2004).

Doppler ultrazvuk (DUS,CD) obezbeđuje opsežne informacije o anatomiji arterija i protoku krvi. U poređenju sa digitalnom subtraktionom angiografijom (DSA), nekoliko konkordantnih meta-analiza procenilo je senzitivnost DUS-a u detekciji angiografske stenoze veličine > 50 % na 85–90% sa specifičnošću od > 95%. Nema značajne razlike između lezija iznad i ispod kolena (Dormandy, 2000, Collins i saradnici, 2007).

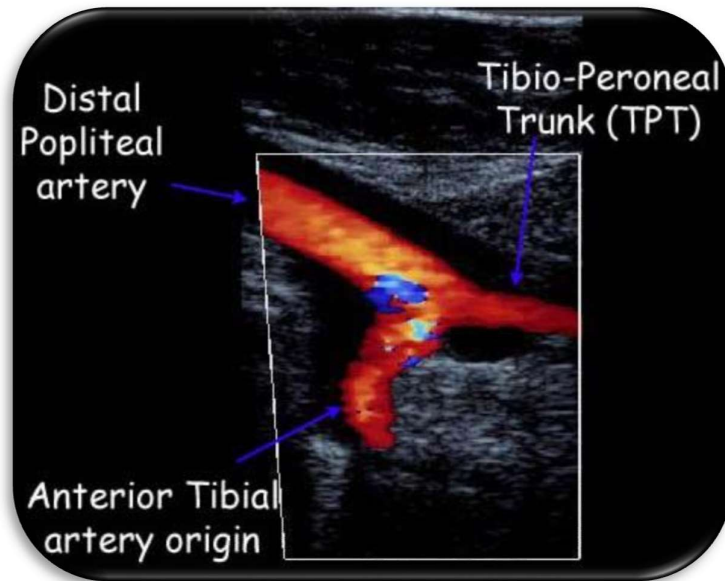


Slika 5. Izvođenje Doppler ultrazvuka (preuzeto sa: www.richmondveincenter.com)

Doppler ultrazvuk takođe može da vizualizuje kolateralne krvne sudove, posebno kada se koristi kolor mod. Interpretacija nalaza doppler ultrazvuka veoma zavisi od iskustva onog koji pregleda, i neophodne su adekvatne kvalifikacije i trening. U kombinaciji sa ABI, doppler ultrazvučni pregled obezbeđuje sve potrebne informacije za donošenje odluka o tretmanu kod većine pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti donjih ekstremiteta, potvrđuje dijagnoze i obezbeđuje informacije o lokalizaciji i ozbiljnosti lezije (Mokdad i saradnici, 2004).

Lezije se lokalizuju dvodimenzionalnom (2D) ultrasonografijom i kolor doppler mapiranjem, dok se stepen stenoze procenjuje uglavnom analizom oblika dopler talasa i odnosom maksimalnih brzina u sistoli. Za detekciju stenoza $> 50\%$ u arterijama donjih ekstremiteta, osim za arterije stopala, dopler ultrazvučni pregled je pouzdana metoda (Winter-Warnars i saradnici, 1996, Koelemay i saradnici, 2001a).

Doppler ultrazvuk je takođe jako koristan za praćenje rezultata nakon angioplastike ili za praćenje bypass graftova (Ferris i saradnici, 2003).



Slika 6. Prikaz arterija Color Dopplerom (preuzeto sa: <http://www.ultrasoundpaedia.com>)

Odlična tolerancija i neizloženost zračenju te real time procedura koja nam daje prikaz uticaja morfologije na hemodinamiku čine kolor doppler metodom izbora za rutinsko praćenje.

Nedostaci kolor dopplerskog pregleda vezani su uglavnom za teškoće u pristupu lumenu kod jako kalcifikovanih arterija. Insonacija u oblasti otvorenih ulceracija ili prekomerno ožiljavanje također otežavaju precizan pregled i interpretaciju dobijenih rezultata. Takođe u nekim slučajevima (gojaznost, interponiranje gasova) i ilijačne arterije je teže vizualizovati i treba razmotriti alternativne metode kada je vizualizacija suboptimalna.

Glavni nedostaci kolor doppler ultrazvučnog pregleda u poređenju sa drugim tehnikama vizualizacije (DSA, CTA ili MRA) jesu što ne obezbeđuje potpunu arterijsku vizualizaciju kao što to čine druge tehnike. Međutim, nasuprot drugim tehnikama vizualizacije (DSA, CTA i MRA), kolor doppler obezbeđuje važne informacije o hemodinamici (Koelemay i saradnici, 1996, Visser i Myriam Hunink, 2000).

1.3.4.6. Kompjuterizovana tomografska angiografija (CTA)

CT angiografija koristi multidetektorski spinalni skener za snimanje i jodna kontrastna sredstva. Kontrastna sredstva se koriste radi vizualizacije sistema krvnih sudova. CT angiografija daje odličan prikaz ukupne arborizacije krvnih sudova, prikaz circulus Willisii,

aterosklerotskih i/ili aterotrombotskih promena, dilatacije ili aneurizmatičkih promena, kao i detekciju stenotično-okluzivnih ili trombotičnih promena (Pokrovsky, 2004).

CTA koristeći MSCT tehnologiju obezbeđuje vizualizaciju sa visokom rezolucijom. U poređenju sa DSA, prijavljena senzitivnost i specifičnost u otkrivanju okluzija, koristeći single-detektor tehnike, već dostiže visok stepen preciznosti. U nedavnim meta-analizama prijavljena senzitivnost i specifičnost CTA u detekciji aortoilijačnih stenoza > 50 %, bila je 96%, odnosno 98% (Met i saradnici, 2009).

Ista studija pokazala je sličnu senzitivnost (97%) i specifičnost (94%) za femoropoplitealni region, u poređenju sa onom prijavljenom za arterije lokalizovane ispod kolena (senzitivnost 95%, specifičnost 91%).



Slika 7. Aparat za kompjuterizovanu tomografiju (preuzeto sa www.richmondveincenter.com)

1.3.4.7. Magnentna rezonantna angiografija (MRA)

MRA može neinvazivno vizuelizovati arterije donjih ekstremiteta čak i najdistalnije delove. Rezolucija MRA korišćenjem tehnika sa gandolinijumom dostiže onu kod DSA. U poređenju sa DSA, MRA ima odličnu senzitivnost (93–100%) i specifičnost (93–100%) (Poon i saradnici, 1997, Koelemay i saradnici, 2001b).

Zahvaljujući različitim tehnikama (2D i 3D, sa gandolinijumom ili bez njega), rezultati nisu uniformni kao kod CTA, a studije koje porede MRA i CTA nisu dostupne. U direktnom

poređenju, MRA ima najveću sposobnost da zameni dijagnostičku DSA u donošenju odluka kod simptomatskih pacijenata, posebno u slučaju značajnih alergija.

Takođe postoje ograničenja za upotrebu MRA kod prisustva pacemakera ili metalnih implanta (uključujući stentove) ili kod klaustrofobičnih pacijenata. Gandolinijumska kontrastna sredstva se ne mogu koristiti u slučaju teške bubrežne insuficijencije (GFR < 30 mL/min, na 1,73 m²), s obzirom da se eliminišu putem bubrega.

Nuspojave i manje alergijske reakcije na kontrastna sredstva imaju incidenciju 1%. Anafilaktička reakcija ima incidenciju od 1 na 1000. Napomena, MRA ne može da vizuelizuje arterijske kalcifikacije, što može ograničiti izbor anatomske lokalizacije za hirurški bajpas (Pokrovsky, 2004).

1.3.4.8. Digitalna subtrakciona angiografija (DSA)

Za aortu i periferne arterije obično se koristi retrogradna femoralna kateterizacija. Kros-over tehnike obezbeđuju vizuelizaciju direktnog anterogradnog protoka sa jedne na drugu stranu. Ako femoralni pristup nije moguć, potrebni su transradijalni ili transbrahijalni pristupi i direktna anterogradna kateterizacija.

DSA je decenijama smatran kao zlatni standard, danas je rezervisan za pacijente podvrgnute intervencijama, posebno endovaskularnim procedurama (m38). Zaista, neinvazivne tehnike obezbeđuju zadovoljavajuću vizualizaciju u skoro svim slučajevima, sa manje radijacije i izbegavajući komplikacije vezane za punkciju arterije, prijavljene u < 1% slučajeva.

1.3.4.9. Drugi testovi

Nekoliko drugih neinvazivnih testova mogu se koristiti rutinski da ili lokalizuju leziju ili procene njihov uticaj na perfuziju donjih ekstremiteta: segmentna merenja pritiska i beleženje pulsno volumena, (laser) Doppler fluorometrija, procena transkutanog pritiska kiseonika (TCPO₂) i venska okluzivna pletizmografija pre i za vreme reaktivne hiperemije (Barnes, 1991, Clement i saradnici, 1985).

1.3.5. Terapija

Svi pacijenti sa perifernom arterijskom bolešću donjih ekstremiteta imaju povećan rizik od budućih kardiovaskularnih događaja, te je kod njih obavezna opšta sekundarna prevencija u cilju poboljšanja prognoze.

Pacijenti sa asimptomatskom perifernom arterijskom bolešću donjih ekstremiteta nemaju indikacija za profilaktičku revaskularizaciju.

1.3.5.1. Konzervativno lečenje

Cilj konzervativnog lečenja kod pacijenata sa intermitentnim klaudikacijama je poboljšanje simptoma, npr. povećanje distance klaudikacije i komfora. Trenutno se koriste dve strategije u cilju povećanja distance klaudikacije: fizikalna - kineziterapija i medikamentna terapija.

1.3.5.2. Kineziterapija

Kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću fizikalna terapija je efikasna u cilju poboljšanja simptoma i povećanja kapaciteta vežbanja.

Fizijatrijske mere koriste se u lečenju obolelih od perifernih arterijskih bolesti donjih ekstremiteta zbog svog delovanja na:

- ✓ metabolizam holesterola i triglicerida,
- ✓ upalne promene i edeme,
- ✓ protok krvi kroz mišić,
- ✓ razvoj kolaterala,
- ✓ mišićnu pumpu i uzroke koji remete njen rad,
- ✓ drenažu limfne tečnosti.

Na taj način one doprinose stabilizaciji, smanjenju ili otklanjanju funkcionalnog deficita izazvanog arteriosklerotičnim obolenjem, tako da predstavljaju vid funkcionalnog lečenja ovog obolenja (Damjanović, 2004).

Kineziterapija predstavlja metodu izbora kod obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta. Preporučuju se dinamičke kontrakcije, ali one povećavaju potrošnju kiseonika, te je neophodan oprez, posebno kod starijih osoba kod kojih su vazomotorne reakcije sporije i slabije izražene, često paradoksalnog karakera. Fizički trening se primenjuje u I i II funkcionalnom stadijumu obolenja (Šošić i Rađo, 1998).

Dejstvo kineziterapije:

- povećan dovod kiseonika i povećan sadržaj mioglobina, čime je olakšan mišićni rad,
- smanjeno nagomilavanje acil-karnitina,
- razvoj kolateralne cirkulacije, i
- povećanje funkcionalne sposobnosti donjih ekstremiteta.

Jedan od terapijskih postupaka su vežbe hoda. Dužina pređenog puta bez kludikacionih smetnji predstavlja određenu terapijsku proceduru ako se više puta ponavlja u određenim intervalima, a u isto vreme može služiti za procenu efikasnosti lečenja.

Efekat fizičkog treninga se očekuje ukoliko se optereti muskulatura ispod mesta okluzije. Pri opterećenju treba obratiti pažnju na bol. Bolesnik se testira i 2/3 vežbi do pojave bola preporučuje se kao dnevni trening.

Trening kod karličnog tipa okluzije sastoji se iz vežbi za natkolenu, potkolenu i glutealnu muskulaturu. Ove mišićne grupe se opterećuju primenom treninga uz stepenice, hodom stazama pod određenim nagibom i vožnjom bicikla.

Trening kod natkolenog tipa okluzije se izvodi stajanjem na prstima stopala uz praćenje intervala kada će se pojaviti bol.

Kod potkolenog tipa okluzije koriste se vežbe po Ratschowu (ležeći položaj: podići noge pod uglom od 45-60 stepeni, kružiti stopalima sve dok vrhovi prstiju ne postanu ishemični, zatim brzo sesti da stopala vise iznad podloge dok ne dobiju normalnu crvenkastu boju).

Od kineziterapijskih procedura koriste se i vežbe po Allan Burgeru, Schroderu, Schoopu i za gornje ekstremitete vežbe po Schmidreu. Program vežbi traje 30 minuta, njima rukovode fizioterapeuti i sami učestvujući u njihovom sprovođenju.

Kineziterapijski program nakon rekonstruktivnih zahvata objedinjuje:

- ciljane vežbe za ishemične mišićne ekstremiteta,
- vežbe disanja,
- kineziterapiju u bazenu, i

- relaksaciju, razne igre.

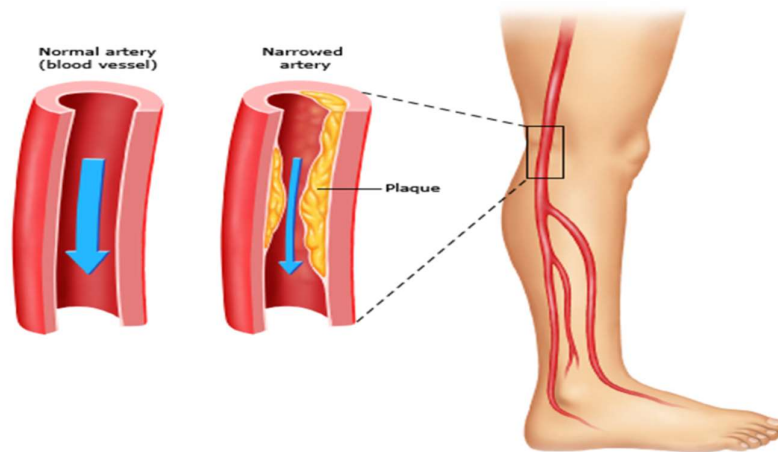
Smjernice programiranih vežbi rehabilitacije za intermitentnu klaudikaciju:

- program zagrevanja u vremenu od 5 do 10 minuta
- vrste vežbi
 1. hodanje ili hodanje po pokretnoj traci
 2. fitnes, aerobik uz otpor
- intenzitet
 1. podesiti nivo opterećenja kako bi se izazvali simptomi klaudikacije u vremenu od 3 do 5 minuta
 2. podesiti intenzitet vežbi do pojave klaudikacije, a potom omogućiti odmor u stajanju ili sedenju do oporavka
- trajanje vežbi
 1. početni trening bi trebao trajati oko 35 minuta, a svaki sledeći 5 minuta duže do najviše 50 minuta
- učestalost treninga
 1. preporučuje se od 3 do 5 treninga nedeljno

Kada bolesnik dosegne mogućnost kvalitetnog hoda treba pojačati intenzitet vežbi povećanjem brzine hoda kako bi se osigurao trajni podražaj nastanku klaudikacijske boli tokom vežbanja (trening je zadovoljavajući tek onda kada nastupe simptomi).

Povećanjem nivoa i intenziteta fizičkog treninga moguća je pojava kardijalnih simptoma, stenokardija, aritmije, zaduhe (Banfić, 2007).

Pojedinci sa perifernom arterijskom bolešću treba da prihvate vežbanje kao način lečenja. Treba nastaviti bilo koju vrstu redovnog vežbanja nakon završenog programa intenziviranog treninga. Svakodnevno hodanje ili ponavljane serije podizanja na pete ili savijanja kolena su realne mogućnosti (Claeys i saradnici, 1982, Treat-Jacobson i saradnici, 2009).



Slika 8. Prikaz plaka u perifernoj arterijskoj bolesti (preuzeto sa: <http://www.uptodate.com>)

Postoje očigledna ograničenja fizikalne terapije. Mišićne, bolesti zglobova i neurološke bolesti mogu predstavljati ograničenje. Kardiološke i/ili plućne bolesti mogu smanjiti kapacitet za postizanje adekvantnog nivoa treninga potrebnog za održavanje pozitivnih rezultata. U vezi sa praktičnim aspektima kao što su teškoće prisustvovanju sesiji ili zapostavljanje kontinuiranog treninga, aktuelni rezultati u kliničkoj praksi su često slabiji od onih u studijama. Pacijente sa klasom IV po Fontainu ne bi trebalo podvrgnuti redovnom treningu.

1.3.5.3. Medikamentozna terapija

Nekoliko farmakoloških pristupa su pokazala da mogu da povećaju distancu koju savlađuju bolesnici sa intermitentnim klaudikacijama. Međutim, objektivna dokumentacija o takvom efektu obično nedostaje ili je limitirana.

Ukoliko je i postignuto poboljšanje u pogledu rastojanja kod klaudikacija, poboljšanje distance klaudikacije, ono je blago do umjereno sa širokim intervalom povjerenja. Takođe, mehanizmi dejstva su raznovrsni i često nejasni. Nadalje je kratko diskutovano o najefikasnijim lijekovima. Među njima, najbolje dokumentovani lijekovi su cilostazol i naftidrofuril.

Cilostazol (Pletal) je inhibitor 3-fosfodiesteraze. U udruženim analizama devet studija (1258 pacijenata) poređen je cilostazol sa placebo, i ovaj lijek je udružen sa apsolutnim produženjem klaudikacione distance od 42,1 m naspram placebo ($P < 0,001$) u praćenju od 20 nedelja (Pande i saradnici, 2010).

U drugoj meta-analizi maksimalna distanca klaudikacije povećana je u prosjeku za 36 m sa 50 mg cilostazola dnevno, i skoro duplo sa dozom od 100 mg. Poboljšanje kvaliteta života takođe je prijavljeno kod osoba sa klaudikacijama (Momsen i saradnici, 2009, O'donnell i saradnici, 2009). Sa obzirom na kompletna farmakološka svojstva, treba ga izbjegavati u slučaju srčane slabosti. Najčešća neželjena dejstva su glavobolja, dijareja, vrtoglavica i palpitacije.

Naftidrofuril (Dusodril) je godinama dostupan u Evropi. To je 5-hidroksitriptamin tip 2 antagonist koji smanjuje agregaciju eritrocita i trombocita. Efikasnost naftidrofurila ispitivana je u meta-analizama pet studija koje su uključile 888 pacijenata. Distanca klaudikacije uz otklanjanje bola bila je značajno povećana, 26% u odnosu na placebo (Lehert i saradnici, 1994).

Ovaj pozitivan efekat na intermitentne klaudikacije potvrđen je nedavnom Cochrane analizom. Kvalitet života je takođe poboljšan lečenjem naftidrofurilom (De Backer i saradnici, 2009, Spengel i saradnici, 2002).

Druga pomoćna farmakološka sredstva su inozitol, proteoglikani i prostaglandini. Iako pozitivni, rezultati zahtevaju dalju potvrdu. Nedavne meta-analize nisu pokazale značajno poboljšanje distance klaudikacije sa ginko bilobom (Nicolaï i saradnici, 2010).

Intermitentna pneumatska kompresija može biti značajan metod lečenja kod simptomatske periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta.

1.3.5.4. Endovaskularne i hirurške intervencije

Sa obzirom na malobrojnost randomizovanih studija, često postoje različita mišljenja o optimalnom postupku lečenja, endovaskularnoj ili hirurškoj intervenciji. Zbog brzog razvoja, teška je temeljna procena novih endovaskularnih mogućnosti lečenja unutar adekvatno osmišljenih kliničkih studija. Još jedan problem je nedostatak zajedničkih ciljnih definicija, što otežava direktno poređenje između studija (Diehm i saradnici, 2007).

Važno je prijavljivanje rezultata, uključujući kliničke, morfološke i hemodinamske ishode. Izbor najbolje revaskularizacione strategije treba da bude zasnovan na svakom pojedinačnom slučaju, u specijalizovanom vaskularnom centru, uz saradnju specijaliste angiologa i vaskularnog hirurga. Treba razmotriti anatomsku pristupačnost, komorbiditete, lokalnu dostupnost i stručnost i karakteristike pacijenta.

Dok je revaskularizacija obavezna kod pacijenata sa kritičnom ishemijom perifernog mišića, dokazi o bilo kakvoj dugoročnoj prednosti endovaskularnog lečenja naspram kontrolisane fizikalne terapije i najbolje medikamentne terapije, neubedljivi su, posebno kod pacijenata sa blagim do umerenim klaudikacijama (Vrkić Kirhmajer i Banfić, 2012).

Međutim, prednosti endovaskularnog lečenja pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti donjih ekstremiteta, iziskuju od mnogih lekara da razmotre liberalnije indikacije za perkutanu intervenciju. Endovaskularna revaskularizacija takođe je indikovana kod pacijenata sa klaudikacijama koje im ograničavaju svakodnevne aktivnosti, a kada klinički ishod ukazuje na malu verovatnoću poboljšanja simptoma, kao i kod postojanja neadekvatnog odgovora na konzervativnu terapiju.

Vaskularna hirurgija nudi različite tehnike revaskularizacije za ishemiju donjih ekstremiteta. Bypass hirurgija predstavlja najčešći hirurški pristup za difuznu okluzivnu bolest, stvarajući nove krvne puteve koji slede anatomske puteve ili su izvan njih.

U određenim okolnostima lokalna endarterektomija sa patch plastikom ili bez nje može potpuno obnoviti perfuziju. Mogu se primijeniti različiti graft materijali. Autologni venski ili arterijski graftovi su najbolji izbor, ali nisu uvek dostupni ili pogodni. U tim slučajevima razmatraju se veštački graftovi.

Homograftovi predstavljaju treću opciju za vaskularnu substituciju, posebno u slučajevima infektivnih komplikacija.



Slika 9. Rekonstrukcija abdominalne aorte (preuzeto sa www.b92.net)

2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Radna hipoteza:

Programirane fizičke aktivnosti imaju pozitivan efekat na hemodinamiku i riziko faktore za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta.

Nulta hipoteza:

Programirane fizičke aktivnosti nemaju pozitivan efekat na hemodinamiku i riziko faktore za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta.

Alternativna hipoteza:

Programirane fizičke aktivnosti imaju isti efekat na hemodinamiku i riziko faktore za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta kao i sama medikamentozna terapija.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu izloženih hipoteza postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

Primarni cilj istraživanja:

Uporediti efekte programirane fizičke aktivnosti i medikamentozne terapije na hemodinamiku i riziko faktore za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta.

Sekundarni cilj:

Ispitati stepen poboljšanja hemodinamike i riziko faktora za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremitetana medikamentoznoj terapiji i ispitanika koji uz medikamentoznu terapiju obavljaju programirane fizičke aktivnosti. Uporediti brzinu protoka na pedalnim arterijama, EF leve komore, aortni pulsni pritisak pre i nakon tretmana u odnosu na ispitivane grupe.

4. METODE ISTRAŽIVANJA

Obavila se retrospektivna-prospektivna, klinički deskriptivna, kontrolisana studija, na ispitanicima Javne Ustanove Domovi Zdravlja Kantona Sarajevo - Specijalističko konsultativna delatnost. OJ Specijalističko konsultativna delatnost predstavlja sekundarni vanbolnički nivo zdravstvene zaštite. Ovom studijom se evaluirao period od 20 nedelja (140 dana) obzirom da su ranije studije pokazale da je to dovoljan vremenski period za promjene hemodinamskih i drugih parametara koji se prate u našem istraživanju (Drid i saradnici , 2016.) . Ispitanici su dali pismeni pristanak za ovo istraživanje.

Podaci potrebni za ispitivanje prikupili su se od ispitanika na početku testiranja. Zatim su ispitanici bili na medikamentoznom tretmanu osam nedelja, nakon čega su ponovo uzeti isti podaci, odnosno paleta pretraga. Nakon toga, kako bi se smanjio psihogeni uticaj na rezultate istraživanja, ispitanici nisu bili testirani četiri nedelje. Nakon pauze od 4 nedelje koja je prema ranijim istraživanjima (Baltic i saradnici, 2015.) dovoljna kako bi se izbegli psihogeni uticaji na istraživanje i mogući kasniji uticaju medikamentoznog tretmana, pacijentima se pored medikamentoznog tretmana uključuje fizički trening i ista paleta nalaza uzima se nakon dve nedelje od početka fizičkog treninga i na kraju zajedničkog medikamentoznog tretmana i fizičkog treninga u ukupnom trajanju od osam nedelja.

4.1. Ispitanici

Prospektivno-retrospektivna studija je obuhvatila 75 ispitanika.

4.1.1. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje:

- Periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta
- Preterana uhranjenost-gojaznost
- Patološki nalaz dopler sonografije arterije donjih ekstremiteta
- Primena medikamentozne terapije
- Stariji od 40, a mlađi od 60 godina
- Pristup programu programirane fizičke aktivnosti

4.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:

- Mlađi od 40, i stariji od 60 godina

- Hospitalizacija zbog nekog drugog obolenja
- Komplikacije postojećeg obolenja
- Samoinicijativni prekid terapije
- Ne pridržavanje programa programirane fizičke aktivnost

4.1.3. Stanje ispitanika na početku istraživanja

Na početku istraživanja, na osnovu nalaza kolor dopler sonografije pedalnih arterija, nalaza ejekcione frakcije leve komore, spirometrijskog nalaza, vrednosti pulsno aortalnog pritiska te utvrđivanja preterane uhranjenosti – gojaznosti ispitanici su uključeni u istraživanje. Osim ultrazvučnog nalaza i nalaza spirometrije, pacijenti su dali i iscrpnu anamnezu o prethodnim obolenjima. Uradilo se merenje indeksa telesne težine, obim struka i klaudikacione distance. Lipidogram kao i jutarnji šećer su bili urađeni za svakog pacijenta. Pacijentima je prepisana ili produžena medikamentozna terapija, te data detaljna uputstva za svakodnevni program vazoaktivne šetnje.

4.1.4. Oprema

Instrumenti koji su se koristili u istraživanju su:

- **Kolor dopler sonografija arteriae tibialis posterior (ATP)** – radila se na ultrazvučnom aparatu Vivid 5m: visokofrekventna sonda od 12 MHz, linearna 4cm kojom se meri PSV nad ATA i ATP, te multifrekventna kardiološka sonda obima od 1,5-5,5 MHz kojom se utvrđuje ejekciona frakcija leve komore. Fiziološke vrednosti su izračunate prema protokolima ESC. Kao patološki protok uzimale su se vrednosti manje ili veće od referentnih.
- **Merenje pulsno aortalnog pritiska** radilo se na aparatu Agedio B900 sertifikiranim za neinvazivni metod merenja od strane ESCa.
- **Anamnestički podaci**
 - Starosna dob
 - Status pušenja
 - Podaci o preegzistentnim bolestima
- **Klinički podaci**
 - Laboratorijski podaci

- Lipidni status je određivan enzimatskom fotometrijskom metodom na biohemijском analizatoru Hitachi 912, a tumačio se kao povišen ili snižen - izvan granice referentne vrednosti (ukupni holesterol: 3,5-6,5 mmol/l, trigliceridi: 0,5-2,1 mm/l) –referentne vrednosti laboratorija Kliničke biohemije JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo
 - CRP, plasma viscosity, leptin
 - Indeks tjelesne mase - BMI
 - Pothranjenost do 19 kg/m²
 - Normalna telesna težina 19 – 24 kg/m²
 - Prekomjerna telesna težina 24 – 30 kg/m²
 - Gojaznost preko 30 kg/m²
- **Obim struka i obim kukova**
 - **Vrednosti pulsa – referentne vrednosti od 60 – 90 /min**
 - **Klaudikaciona distanca**
 - **Svakodnevni program vazoaktivne šetnje** – šetnja po ravnom do pojave bola nakon čega sledi odmor u trajanju od 5-10 minuta a nakon toga šetnja sa tendencijom da se prede minimalno 30% pređene putanje do pojave bola.

4.1.5. Vremenski interval posmatranja

Posmatranje će biti vršeno na početku, nakon osam sedmica nakon 14 sedmica i na kraju istraživanja.

4.1.6. Statistički obrada rezultata istraživanja

Za sve varijable izračunati su osnovni deskriptivni statistici, aritmetička sredina (AS) i standardna devijacija (SD). Normalnost distribucije podataka testirana je primenom Shapiro-Wilk (SW) testa koji je referentan za male homogene uzorke. Efekti primenjenih tretmana testirani su primenom Dvofaktorske analize varijanse za ponovljena merenja. U okviru ove analize utvrđen je ukupni efekat promena vrednosti varijabli u vremenu (faktor vreme) i ukupni efekat promena razlike između dva eksperimenta. Pored toga, testirana je značajnost razlika između pojedinih tačaka merenja, kako bi se utvrdila dinamika promena pod uticajem eksperimentalnih tretmana. Značajnost efekta promena i razlika procenjena je Analizom

varijanse za ponovljena merenja. Pored statističke analize urađena je i uporedna grafička analiza prosečnih vrednosti, koja je poslužila za zaključivanje u vezi trenda promena u toku tretmana. Značajnost razlike između pojedinih tačaka merenja za analizirane grupe testirana je primenom t testa za zavisne uzorke. Za sve primenjene testove alfa nivo statističke značajnosti određen je na $p < 0,05$. Statističke analize su urađene u programskom paketu IBM SPSS 20.0 (SPSS ID: 729225).

4.1.7. Tip studije

Ispitivanje je prospektivno-retrospektivno, deskriptivno-analitičko, komparativno, delom epidemiološko, a najvećim delom klinički aplikativnog karaktera. Pre uključivanja u studiju, ispitanici su zadovoljili kriterijume za uključivanje. Istraživanje je kontrolisano uz pomoć nastavnog osoblja Fakulteta sporta i tjelesnog odgoja Univerziteta u Sarajevu.

4.1.8. Etički aspekt istraživanja

Istraživanje je obavljeno u saglasnosti i prema načelima važeće revizije Helsinške deklaracije. Pažnja je posvećena kodiranju i zaštiti ličnih podataka ispitanika, korištenjem inicijala i kodiranih šifri. Nakon upisa podataka u odgovarajuću bazu, ona je zaključana i omogućen je pristup samo osobama koje su izvršile analizu podataka. Svi podaci iz istraživanja do javne prezentacije rezultata neće biti prikazivani, niti publikovani.

Ovo istraživanje je javno izvedeno uz stroga poštivanja uslova etičnosti i humanosti. Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa principima dobre kliničke prakse i u skladu sa Helsinškom deklaracijom iz juna 1964. godine, koja daje preporuke za lekare koji provode biomedicinska istraživanja na ljudima (revizija deklaracije na 52. skupštini SZO u Edinburgu, Škotska – oktobar 2000. godine).

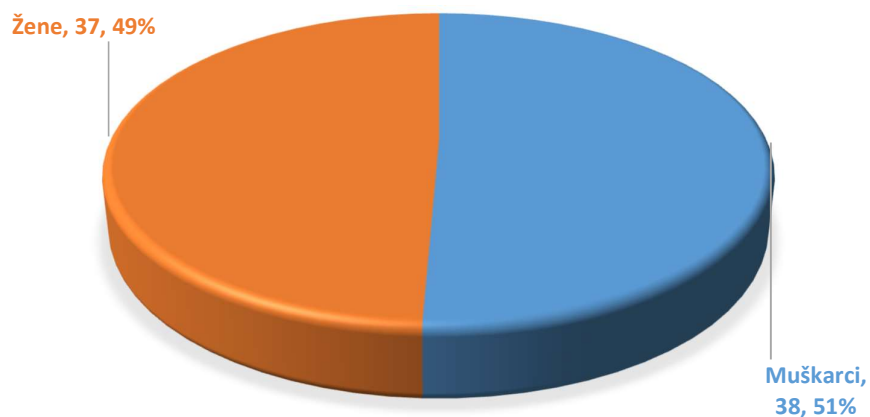
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Istraživanjem je obuhvaćeno 75 ispitanika koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u istraživanju. Od ukupnog broja ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem 38 je bilo muškog i 37 ženskog pola, te primenom hi kvadrat testa nije ustanovljena statistički značajna razlika polnoj strukturi ispitanika, $\chi^2 = 0,013$; $p = 0,908$ (Grafikon 1). Prosečna uzrast ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem je iznosio $49,92 \pm 6,03$ godina. Najstariji ispitanik je imao 60, a najmlađi 40 godina. U odnosu na polnu strukturu, primenom Anova testa, nije ustanovljena statistički značajna razlika u starosti ispitanika muškog i ženskog spola, $F = 0,036$; $p = 0,851$. Prosečna starosna dob ispitanika muškog pola je iznosila $49,78 \pm 6,24$ godina, a ispitanika ženskog pola $50,05 \pm 5,88$ godina (Tabela 2).

Tabela 2. Starosna struktura ispitanika u godinama

	N	X	SD	SEM	95% CI		Minimum	Maksimum
					Najmanja	Najveća		
Muškarci	38	49,78	6,24	1,01	47,73	51,84	40,00	60,00
Žene	37	50,05	5,88	0,96	48,09	52,01	41,00	60,00
Ukupno	75	49,92	6,03	0,69	48,53	51,30	40,00	60,00

F = 0,036; p = 0,851



Grafikon 1. Polna struktura ispitanika



Grafikon 2. Pušački status ispitanika

Analizom pušačkog statusa ustanovljeno je da su od ukupnog broja ispitanika 24 (32%) pušači. Bivših pušača je u ispitivanoj grupi bilo ukupno 9 (12%), dok je nepušača bilo najviše i njihov broj je iznosio 42 (56%)

5.1 Medikamentozni tretman

Na početku istraživanja ispitanici ispitivane grupe su imali indeks telesne mase od $29,01 \pm 2,04 \text{ kg/m}^2$, da bi na kraju istraživanja prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj grupi iznosio $28,96 \pm 2,08 \text{ kg/m}^2$. Primenom uparenog t-testa nije ustanovljena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa telesne mase u odnosu na ispitivani period. Na kraju istraživanja indeks telesne mase se smanjio za $0,05 \pm 0,03 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na vrednosti sa početka istraživanja, $t = 1,270$; $p = 0,208$.

Tabela 3. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase u odnosu na period medikamentoznog tretmana

BMI kg/m ²	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	29,01	75	2,04						
Kraj terapije	28,96	75	2,08						
	Uporene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,05	0,03	0,01	-0,03	0,13	1,270	74	0,208	

U tabeli 4. su prikazane prosečne vrednosti obima struka na početku i na kraju istraživanja. Na početku istraživanja prosečna vrednost obima struka ispitanika je iznosila $88,05 \pm 3,09 \text{ cm}$, a na kraju istraživanja $87,94 \pm 3,07 \text{ cm}$. Uparenim t-testom ustanovljeno je statistički značajno smanjenje tokom istraživanja ($t = 2,628$; $p = 0,010$).

Tabela 4. Prosečne vrednosti obima struka u odnosu na period medikamentoznog tretmana

Obim struka (cm)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	88,05	75	3,09						
Kraj terapije	87,94	75	3,07						
	Uporene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,10	0,05	0,04	0,02	0,18	2,628	74	0,010	

Prosečna vrednost glukoze u krvi na početku istraživanja je iznosila $5,80 \pm 0,96$ mmol/L, a na kraju istraživanja $5,77 \pm 0,11$ mmol/L. Tokom ovog istraživanja vrednosti su se kretale u granicama referentnih vrednosti. Smanjenje glukoze na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrednost bilo za $0,03 \pm 0,01$ mmol/L što nije statistički značajno ($t = 2,312$; $p = 0,074$).

Tabela 4. Prosečne vrednosti glukoze u krvi tokom medikamentoznog tretmana

Glukoza (mmol/L)	X		N		SD		SEM	
Početak terapije	5,80		75		0,96		0,11	
Kraj terapije	5,77		75		0,92		0,11	
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	0,03	0,01	0,01	0,003	0,048	2,312	74	0,074

Tokom čitavog istraživanja postprandijalna vrednost glukoze u krvi je bila u fiziološkim granicama. Na početku istraživanja je iznosila $7,54 \pm 0,85$ mmol/L, a na kraju istraživanja $7,48 \pm 0,85$ mmol/L. Osam sedmica nakon početka istraživanja došlo je do smanjenje glukoze u krvi postprandijalno za $0,05 \pm 0,02$ mmol/L ($t = 2,042$; $p = 0,045$).

Tabela 5. Prosečne vrednosti glukoze u krvi postprandijalno tokom medikamentoznog tretmana

Glukoza (mmol/L)	X		N		SD		SEM	
Početak terapije	7,54		75		0,85		0,68	
Kraj terapije	7,48		75		0,85		0,69	
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	0,05	0,02	0,02	0,001	0,105	2,042	74	0,045

Iako je došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti HbA1c tokom istraživanja, ipak su vrednosti bile u granicama referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost HbA1c je iznosila $5,60 \pm 1,00\%$, a na kraju istraživanja $5,52 \pm 0,91\%$ ($t = 2,173$; $p = 0,033$).

Tabela 6. Prosečne vrednosti HbA1c tokom medikamentoznog tretmana

HbA1c (%)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	5,60	75	1,00	0,11					
Kraj terapije	5,52	75	0,91	0,10					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,08	0,06	0,03	0,006	0,15	2,173	74	0,033	

Tokom ovog istraživanja ispitanici su imali uredne vrednosti C-reaktivnog proteina u krvi (CRP). Prosečna vrednost CRP-a na početku istraživanja je iznosila $3,85 \pm 1,13\text{mg/L}$ da bi na kraju istraživanja ta vrednost iznosila $3,77 \pm 1,12\text{mg/L}$. Uparenim t-testom ustanovljeno je statistički značajno smanjenje CRP-a tokom istraživanja ($t = 2,537$; $p = 0,013$).

Tabela 7. Prosečne vrednosti CRP-a tokom medikamentoznog tretmana

CRP (mg/L)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	3,85	75	1,13	0,13					
Kraj terapije	3,77	75	1,12	0,12					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,08	0,02	0,01	-0,17	0,14	2,537	74	0,013	

Prosečna vrednost holestarola u krvi ispitanika na početku istraživanja je bila iznad referentnih vrednosti i iznosila $6,61 \pm 0,90\text{ mmol/L}$, da bi na kraju medikamentnog tretmana iznosila $6,58 \pm 0,90\text{ mmol/L}$. Upareni t-test nije pokazao statistički značajnu razliku u smanjenju vrednosti holestarola u krvi tokom medikamentnog tretmana ($t = 2,095$; $p = 0,055$).

Tabela 8. Prosečne vrednosti holesterola u krvi tokom medikamentoznog tretmana

Holesterol (mmol/L)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	6,61	75	0,87	0,10					
Kraj terapije	6,58	75	0,90	0,10					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,02	0,01	0,01	0,001	1,82	2,095	74	0,055	

Prosečne vrednosti triglicerida na početku i tokom medikamentozne terapije su bile povišene, Na početku istraživanja prosečna vrednost triglicerida je iznosila $3,73 \pm 0,51$ mmol/L, a na kraju istraživanja $3,69 \pm 0,52$ mmol/L. Na kraju medikamentoznog tretmana došlo do statistički značajnog smanjenja triglicerida u odnosu na početak istraživanja za $0,04 \pm 0,02$ mmol/L ($t = 2,45$; $p = 0,017$).

Tabela 9. Prosečne vrednosti triglicerida u krvi tokom medikamentoznog tretmana

Trigliceridi (mmol/L)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	3,73	75	0,51	0,05					
Kraj terapije	3,69	75	0,52	0,06					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,04	0,02	0,01	-0,006	0,062	2,451	74	0,017	

Prosečne vrednosti plasma viscosity su na početku i kraju medikamentoznog tretmana bile iznad referentnih vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost plasma viscosity je bila $1,366 \pm 0,05$ mPa, a na kraju istraživanja $1,36 \pm 0,05$ mPa te nije ustanovljena statistički značajna razlika ($t = 1,898$; $p = 0,062$).

Tabela 10. Prosečne vrednosti PV u krvi ispitanika tokom medikamentoznog tretmana

Plasma viscosity (mPa)	X		N	SD		SEM		
Početak terapije	1,366		75	0,05		0,006		
Kraj terapije	1,360		75	0,05		0,006		
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	0,006	0,003	0,001	0,001	0,01	1,898	74	0,062

Prosečne vrednosti PSV na početku i tokom tokom medikamentozne terapije su bile u granicama patoloških vrednosti Na početku istraživanja prosečna vrednost PSV-a je bila $25,85 \pm 5,14$ cm/s da bi na kraju istraživanja iznosila $25,64 \pm 5,38$ cm/s ($t = 2,482$; $p = 0,068$).

Tabela 11. Prosečne vrednosti PSV u krvi ispitanika tokom medikamentoznog tretmana

PSV (cm/s)	X		N	SD		SEM		
Početak terapije	25,85		75	5,14		0,59		
Kraj terapije	25,64		75	5,38		0,62		
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	0,18	0,05	0,07	0,03	0,33	2,482	74	0,068

Na početku i tokom medikamentoznog tretmana ispitanici ispitivane grupe su imali patološke vrednosti kludikacione distance. Vrednost kludikacione distance na početku istraživanja je iznosila $132,49 \pm 39,69$ m, da bi na kraju istraživanja ta vrednost iznosila $133,13 \pm 40,07$ m. Nije ustanovljena statistički značajna razlika na kraju istraživanja u odnosu na početne vrednosti kludikacione distance ($t = -1,39$; $p = 0,168$).

Tabela 12. Prosečne vrednosti kludikacione distance ispitanika tokom medikamentoznog tretmana

Klaudikaciona distanca (m)	X		N	SD		SEM		
Početak terapije	132,49		75	39,69		4,58		
Kraj terapije	133,13		75	40,07		4,62		
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	-0,64	3,98	0,45	-1,55	0,27	-1,39	74	0,168

Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje pulsa tokom medikamentoznog tretmana. Na početku tretmana prosečna vrednost pulsa je bila $90,29 \pm 11,97$ o/min, a na kraju $89,92 \pm 12,03$ o/min ($t = 2,064$; $p = 0,053$)

Tabela 13. Prosečne vrednosti pulsa tokom medikamentoznog tretmana

Puls (bpm)	X		N	SD		SEM		
Početak terapije	90,29		75	11,97		1,38		
Kraj terapije	89,92		75	12,03		1,39		
	Uparene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	0,37	0,23	0,18	0,12	0,73	2,064	74	0,053

Iako nije došlo do statistički značajnog poboljšanja EFLV ipak su vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku tretmana prosečna vrednost je bila $46,08 \pm 2,19\%$, a na kraju $45,92 \pm 2,25\%$ ($t = 2,173$; $p = 0,053$).

Tabela 14. Prosečne vrednosti EFLV tokom medikamentoznog tretmana

EFLV (%)	X		N	SD		SEM		
Početak terapije	46,08		75	2,19		0,25		
Kraj terapije	45,92		75	2,25		0,26		
	Uparene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 8 sedmice	0,16	0,13	0,07	0,01	0,30	2,173	74	0,053

Iako nije došlo do statistički značajnog poboljšanja pulsog aortalnog pritiska ipak su vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana bile u granicama fizioloških vrednosti. Na početku tretmana prosečna vrednost je bila $39,40 \pm 1,91$ mmHg, a na kraju $39,32 \pm 1,91$ mmHg ($t = 1,932$; $p = 0,57$).

Tabela 15. Prosečne vrednosti pulsno aortnog pritiska tokom medikamentoznog tretmana

Pulsni aortni pritisak (mmHg)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	39,40	75	1,91	0,22					
Kraj terapije	39,32	75	1,91	0,22					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,08	0,05	0,04	-0,002	0,16	1,932	74	0,57	

Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja FEV1 ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $75,12 \pm 5,22\%$, a na kraju $74,90 \pm 5,33\%$ ($t = 2,628$; $p = 0,010$).

Tabela 16. Prosečne vrednosti FEV1 tokom medikamentoznog tretmana

FEV1 (%)	X	N	SD	SEM					
Početak terapije	75,12	75	5,28	0,61					
Kraj terapije	74,90	75	5,33	0,61					
	Uparene razlike				t	df	Sig. (2-tailed)		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja				Najveća	
0 – 8 sedmice	0,21	0,07	0,06	0,05	0,37	2,628	74	0,010	

5.2 Kombinovani fizikalni i medikamentozni tretman

Na početku istraživanja ispitanici ispitivane grupe su imali indeks telesne mase od $28,93 \pm 2,10 \text{ kg/m}^2$. Nakon dve sedmice istraživanja i provedene terapije indeks telesne mase se smanjio i iznosio $28,36 \pm 1,99 \text{ kg/m}^2$, da bi na kraju istraživanja prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj grupi iznosio $27,26 \pm 1,87 \text{ kg/m}^2$. Primenom uparenog t-testa ustanovljena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa telesne mase u odnosu na ispitivani period. Nakon 2 sedmice istraživanja indeks telesne mase se smanji za $0,57 \pm 0,31 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na početne vrednosti, $t = 3,770$; $p = 0,001$. Između druge i osme sedmice istraživanja indeks telesne mase se smanjio za $1,09 \pm 0,31 \text{ kg/m}^2$, što je takođe statistički značajno smanjenje, $t = 9,322$; $p = 0,001$. Na kraju istraživanja indeks telesne mase se smanjio za $1,66 \pm 0,54 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na vrednosti sa početka istraživanja, $t = 9,342$; $p = 0,001$.

Tabela 17. Prosečne vrednosti indeksa telesne mase u odnosu na period istraživanja

BMI kg/m ²	X	N	SD	SEM					
Početak istraživanja	28,93	75	2,10	0,24					
Nakon dve sedmice	28,36	75	1,99	0,23					
Kraj istraživanja	27,26	75	1,87	0,21					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja	Najveća				
0 – 2 sedmice	0,57	0,31	0,15	0,27	0,87	3,770	74	0,000	
2 – 8 sedmica	1,09	0,31	0,11	0,85	1,32	9,322	74	0,000	
0 – 8 sedmica	1,66	0,54	0,17	1,31	2,02	9,342	74	0,000	

U Tabeli 18 su prikazane prosečne vrednosti obima struka na početku, tokom i na kraju istraživanja. Na početku istraživanja prosečna vrednost obima struka ispitanika je iznosila $87,94 \pm 3,07$ cm, nakon dve sedmice prosečan obim struka je iznosio $87,10 \pm 2,0$ cm, a na kraju istraživanja $84,96 \pm 1,98$ cm. Uparenim t-testom ustanovljena su statistički značajna smanjenja tokom istraživanja. Dve sedmice u odnosu na početak istraživanja smanjenje je bilo za $0,84 \pm 0,44$ cm ($t = 2,976$; $p = 0,004$), između druge i osme sedmice istraživanja smanjenje je bilo za $2,14 \pm 1,4$ cm ($t = 13,26$; $p = 0,001$), a na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja za $2,96 \pm 2,70$ cm ($t = 9,566$; $p = 0,001$).

Tabela 18. Prosečne vrednosti obima struka u odnosu na period istraživanja

Obim struka (cm)	X	N	SD	SEM					
Početak istraživanja	87,94	75	3,07	0,35					
Nakon dve sedmice	87,10	75	2,00	0,23					
Kraj istraživanja	84,96	75	1,98	0,22					
	Uparene razlike				t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI					
				Najmanja	Najveća				
0 – 2 sedmice	0,84	0,44	0,28	0,27	1,40	2,976	74	0,004	
2 – 8 sedmica	2,14	1,40	0,16	1,82	2,46	13,26	74	0,000	
0 – 8 sedmica	2,96	2,70	0,31	2,36	3,60	9,566	74	0,000	

Prosečna vrednost glukoze u krvi na početku istraživanja je iznosila $5,77 \pm 0,96$ mmol/L, tokom istraživanja ta vrednost je bila $5,42 \pm 0,88$ mmol/L, a na kraju istraživanja $5,30 \pm 0,92$ mmol/L. Tokom ovog istraživanja vrednosti su se kretale u granicama referentnih vrednosti. Dve sedmice nakon početka istraživanja došlo je do smanjenje glukoze u krvi za $0,34$

$\pm 0,10$ mmol/L ($t = 7,508$; $p = 0,001$), između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do smanjenja za $0,11 \pm 0,05$ mmol/L ($t = 1,371$; $p = 0,174$) što nije bilo statistički značajno, dok je smanjenje na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrednost bilo za $0,46 \pm 0,26$ mmol/L ($t = 5,263$; $p = 0,001$).

Tabela 19. Prosečne vrednosti glukoze u krvi tokom istraživanja

Glukoza (mmol/L)	X	N	SD	SEM						
Početak istraživanja	5,77	75	0,96	0,11						
Nakon dve sedmice	5,42	75	0,88	0,10						
Kraj istraživanja	5,30	75	0,92	0,10						
	Uporene razlike					t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI						
				Najmanja	Najveća					
0 – 2 sedmice	0,34	0,10	0,04	0,25	0,44	7,508	74	0,000		
2 – 8 sedmica	0,11	0,05	0,08	-0,05	0,29	1,371	74	0,174		
0 – 8 sedmica	0,46	0,26	0,08	0,29	0,64	5,263	74	0,000		

Tokom čitavog istraživanja postprandijalna vrednost glukoze u krvi je bila u fiziološkim granicama. Na početku istraživanja je iznosila $7,48 \pm 0,85$ mmol/L, tokom istraživanja ta vrednost je bila $6,82 \pm 0,62$ mmol/L, a na kraju istraživanja $6,44 \pm 0,64$ mmol/L. Dve sedmice nakon početka istraživanja došlo je do smanjenje glukoze u krvi postprandijalno za $0,66 \pm 0,35$ mmol/L ($t = 6,717$; $p = 0,001$), između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do smanjenja za $0,38 \pm 0,25$ mmol/L ($t = 4,456$; $p = 0,001$), dok je smanjenje na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrednost bilo za $1,04 \pm 0,59$ mmol/L ($t = 9,121$; $p = 0,001$).

Tabela 20. Prosečne vrednosti glukoze u krvi postprandijalno tokom istraživanja

Glukoza (mmol/L)	X	N	SD	SEM						
Početak istraživanja	7,48	75	0,85	0,09						
Nakon dve sedmice	6,82	75	0,62	0,07						
Kraj istraživanja	6,44	75	0,64	0,07						
	Uporene razlike					t	df	P		
	X	SD	SEM	95% CI						
				Najmanja	Najveća					
0 – 2 sedmice	0,66	0,35	0,09	0,46	0,85	6,717	74	0,000		
2 – 8 sedmica	0,38	0,25	0,08	0,21	0,55	4,456	74	0,000		
0 – 8 sedmica	1,04	0,59	0,11	0,81	1,27	9,121	74	0,000		

Iako je došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti HbA1c tokom istraživanja, ipak su vrednosti bile u granicama referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost HbA1c je iznosila $5,52 \pm 0,91$ %, tokom istraživanja $5,32 \pm 0,97$ %, a na kraju istraživanja $5,09 \pm 0,73$ %. Dve sedmice nakon početka istraživanja došlo je do smanjenja HbA1c za $0,20 \pm 0,17$ % ($t = 3,045$; $p = 0,003$), između druge i osme sedmice istraživanja smanjenje je bilo za $0,22 \pm 0,20$ % ($t = 2,771$; $p = 0,007$), a na kraju istraživanja za $0,42 \pm 0,23$ % ($t = 4,477$; $p = 0,001$) u odnosu na početak istraživanja.

Tabela 21. Prosečne vrednosti HbA1c tokom istraživanja

HbA1c (%)	X	N	SD	SEM						
Početak istraživanja	5,52	75	0,91	0,10						
Nakon dve sedmice	5,32	75	0,97	0,11						
Kraj istraživanja	5,09	75	0,73	0,08						
	Uparene razlike				t	df	P			
	X	SD	SEM	95% CI						
				Najmanja	Najveća					
0 – 2 sedmice	0,20	0,17	0,06	0,07	0,33	3,045	74	0,003		
2 – 8 sedmica	0,22	0,20	0,08	0,06	0,38	2,771	74	0,007		
0 – 8 sedmica	0,42	0,23	0,09	0,23	0,62	4,477	74	0,000		

Tokom ovog istraživanja ispitanici su imali uredne vrednosti C-reaktivnog proteina u krvi (CRP). Prosečna vrednost CRP-a na početku istraživanja je iznosila $3,77 \pm 1,12$ mg/L, tokom istraživanja vrednost je iznosila $3,66 \pm 1,36$ mg/L, da bi na kraju istraživanja ta vrednost iznosila $3,61 \pm 1,21$ mg/L. Uparenim t-testom nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje ili povećanje CRP-a tokom istraživanja. U odnosu na početne vrednosti CRP-a došlo je do smanjenja za $0,10 \pm 0,03$ mg/L tokom dve sedmice istraživanja ($t = 0,710$; $p = 0,480$). Između druge i osme sedmice istraživanja do smanjenja je došlo za $0,05 \pm 0,01$ mg/L ($t = 0,290$; $p = 0,773$), da bi na kraju istraživanja došlo do smanjenja za $0,16 \pm 0,01$ mg/L u odnosu na početne vrednosti ($t = 0,960$; $p = 0,340$).

Tabela 22. Prosečne vrednosti CRP-a tokom istraživanja

CRP (mg/L)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	3,77	75	1,12	0,12				
Nakon dve sedmice	3,66	75	1,36	0,15				
Kraj istraživanja	3,61	75	1,21	0,14				
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	0,10	0,03	0,01	-0,19	0,40	0,710	74	0,480
2 – 8 sedmica	0,05	0,01	0,01	-0,31	0,41	0,290	74	0,773
0 – 8 sedmica	0,16	0,01	0,01	-0,17	0,49	0,960	74	0,340

Prosečna vrednost holestarola u krvi ispitanika na početku istraživanja je bila iznad referentnih vrednosti i iznosila $6,58 \pm 0,90$ mmol/L. Nakon dve sedmice istraživanja i provedene terapije vrednost je iznosila $4,96 \pm 0,46$ mmol/L, da bi na kraju istraživanja vrednost iznosila $4,15 \pm 0,54$ mmol/L. Upareni t-test je pokazao statistički značajnu razliku u smanjenju vrednosti holestarola u krvi tokom istraživanja. Nakon dve sedmice došlo je do smanjenja holesterola za $1,61 \pm 0,91$ mmol/L ($t = 15,29$; $p = 0,001$) u odnosu na početak istraživanja. Između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do smanjenja za $0,81 \pm 0,61$ mmol/L ($t = 11,47$; $p = 0,001$), da bi na kraju istraživanja smanjenje bilo za $2,43 \pm 1,16$ mmol/L u odnosu na početak istraživanja ($t = 18,02$; $p = 0,001$).

Tabela 23. Prosečne vrednosti holesterola u krvi tokom istraživanja

Holesterol (mmol/L)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	6,58	75	0,90	0,10				
Nakon dve sedmice	4,96	75	0,46	0,05				
Kraj istraživanja	4,15	75	0,54	0,06				
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	1,61	0,91	0,10	1,40	1,82	15,29	74	0,000
2 – 8 sedmica	0,81	0,61	0,07	0,67	0,95	11,47	74	0,000
0 – 8 sedmica	2,43	1,16	0,13	2,16	2,70	18,02	74	0,000

Prosečne vrednosti triglicerida na početku i tokom istraživanja su bile povišene, da bi na kraju istraživanja bile u okvirima referentnih vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost triglicerida je iznosila $3,69 \pm 0,52$ mmol/L, tokom istraživanja $3,62 \pm 0,59$ mmol/L, a na kraju istraživanja $2,38 \pm 0,38$ mmol/L. U odnosu na početak istraživanja vrednost triglicerida se smanjila za $0,07 \pm 0,03$ mmol/L nakon dve sedmice terapije ($t = 1,409$; $p = 0,163$). Vrednost triglicerida se smanjila za $1,24 \pm 0,67$ mmol/L između druge i osme sedmice istraživanja ($t = 16,05$; $p = 0,001$). Na kraju istraživanja došlo do statistički značajnog smanjenja triglicerida u odnosu na početak istraživanja za $1,31 \pm 0,61$ mmol/L ($t = 18,42$; $p = 0,001$).

Tabela 24. Prosečne vrednosti triglicerida u krvi tokom istraživanja

Trigliceridi (mmol/L)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	3,69	75	0,52	0,06				
Nakon dve sedmice	3,62	75	0,59	0,06				
Kraj istraživanja	2,38	75	0,38	0,04				
	Uparene razlike				t	df	P	
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	0,07	0,03	0,02	-0,02	0,17	1,409	74	0,163
2 – 8 sedmica	1,24	0,67	0,07	1,09	1,39	16,05	74	0,000
0 – 8 sedmica	1,31	0,61	0,07	1,17	1,45	18,42	74	0,000

Prosečne vrednosti leptina u krvi muškaraca su bile iznad referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost leptina je bila $18,66 \pm 0,57$ ng/ml, tokom istraživanja $18,00 \pm 0,01$ ng/ml, a na kraju istraživanja $16,00 \pm 1,73$ ng/ml. Između prvog i drugog merenja došlo je do smanjenja za $0,66 \pm 0,57$ ng/ml ($t = 2,000$; $p = 0,184$). Do smanjenja nivoa leptina je došlo i između druge i osme sedmice istraživanja za $2,00 \pm 1,73$ ng/ml ($t = 2,000$; $p = 0,184$). Razlika između vrednosti leptina na početku i kraju istraživanja je iznosila $2,66 \pm 1,52$ ng/ml ($t = 3,024$; $p = 0,094$).

Tabela 25. Prosečne vrednosti leptina u krvi muškaraca tokom istraživanja

Leptin (ng/ml)	X		N		SD		SEM	
Početak istraživanja	18,66		38		0,57		0,33	
Nakon dve sedmice	18,00		38		0,00		0,00	
Kraj istraživanja	16,00		38		1,73		1,00	
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	0,66	0,57	0,33	-0,76	2,10	2,000	2	0,184
2 – 8 sedmica	2,00	1,73	1,00	-2,30	6,30	2,000	2	0,184
0 – 8 sedmica	2,66	1,52	0,88	-1,12	6,46	3,024	2	0,094

Prosečne vrednosti leptina u krvi žena su bile u granicama referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost leptina je bila $21,66 \pm 0,57$ ng/ml, tokom istraživanja $22,66 \pm 2,30$ ng/ml, a na kraju istraživanja $21,66 \pm 1,52$ ng/ml. Između prvog i drugog merenja došlo je do povećanja za $1,00 \pm 0,64$ ng/ml ($t = -0,655$; $p = 0,580$). Do smanjenja nivoa leptina je došlo i između druge i osme sedmice istraživanja za $1,00 \pm 1,73$ ng/ml ($t = 2,000$; $p = 0,184$). Nije postojala razlika između vrednosti leptina na početku i kraju istraživanja.

Tabela 26. Prosečne vrednosti leptina u krvi žena tokom istraživanja

Leptin (ng/ml)	X		N		SD		SEM	
Početak istraživanja	21,66		37		0,57		0,33	
Nakon dve sedmice	22,66		37		2,30		1,33	
Kraj istraživanja	21,66		37		1,52		0,88	
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	-1,00	0,64	1,52	-7,57	5,57	-0,655	2	0,580
2 – 8 sedmica	1,00	1,00	0,57	-1,48	3,48	1,732	2	0,225
0 – 8 sedmica	0,00	0,00	1,00	-4,30	4,30	0,000	2	1,000

Prosečne vrednosti plasma viscosity su na početku i tokom istraživanja bile iznad referentnih vrednosti da bi na kraju istraživanja ta vrednost bila u granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost plasma viscosity je bila $1,36 \pm 0,05$ mPa, tokom istraživanja $1,32 \pm 0,03$ mPa, a na kraju istraživanja $1,25 \pm 0,05$ mPa. Nakon dve sedmice istraživanja došlo je do statistički značajnog smanjenja za $0,04 \pm 0,03$ u odnosu na početne vrednosti ($t = 8,723$; $p = 0,001$). Između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do

smanjenja za $0,07 \pm 0,04$ ($t = 11,86$; $p = 0,001$), a na kraju istraživanja za $0,11 \pm 0,06$ u odnosu na početne vrednosti ($t = 13,16$; $p = 0,001$).

Tabela 27. Prosečne vrednosti PV u krvi ispitanika tokom istraživanja

Plasma viscosity (mPa)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	1,36	75	0,05	0,006				
Nakon dve sedmice	1,32	75	0,03	0,004				
Kraj istraživanja	1,25	75	0,05	0,005				
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	0,04	0,03	0,003	0,02	0,04	8,723	74	0,000
2 – 8 sedmica	0,07	0,04	0,005	0,05	0,07	11,86	74	0,000
0 – 8 sedmica	0,11	0,06	0,007	0,08	0,11	13,16	74	0,000

Prosečne vrednosti PSV na početku i tokom istraživanja su bile u granicama patoloških vrednosti da bi na kraju istraživanja vrednost bila u granicama fizioloških. Na početku istraživanja prosečna vrednost PSV-a je bila $25,64 \pm 5,38$ cm/s, tokom istraživanja $26,94 \pm 5,31$ cm/s, da bi na kraju istraživanja iznosila $35,84 \pm 5,73$ cm/s. Tokom sva tri merenja došlo je do statistički značajnog poboljšanja. Između prvog i drugog merenja došlo je do poboljšanja za $1,30 \pm 0,71$ ($t = -4,174$; $p = 0,001$), između drugog i trećeg $8,89 \pm 3,43$ ($t = -22,44$; $p = 0,001$), a poboljšanje na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja je za $10,2 \pm 4,24$ ($t = -20,82$; $p = 0,001$).

Tabela 28. Prosečne vrednosti PSV u krvi ispitanika tokom istraživanja

PSV (cm/s)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	25,64	75	5,38	0,62				
Nakon dve sedmice	26,94	75	5,31	0,61				
Kraj istraživanja	35,84	75	5,73	0,66				
	Uporene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	-1,30	0,71	0,31	-1,93	-0,68	-4,174	74	0,000
2 – 8 sedmica	-8,89	3,43	0,39	-9,68	-8,10	-22,44	74	0,000
0 – 8 sedmica	-10,2	4,24	0,48	-11,17	-9,22	-20,82	74	0,000

Na početku i tokom istraživanja ispitanici ispitivane grupe su imali patološke vrednosti kludikacione distance, da bi na kraju istraživanja ta vrednost bila u fiziološkim granicama. Vrednost kludikacione distance na početku istraživanja je iznosila $133,13 \pm 40,07$ m, tokom istraživanja $299,40 \pm 91,59$ m, da bi na kraju istraživanja ta vrednost iznosila $472,53 \pm 69,40$ m. Tokom sva tri merenja ustanovljena je statistički značajna razlika. Između prvog i drugog merenja došlo je do poboljšanja za $166,2 \pm 94$ m ($t = -15,31$; $p = 0,001$), između drugog i trećeg merenja za $173,1 \pm 61,7$ m ($t = -24,27$; $p = 0,001$), a na kraju istraživanja u odnosu na početne vrednosti za $339,4 \pm 71,6$ m ($t = -41,009$; $p = 0,001$).

Tabela 29. Prosečne vrednosti kludikacione distance ispitanika tokom istraživanja

Klaudikaciona distanca (m)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	133,13	75	40,07	4,62				
Nakon dve sedmice	299,40	75	91,59	10,57				
Kraj istraživanja	472,53	75	69,40	8,01				
	Uparene razlike				t	df	P	
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	-166,2	94,0	10,85	-187,9	-144,6	-15,312	74	0,000
2 – 8 sedmica	-173,1	61,7	7,13	-187,3	-158,9	-24,278	74	0,000
0 – 8 sedmica	-339,4	71,6	8,27	-355,8	-322,9	-41,009	74	0,000

Ustanovljeno je statistički značajno smanjenje pulsa tokom istraživanja. Na početku istraživanja prosečna vrednost pulsa je bila $89,92 \pm 12,03$ o/min, tokom istraživanja $86,97 \pm 10,09$ o/min, a na kraju istraživanja $79,62 \pm 8,05$ o/min. Do statistički značajnog smanjenja je došlo između prvog i drugog merenja i to za $2,94 \pm 1,34$ o/min ($t = 7,343$; $p = 0,001$). Takođe, između drugog i trećeg merenja došlo je do smanjenja pulsa za $7,34 \pm 5,48$ o/min ($t = 11,608$; $p = 0,001$). Na kraju istraživanja do smanjenja je došlo za $10,29 \pm 6,66$ o/min u odnosu na početne vrednosti ($t = 13,378$; $p = 0,001$).

Tabela 30. Prosečne vrednosti pulsa tokom istraživanja

Puls (o/min)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	89,92	75	12,03	1,39				
Nakon dve sedmice	86,97	75	10,09	1,16				
Kraj istraživanja	79,62	75	8,05	0,93				
	Uparene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	2,94	1,47	0,40	2,14	3,74	7,343	74	0,001
2 – 8 sedmica	7,34	5,48	0,63	6,08	8,60	11,60	74	0,001
0 – 8 sedmica	10,29	6,66	0,76	8,76	11,82	13,37	74	0,001

Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja EFLV ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $45,92 \pm 2,25$ %, tokom istraživanja $46,33 \pm 1,91$ %, a na kraju istraživanja $47,28 \pm 2,05$ %. U odnosu na početne vrednosti EFLV tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,41 \pm 0,25$ % ($t = -3,728$; $p = 0,001$). Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,94 \pm 0,51$ % ($t = -5,412$; $p = 0,001$), a na kraju istraživanja za $1,36 \pm 0,84$ % u odnosu na početne vrednosti ($t = -6,392$; $p = 0,001$).

Tabela 31. Prosečne vrednosti EFLV tokom istraživanja

EFLV (%)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	45,92	75	2,25	0,26				
Nakon dve sedmice	46,33	75	1,91	0,22				
Kraj istraživanja	47,28	75	2,05	0,23				
	Uparene razlike					t	df	P
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	-0,41	0,25	0,11	-0,63	-0,19	-3,729	74	0,000
2 – 8 sedmica	-0,94	0,51	0,17	-1,29	-0,59	-5,412	74	0,000
0 – 8 sedmica	-1,36	0,84	0,21	-1,78	-0,93	-6,392	74	0,000

Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja pulsog aortalnog pritiska ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile u granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $39,32 \pm 1,91$ mmHg, tokom istraživanja $39,77 \pm 1,67$ mmHg, a na kraju istraživanja $39,89 \pm 1,60$ mmHg. U odnosu na početne vrednosti pulsog aortalnog pritiska tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,45 \pm 0,15$ mmHg ($t = -4,571$; $p = 0,001$).

Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,12 \pm 0,09$ mmHg ($t = -2,112$; $p = 0,038$), a na kraju istraživanja za $0,57 \pm 0,31$ mmHg u odnosu na početne vrednosti ($t = -4,888$; $p = 0,001$).

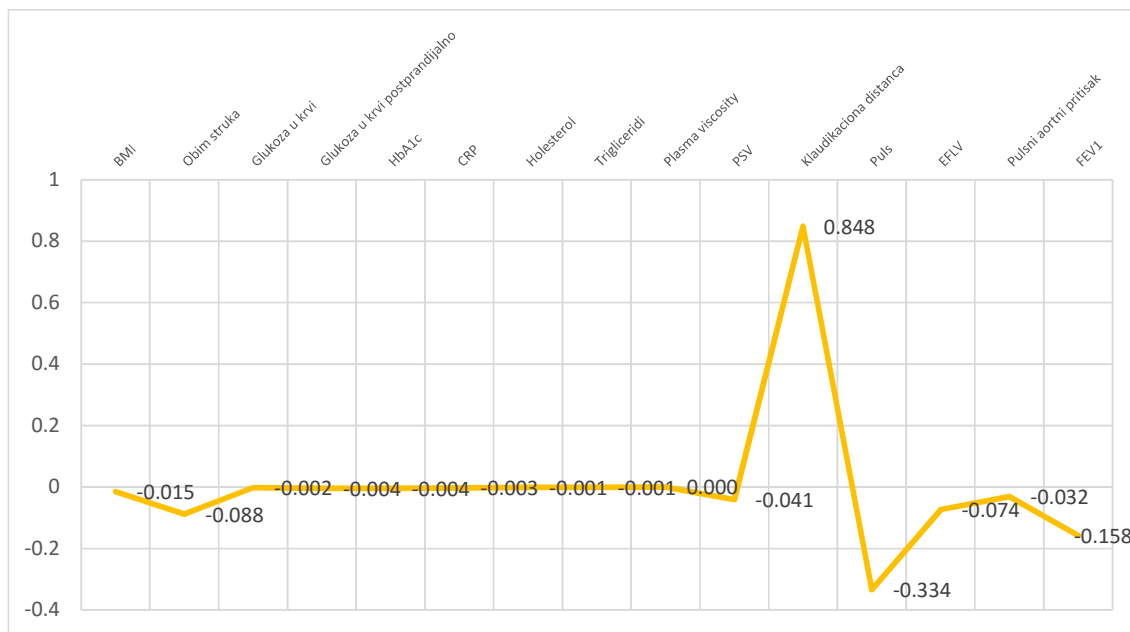
Tabela 32. Prosečne vrednosti pulsog aortnog pritiska tokom istraživanja

Pulsni aortni pritisak (mmHg)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	39,32	75	1,91	0,22				
Nakon dve sedmice	39,77	75	1,67	0,19				
Kraj istraživanja	39,89	75	1,60	0,18				
	Uparene razlike				t	df	P	
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	-0,45	0,15	0,09	-0,65	-0,25	-4,571	74	0,000
2 – 8 sedmica	-0,12	0,09	0,05	-0,23	-0,00	-2,112	74	0,038
0 – 8 sedmica	-0,57	0,31	0,11	-0,80	-0,33	-4,888	74	0,000

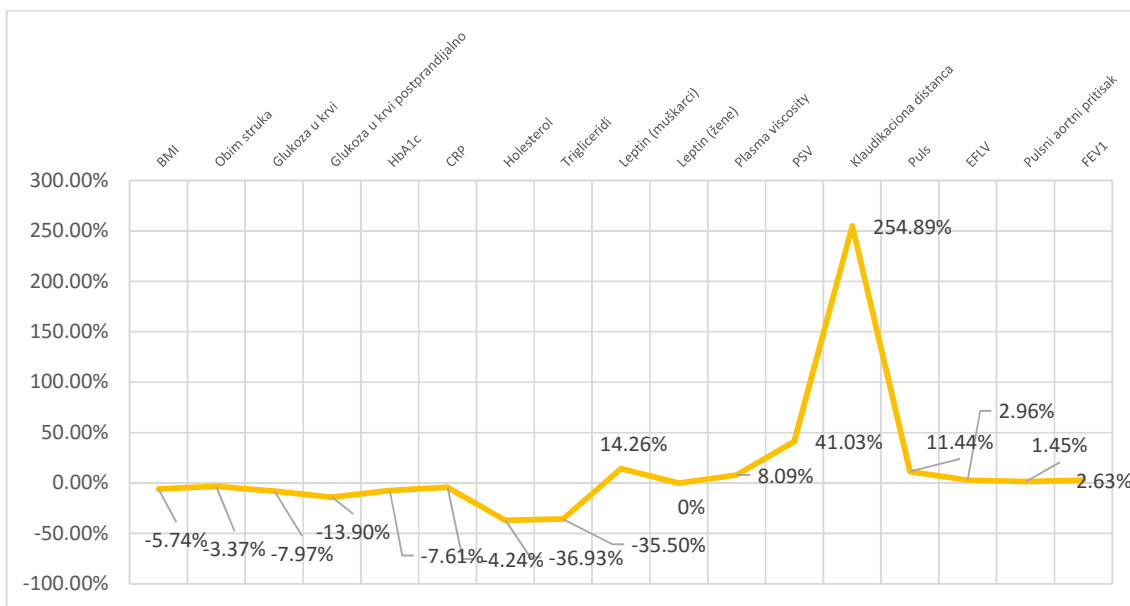
Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja FEV1 ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $74,90 \pm 5,33$ %, tokom istraživanja $76,04 \pm 4,81$ %, a na kraju istraživanja $76,88 \pm 4,08$ %. U odnosu na početne vrednosti FEV1 tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $1,13 \pm 0,30$ % ($t = -7,502$; $p = 0,001$). Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,84 \pm 0,31$ % ($t = -5,529$; $p = 0,001$), a na kraju istraživanja za $1,97 \pm 1,01$ % u odnosu na početne vrednosti ($t = -8,488$; $p = 0,001$).

Tabela 33. Prosečne vrednosti FEV1 tokom istraživanja

FEV1 (%)	X	N	SD	SEM				
Početak istraživanja	74,90	75	5,33	0,61				
Nakon dve sedmice	76,04	75	4,81	0,55				
Kraj istraživanja	76,88	75	4,80	0,55				
	Uparene razlike				t	df	P	
	X	SD	SEM	95% CI				
				Najmanja	Najveća			
0 – 2 sedmice	-1,13	0,30	0,15	-1,43	-0,83	-7,502	74	0,000
2 – 8 sedmica	-0,84	0,31	0,15	-1,14	-0,53	-5,529	74	0,000
0 – 8 sedmica	-1,97	1,01	0,23	-2,43	-1,51	-8,488	74	0,000



Grafikon 3. Procentualna promena početnih vrednosti analiziranih parametara na kraju istraživanja primenom medikamentozne terapije



Grafikon 4. Procentualna promena početnih vrednosti analiziranih parametara na kraju istraživanja primenom kombinovane terapije

Tabela 34. Efekti primene kombinovane i medikamentozne terapije

	Inicijalno	MT	KT	F	p
BMI	29,01	28,96	27,26	94,90	0,000
Obim struka	88,05	87,94	84,96	94,33	0,000
Glukoza u krvi	5,80	5,77	5,30	28,52	0,000
Glukoza u krvi postprandijalno	7,54	7,48	6,44	73,33	0,000
HbA1c	5,60	5,52	5,09	21,54	0,000
CRP	3,85	3,77	3,61	1,587	0,212
Holesterol	6,61	6,58	4,15	335,63	0,000
Trigliceridi	3,73	3,69	2,38	349,50	0,000
Leptin	18,66	18,00	16,00	231,13	0,000
Plasma viscosity	1,36	1,36	1,25	154,92	0,000
PSV	25,85	25,64	35,84	425,01	0,000
Klaudikaciona distanca	132,49	133,13	472,54	1689,38	0,000
Puls	90,29	89,92	79,62	177,01	0,000
EFLV	46,08	45,92	47,28	34,36	0,000
Pulsni aortni pritisak	39,40	39,32	39,89	19,04	0,000
FEV1	75,12	74,90	76,88	58,44	0,000

Poredeći efekte medikamentoznog tretmana sa efektima kombinovanog terapijskog pristupa dolazi se do zaključka da su svi poređeni parametri, izuzev C-reaktivnog proteina u krvi, statistički značajno poboljšani na kraju kombinovanog tretmana u odnosu na vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana

6. DISKUSIJA

Ateroskleroza kao podloga svih vaskularnih bolesti predstavlja glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u industrijaliziranim zemljama, i istraživanja pokazuju da će tako i ostati u prvih dvadeset godina 21. veka. Poslednjih 10 godina postoji blagi pad u obolevanju u razvijenim zemljama, ali i eksponencijalni rast u zemljama u razvoju, zahvaljujući visokom procentu pušača u opštoj populaciji i sve većem korišćenju masti u svakodnevnoj ishrani.

U periodu od 10 godina bolesnici sa perifernom arterijskom bolešću donjih ekstremiteta imaju 6 puta veći mortalitet nego osobe bez periferne arterijske bolesti. Osim vrednosti ABI, novija istraživanja pokazuju da su i ostali lokalni pokazatelji ateroskleroze perifernih arterija, poput ehogenosti pritiska ili debljine intima medija femoralne arterije, korisni parametri u proceni kardiovaskularnog rizika.

Usprkos tome, opšte je mišljenje o postojanju značajne zanemarenosti bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti kako u prepoznavanju bolesti, tako i u lečenju onih kod kojih je bolest već dijagnostikovana.

Globalni teret nezaraznih bolesti, u koje spada i periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta u velikoj meri umanjuje zdravlje zajednice. Porast prevalencije periferne arterijske bolesti na globalnom nivou za 23,5% između 2000. i 2010. godine ukazuje na potrebu preventivnih programa, sa ciljem smanjenja broja obolelih, nastanka komplikacija i smanjenja troškova lečenja (Hirsch i Duval, 2013, Chen i saradnici, 2015).

Uvidom u većinu dostupne literature može se ustanoviti da rezultati ovog istraživanja statistički ne odstupaju u odnosu na druge slične studije, te da je učestalost periferne arterijske bolesti češća kod muškaraca.

Međutim, Higgins i Higgins (Higgins i Higgins, 2003) navode kako će se sa povećanjem dužine života žena u razvijenim zemljama i prevalencija periferne arterijske bolesti kod žena povećati. U njihovom istraživanju je navedeno da je prevalencija periferne arterijske bolesti kod žena u rasponu od 3 % do 29 % i da za razliku od ranijih uverenja prevalencija navedenog obolenja je ista i kod žena i muškaraca, jer kod žena u velikom procentu ona ostaje asimptomatska i samim tim teže se otkriva.

Fowkes i saradnici (Fowkes i saradnici, 2013) u svojoj studiji u kojoj su analizirali uporedbu prevalencije periferne arterijske bolesti u zemljama sa visokim i niskom primanjima, u kojoj je učestvovalo ukupno 112.027 polaznika, od kojih je 9347 imalo perifernu arterijsku

bolest i navode sledeće; periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta je treći vodeći uzrok aterosklerotskog-kardiovaskularnog morbiditeta. Prevalencija u zemljama sa visokim primanjima kod muškaraca je bila 5,41% u uzrastu od 45-49, dok je kod žena u istom uzrastu ona iznosila 5,28 %, dok je za uzrast od 85-89 godina prevalencija iznosila 18,83 % i kod žena i kod muškaraca. U zemljama sa niskim primanjima prevalencija kod muškaraca bila je niža u odnosu na zemlje sa visokim primanjima, i za uzrast od 45-49 godina iznosila 2,89 %, a za uzrast 85-89 godina 14,94 %. Razlika je kada je u pitanju ženska populacija, gdje je stopa javljanja veća i to naročito kod žena mlađeg uzrasta i iznosi 6,31 % za uzrast 45-49 godina. Broj pojedinaca koji boluju od periferne arterijske bolesti se u poslednjoj deceniji povećao za 28,7 % u zemljama sa niskim primanjima i 13,1 % u zemaljama sa visokim primanjima. Takođe, navode pušenje kao važan riziko faktor za nastanak periferne arterijske bolesti i u zemljama sa visokim i niskim primanjima.

Prosečna vrednost BMI ispitanika na početku našeg istraživanja je iznosila $29,01 \pm 2,04$ kg/m², da bi nakon 8 sedmica, na kraju medikamentoznog tretmana prosečna vrednost iznosila $28,96 \pm 2,08$ kg/m². Nije ustanovljena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa telesne mase u odnosu na ispitivane periode. Analizirajući period kombinovanog medikamentoznog tretmana i fizičkog treninga došlo se do sledećih zaključaka: na početku kombinovanog tretmana ispitanici su imali indeks telesne mase $28,93 \pm 2,10$ kg/m². Nakon dve sedmice istraživanja i provedene terapije indeks telesne mase se smanjio i iznosio $28,36 \pm 1,99$ kg/m², da bi na kraju istraživanja prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj grupi iznosila $27,26 \pm 1,87$ kg/m². Ustanovljena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa telesne mase i nakon dve sedmice i nakon osam sedmica u odnosu na ispitivani period.

Jedan od riziko faktora za nastanak periferne arterijske bolesti jeste svakako i povećana vrednost BMI (Althouse i saradnici, 2014, Liao i saradnici, 2014). U svom istraživanju Baltic i saradnici (Baltic i saradnici, 2015.) došli su do zaključka da fizička aktivnost značajno koriguje vrednosti indeksa telesne mase i srčane frekvence što je u korelaciji sa rezultatima našeg istraživanja. Adekvatnim tretmanom pacijenta prema našem istraživanju uvideli smo da se BMI smanjuje.

Faktori rizika za aterosklerozu su dobro poznati, to su gojaznost (povećan BMI), lipidni status, pušenje, hipertenzija i dr. U svojoj studiji Priest i saradnici (Priest i saradnici, 2014) istraživali su ulogu pušenja u detinstvu i pojavu perifrne arterijske bolesti i pronašli povećan

rizik od iste kod osoba koje su prijavile pušenje u detinjstvu, koji se je statistički razlikovao od onih koji nisu pušili u detinjstvu.

Aktivno pušenje je poznati faktor rizika za nastanak periferne arterijske bolesti. Mnoge studije su pokazale povezanost između izloženosti pasivnom pušenju i koronarne bolesti i moždanog udara, međutim mali broj studija postoji o povezanosti izloženosti pasivnom pušenju i nastanku periferne arterijske bolesti. Lu i saradnici (Lu i saradnici, 2013) su radili ovakvu vrstu studije u škotskim familijama u kojima su učestvovali samo članovi nepušači stariji od 18 godina. U rezultatima navode da izloženost duvanu ≥ 40 sati sedmično, znatno povećava rizik za nastanak periferne arterijske bolesti.

Na početku istraživanja je na osnovu anamnestičkih podataka analizom pušačkog statusa ustanovljeno j da su od ukupnog broja ispitanika 24 (32 %) pušači. Bivših pušača je u ispitivanoj grupi bilo ukupno 9 (12 %), dok je nepušača bilo najviše i njihov broj je iznosio 42 (56 %). Veoma važno je to da su nakon uključivanja u studiju svi ispitanici prestali konzumirati cigarete.

Kao posebno senzitivian prediktor polivaskularne aterosklerotske bolesti zadnjih godina navodi se obim struka. Na početku istraživanja naši ispitanici su imali prosečnu vrednost obima struka $88,05 \pm 3,09$ cm, a nakon osam sedmica $87,94 \pm 3,07$ cm što predstavlja statistički značajno smanjenje. Početkom kombinovanog tretmana prosečna vrednost obima struka ispitanika je iznosila $87,94 \pm 3,07$ cm, nakon dve sedmice prosečan obim struka je iznosio $87,10 \pm 2$ cm, a na kraju istraživanja $84,96 \pm 1,98$ cm. Ustanovljena su statistički značajna smanjenja tokom istraživanja. Dve sedmice u odnosu na početak istraživanja smanjenje je bilo za $0,84 \pm 0,44$ cm, između druge i osme sedmice istraživanja smanjenje je bilo za $2,14 \pm 1,4$ cm, a na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja za $2,96 \pm 2,70$ cm. Imajući u vidu da se u novim smernicama Evropskog kardiološkog udruženja (ESC) i Američkog kardiološkog koledža (ACC) obim struka uzima kao precizniji prediktor kardiovaskularnih obolenja u odnosu na BMI jasan je značaj ovog ispitivanja.

Na početku istraživanja, nakon dve sedmice i na kraju istraživanja svakom ispitaniku je urađen nalaz vrednosti holesterola i triglicerida u krvi. Prosečna vrednost holesterola u krvi ispitanika na početku istraživanja je bila iznad referentnih vrednosti i iznosila $6,61 \pm 0,90$ mmol/L, da bi na kraju medikamentoznog tretmana u toku osam sedmica i provedene terapije iznosila $6,58 \pm 0,90$ mmol/L, što ne predstavlja statistički značajnu razliku. Prosečna vrednost holestarola u krvi ispitanika na početku na početku kombinovanog tretmana je bila iznad referentnih vrednosti i iznosila $6,58 \pm 0,90$ mmol/L. Nakon dve sedmice istraživanja i

provedene terapije vrednost je iznosila $4,96 \pm 0,46$ mmol/L, da bi na kraju istraživanja vrednost iznosila $4,15 \pm 0,54$ mmol/L. Što predstavlja statistički značajnu razliku u smanjenju vrednosti holesterola u krvi tokom istraživanja i nakon dve sedmice i na kraju kombinovanog tretmana.

Prosečne vrednosti triglicerida na početku i tokom medikamentoznog tretmana su bile povišene. Na početku istraživanja prosečna vrednost triglicerida je iznosila $3,73 \pm 0,51$ mmol/L, a na kraju medikamentoznog tretmana $3,69 \pm 0,52$ mmol/L što predstavlja statistički značajnu razliku. Na početku kombinovanog tretmana prosečna vrednost triglicerida je iznosila $3,69 \pm 0,52$ mmol/L, tokom istraživanja $3,62 \pm 0,59$ mmol/L, a na kraju istraživanja $2,38 \pm 0,38$ mmol/L. U odnosu na početak kombinovanog tretmana vrednost triglicerida se smanjila za $0,07 \pm 0,03$ mmol/L nakon dve sedmice terapije. Vrednost triglicerida se smanjila za $1,24 \pm 0,67$ mmol/L između druge i osme sedmice istraživanja. Na kraju istraživanja došlo je do statistički značajnog smanjenja triglicerida u odnosu na početak istraživanja za $1,31 \pm 0,61$ mmol/L.

U studiji Konttinen i saradnika (Konttinen i saradnici, 2013) u kojoj je učestvovalo 312 radnika srednjih godina, autori navode kako je periferna arterijska bolest češća kod osoba muškog pola, da su vrednosti triglicerida i holesterola veće kod obolelih u odnosu na zdrave ispitanike, i da su oboleli imali nizak nivo HDL-holesterola. Kao faktore rizika navode i pušenje i vrednost BMI.

Gardner i saradnici (Gardner i saradnici, 2013) u svom istraživanju, u kojem su učestvovali osobe obolele od periferne arterijske bolesti, podeljene u dve grupe i to na terapiji sa statinima i bez terapije, navode da kod obolelih koji nisu bili na terapiji statinima vrednosti triglicerida, LDL holesterola i ukupnog holesterola su bile iznad referentnih vrednosti, dok je HDL bio ispod referentnih vrednosti. U zaključku navode kako terapija statinima je poželjna kod osoba sa perifernom arterijskom bolešću i intermitentnim kludikacijama.

Adekvatan fizikalni tretman pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću kod naših pacijenata se pokazao veoma uspešnim. Rezultati ukazuju na statistički značajne promene prosečne vrednosti holesterola i triglicerida nakon tretmana istih.

Istražujući uticaj programirane fizičke aktivnosti kod osoba sa patološkim lipidnim profilom, u svojoj studiji Baltić i saradnici (Baltić i saradnici, 2015) su utvrdili da su efekti programirane fizičke aktivnosti na lipidni profil značajno pozitivne u smislu smanjenja vrednosti holesterola i triglicerida sa frakcijama te na taj način redukuje se mogućnost pojave ozbiljnijeg razvoja aterosklerotskih komplikacija.

Zapadni način ishrane igra značajnu ulogu u epidemiji gojaznost. U studiji koji je ispitala povezanost između periferne arterijske bolesti i ishrane japanskih imigranata koji žive u Brazilu došlo se do sledećih rezultata. U studiju su uključene 1267 osobe sa perifernom arterijskom bolešću, uzrasta do 30 godina. Sveukupna prevalencija periferne arterijske bolesti je bila 14,6 %, subjekti sa navedenim obolenjem su bili stariji, imali niže obrazovanje, veće vrednosti krvnog pritiska, i veće vrednosti glukoze i triglicerida što ukazuje na to i da neadekvatna ishrana ima svoju ulogu u nastanku periferne arterijske bolesti (Gimeno i saradnici, 2008).

Značajna stenoza dovodi do povišenja brzina protoka na mjestu stenozе i do pada brzine protoka u poststenotičkom segmentu, kao i do promjene dopplerskog izgleda spektra. Glavni dijagnostički kriteriji za procjenu stenozе na doppleru arterija donjih ekstremiteta su izravno merenje stupnja stenozе, merenje maksimalne brzine sistolnog protoka (PSV), te promena doplerskog signala.

Direktno merenje stepena stenozе najmanje je pouzdano, posebno kod dublje položenih delova arterijskih segmenata, gde se lumen ne opaža jasno posebno kod prisustva bolesti, dok je pouzdanije na širim i površnije položenim segmentima femoralne i poplitealne arterije. Veličina pritiska meri se i na poprečnom i uzdužnom ultrazvučnom preseku i određuje postotak ostatnog lumena arterije, odnosno stupnja stenozе. Normalne brzine sistoličkog protoka su 1,2 m/s u ilijačnoj arteriji, 0,9 m/s u femoralnoj arteriji i 0,6 m/s u poplitealnoj arteriji. Postoje različiti kriteriji za kvantifikaciju arterijske stenozе, no Cossman i saradnici (1989) razvili su pouzdanu i lako pamtljivu metodu procene stepena stenozе prema PSV-u. Metoda se bazira na tačnom merenju PSV-a na mestu stenozе i omeru PSV-a u stenoziranom segmentu prema PSV-u izmerenom u zdravom segmentu arterije 1-2 cm iznad mesta stenozе.

Promene doplerskog signala uključuju spektar različitih promena poput gubitka trifazičnosti, produženog akcelerijskog vremena, spektralnog širenja sistoličkog kompleksa, slabljenja vala i nastajanja tzv. parvus-tardus spektara, te odsustvo protoka kod okluzije. Normalan izgled doplerskog signala arterija donjih ekstremiteta je trifazičan s retrogradnim dijastoličkim protokom usled visokog perifernog otpora. Gubitak trifazičnosti (trećeg i drugog vrška signala) najvažniji je znak stenozе. Promena signala u bifazičan ukazuje na lakše aterosklerotske promene dok monofazični izgled spektra, a osobito prikaz parvus-tardus valova, ukazuje na tešku stenozu ili okluziju s razvojem kolateralnog protoka (Paar i saradnici, 2010).

Nakon ultrazvučnog merenja prosečne vrednosti PSV na početku i tokom medikamentoznog tretmana su bile u granicama patoloških vrednosti. Na početku istraživanja

prosečna vrednost PSV-a je bila $25,85 \pm 5,14$ cm/s, da bi nakon osam sedmica iznosila $25,64 \pm 5,38$ cm/s. Na početku kombinovanog tretmana prosečna vrednost PSV-a je bila $25,64 \pm 5,38$ cm/s, tokom istraživanja $26,94 \pm 5,31$ cm/s, da bi na kraju istraživanja iznosila $35,84 \pm 5,73$ cm/s. Tokom sva tri merenja došlo je do statistički značajnog poboljšanja. Između prvog i drugog merenja došlo je do poboljšanja za $1,30 \pm 0,71$ cm/s, između drugog i trećeg $8,89 \pm 3,43$ cm/s, a poboljšanje na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja je za $10,2 \pm 4,24$ cm/s.

Prateći povezanost riziko faktora za aterosklerotsku bolest donjih ekstremiteta, klaudikacione distance i vrednosti PSV-a sa fizičkom aktivnošću, Baltic sa saradnicima (Baltic i saradnici, 2015) u svojoj ranijoj studiji dolaze do zaključka da fizička aktivnost pozitivno utiče na smanjenje riziko faktora za aterosklerozu i pravilno sprovedena značajno povećava i koriguje vrednosti PSV prema fiziološkim vrednostima putem razvoja kolateralnog krvotoka. Takođe su dokazali da se na taj način i značajno produžuje klaudikaciona distance odnosno putanja slobodnog hoda. Ovi rezultati se koreliraju sa rezultatima koji su dobijeni u istraživanju.

Na početku i tokom medikamentoznog tretmana ispitanici ispitivane grupe su imali patološke vrednosti klaudikacione distance. Vrednost klaudikacione distance na početku medikamentoznog tretmana iznosila $132,49 \pm 39,69$ m, da bi na kraju medikamentoznog tretmana nakon osam sedmica ta vrednost iznosila $133,13 \pm 40,07$ m. U ovom delu istraživanja nije ustanovljena statistički značajna razlika. Vrednost klaudikacione distance na početku kombinovanog tretmana je iznosila $133,13 \pm 40,07$ m, tokom istraživanja (nakon dve sedmice) $299,40 \pm 91,59$ m, da bi na kraju istraživanja (nakon osam sedmica) ta vrednost iznosila $472,53 \pm 69,40$ m. Tokom sva tri merenja ustanovljena je statistički značajna razlika. Između prvog i drugog merenja došlo je do poboljšanja za $166,2 \pm 94$ m, između drugog i trećeg merenja za $173,1 \pm 61,7$ m, a na kraju istraživanja u odnosu na početne vrednosti za $339,4 \pm 71,6$ m. Primenom Pearsonove korelacije na vrednost klaudikacione distance i indeksa telesne mase ustanovljeno je da je klaudikaciona distanca postala duža kod ispitanika ispitivane grupe koji su na kraju istraživanja smanjili svoji indeks telesne težine.

Uvidom u dostupnu literaturu može se reći da su rezultati u korelaciji sa rezultatima drugih istraživača. Prema podacima dobijenim meta-analizama, koje su uključile 1200 učesnika sa stabilnim bolom u nogama, poređeni sa uobičajenom negom ili placebo, vežbanje je značajno poboljšalo maksimalno vreme hodanja, sa opštim poboljšanjem sposobnosti hodanja od oko 50 do 200%. Distanca klaudikacije je takođe značajno poboljšana. Poboljšanja su registrovana u dvogodišnjem praćenju.

Najbolji dokazi dobijeni su iz studija u kojima je, za kratak period, u kontrolisanim uslovima, praćen uobičajen i intenziviran trening. Prema meta-analizama osam studija, u kojima su sakupljeni podaci od 319 pacijenata, kontrolisana fizikalna terapija pokazala je statistički i klinički značajnu razliku u poboljšanju maksimalne distance kludikacija na treadmillu u odnosu na nekontrolisanu fizikalnu terapiju (u proseku +150 m). Uopšteno, program vježbanja traje tri mjeseca, sa tri sesije nedeljno. Intenzitet treninga na treadmillu se vremenom povećava, sa trajanjem sesije od 30 do 60 min.

U maloju randomizovanoj studiji, kojom su upoređivane kontrolisana fizikalna terapija sa uobičajenom negom, nije dobijena značajna razlika u maksimalnim vrednostima kardiovaskularnih merenja, ali je zabeležano da su, nakon 12 nedelja vežbanja, pacijenti pod kontrolisanom fizikalnom terapijom bili efikasniji u postizanju cirkulatornih i ventilacionih zahteva tokom vežbanja (Watson i saradnici, 2008, Hodges i saradnici, 2008).

Progresivna fizička aktivnost je delotvoran tretman za poboljšanje hoda i smanjenje smrtnosti i kardiovaskularnih manifestacija u bolesnika s perifernom arterijskom bolešću. Međutim, sposobnost da se efikasno uključe u fizičke aktivnosti često opada sa povećanjem uzrasta. Održavanje i povećanje rezervi funkcionalnog kapaciteta su važni faktori u starijoj populaciji. Cilj učešća u fizičkoj aktivnosti zdrave starije populacije je održavanje i razvoj fizičkih rezervi. Stoga, za pojedince koji boluju od periferne arterijske bolesti, odgovarajuće fizičke aktivnosti u vidu programirane vežbe pod nadzorom, mogu poslužiti kao primarni vid terapije (Schiattarella i saradnici, 2014).

U studiji kojoj je cilj bio da se utvrdi da li standardni program vežbanja kod pacijenata sa intermitentnim kludikacijama poboljšava kondiciju i ravnotežu, učestvovao je 51 pacijent. Pacijenti su bili sa intermitentnim kludikacijama (Rutherford klase 1-3). Merenja su vršena u na početku istraživanja, i nakon 3, 6 i 12 meseci. Kod svih pacijenata je utvrđena veća kludikaciona distanca, što je bio slučaj i u našem istraživanju. Značajna poboljšanja su navedena i u ravnoteži i u kondiciji (Mockford i saradnici, 2014).

Periferna vaskularna bolest donjih ekstremiteta prepoznata je kao ozbiljan kardiovaskularni poremećaj. Simptomatska i asimptomatska periferna arterijska bolest prediktor je infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularnog mortaliteta. Godine 2011. objavljene su prve smernice Evropskog kardiološkog društva o dijagnostici i lečenju periferne arterijske bolesti. Smernice obuhvataju aterosklerotsku bolest svih nekoronarnih vaskularnih područja, a značajan deo smernica posvećen je upravo okluzivnoj bolesti arterija donjih ekstremiteta u kojima se naglašava da bolesnici s intermitentnim kludikacijama moraju biti

upoznati s važnošću redovnih vežbi hodanja koje signifikantno produžavaju hodnu prugu. Najopasnija komplikacija periferne arterijske bolesti je teška gangrena kao posledica ishemije koja dovodi do amputacije udova.

Studije na velikim grupama bolesnika sa klaudikacijom pokazale su da se gangrena udova, zbog koje je izvršena amputacija javlja kod 1,6 % do 12,2 % bolesnika, nakon 8,3 do 10 godina dana dijagnostikovanja bolesti (Hughson i saradnici, 1978, Kannel i McGee, 1985).

Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje pulsa ispitanika tokom medikamentoznog tretmana. Na početku istraživanja prosečna vrednost pulsa je bila $90,29 \pm 11,97$ o/min, a na kraju istraživanja medikamentoznog tretmana $89,92 \pm 12,03$ o/min. Ustanovljeno je statistički značajno smanjenje pulsa u toku i nakon završetka kombinovanog tretmana. Na početku istraživanja kombinovanog tretmana prosečna vrednost pulsa je bila $89,92 \pm 12,03$ o/min, tokom istraživanja $86,97 \pm 10,09$ o/min, a na kraju istraživanja $79,62 \pm 8,05$ o/min. Do statistički značajnog smanjenja je došlo između prvog i drugog merenja i to za $2,94 \pm 1,34$ o/min. Takođe, između drugog i trećeg merenja došlo je do smanjenja pulsa za $7,34 \pm 5,48$ o/min. Na kraju istraživanja do smanjenja je došlo za $10,29 \pm 6,66$ o/min u odnosu na početne vrednosti.

Prosečna vrednost glukoze u krvi na početku medikamentoznog tretmana je iznosila $5,80 \pm 0,96$ mmol/L a na kraju medikamentoznog dela istraživanja ta vrednost je bila $5,77 \pm 0,11$ mmol/L, što nije statistički značajno. Tokom ovog istraživanja vrednosti su se kretale u granicama referentnih vrednosti. Prosečna vrednost glukoze u krvi na početku kombinovanog tretmana je iznosila $5,77 \pm 0,96$ mmol/L, nakon dve sedmice ta vrednost je bila $5,42 \pm 0,88$ mmol/L, a na kraju kombinovanog tretmana $5,30 \pm 0,92$ mmol/L. Dve sedmice nakon početka istraživanja došlo je do smanjenje glukoze u krvi za $0,34 \pm 0,10$ mmol/L, između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do smanjenja za $0,11 \pm 0,05$ mmol/L što nije bilo statistički značajno, dok je smanjenje na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrednost bilo za $0,46 \pm 0,26$ mmol/L, što predstavlja statistički značajno smanjenje.

Tokom čitavog istraživanja postprandijalna vrednost glukoze u krvi je bila u fiziološkim granicama. Na početku medikamentoznog tretmana je iznosila $7,54 \pm 0,85$ mmol/L, a na kraju medikamentoznog tretmana je iznosila $7,48 \pm 0,85$ mmol/L. Na početku kombinovanog tretmana vrednost postprandijalne glukoze je iznosila $7,48 \pm 0,85$ mmol/L, tokom istraživanja ta vrednost je bila $6,82 \pm 0,62$ mmol/L, a na kraju istraživanja $6,44 \pm 0,64$ mmol/L. Dve sedmice nakon početka istraživanja došlo je do smanjenje glukoze u krvi postprandijalno za $0,66 \pm 0,35$ mmol/L, između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do smanjenja za $0,38 \pm 0,25$

mmol/L, dok je smanjenje na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrednost bilo za $1,04 \pm 0,59$ mmol/L.

Iako je došlo do statistički značajnog smanjenja vrednosti HbA1c tokom istraživanja, ipak su vrednosti bile u granicama referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost HbA1c je iznosila $5,60 \pm 1,00$ % a na kraju medikamentoznog tretmana $5,52 \pm 0,91$ %. Na početku kombinovanog tretmana vrednost HbA1c je iznosila $5,52 \pm 0,91$ %, tokom istraživanja $5,32 \pm 0,97$ %, a na kraju istraživanja $5,09 \pm 0,73$ %. Dve sedmice nakon početka istraživanja došlo je do smanjenja HbA1c za $0,20 \pm 0,17$ %, između druge i osme sedmice istraživanja smanjenje je bilo za $0,22 \pm 0,20$ %, a na kraju kombinovanog tretmana za $0,42 \pm 0,23$ % u odnosu na početak istraživanja.

Šećerna bolest je drugi faktor rizika posebno važan za razvoj arterijske bolesti donjih ekstremiteta. Ovo je svakako tačno kod razvoja težih oboljenja, posebno gangrena i ulceracija, ali za intermitentne kaludikacije povezanost sa dijabetesom može se uporediti sa onom za koronarnu bolest. Povećanje vrednosti hemoglobina A1c (HbA1c) za 1 % povećava rizik 26-28 % za nastanak periferne arterijske bolesti. Iako je većina dijabetičkih ulkusa neuropatskog porekla, u preko 60 % slučajeva postoji i periferna arterijska okluzivna bolest. Dijabetičari imaju najmanje 15 puta veći rizik od amputacije u odnosu na ostalu populaciju. Nakon unilateralne amputacije ekstremiteta, dvogodišnji rizik za nastanak IV stadijuma ishemije kontralateralnog ekstremiteta je 50 %. Kritična ishemija donjih ekstremiteta je terminalna manifestacija periferne okluzivne arterijske bolesti. U osnovi obolenja je izražena ateroskleroza sa difuznom distribucijom u više nivoa i obično opisuje bolesnika sa ishemijskim bolom potkolenice u mirovanju (Rutherford 4) ili bolesnika sa ishemijskim kožnim lezijama, ulceracijama ili gangrenom stopala (Rutherford 5-6) (Pande i saradnici, 2010).

Podaci o povezanosti dijabetesa sa arterijskom bolešću donjih ekstremiteta su kontradiktorni u svetlu multivarijantnih analiza, ali trajanje i težina dijabetesa pogoršava rizik od nastanka periferne arterijske bolesti (Treat-Jacobson i saradnici, 2009).

Još od 1971. godine brojne multicentrične studije ukazuju da osobe sa dijabetesom i okluzivnim vaskularnim bolestima imaju veću zahvaćenost tibijalnih i peronealnih arterija nego osobe bez dijabetesa. Sumarni rezultati ukazuju da su hemodinamski procesi kod okluzivne arterijske bolesti slični kod osoba bez dijabetesa kao i kod osoba sa dijabetesom na nivou *a. femoralis* i *a. poplitealis*, ali su promene difuznije kod osoba sa dijabetesom (Momsen i saradnici, 2009).

Tkivna ishemija stimuliše sekreciju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), stromalnog faktora rasta (SDF), interleukina 2 (IL 2) iz samog tkiva koji zajedno mobilišu endotelne progenitorne ćelije (EPC) iz koštane srži. Endotelne progenitorne ćelije učestvuju u stvaranju novih krvnih sudova, dok kod dijabetičara imaju smanjenu funkcionalnu sposobnost kao što su mobilizacija iz koštane srži, migracija, adhezija, inkorporacija i diferencijacija u endotelne ćelije krvnih sudova (O'donnell i saradnici, 2009).

Drid i saradnici (Drid i saradnici, 2016) su u svojoj studiji istraživali efekte medikamentozne terapije kombinovane sa kontrolisanom fizičkom aktivnošću u primarnoj i sekundarnoj prevenciji aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta. Njihovi zaključci su slični kao i zaključci proizašli iz ovog istraživanja, odnosno kombinovana fizička aktivnost sa medikamentoznom terapijom značajno multiplicira pozitivne efekte u smanjenju uticaja major riziko faktora aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta.

Tokom ovog istraživanja ispitanici su imali uredne vrednosti C-reaktivnog proteina u krvi (CRP). Prosečna vrednost CRP-a na početku istraživanja je iznosila $3,85 \pm 1,13$ mg/L, da bi na kraju medikamentoznog tretmana (nakon osam sedmica) ta vrednost iznosila $3,77 \pm 1,12$ mg/L što predstavlja statistički značajno smanjenje. Prosečna vrednost CRP-a na početku kombinovanog tretmana je iznosila $3,77 \pm 1,12$ mg/L, nakon dve sedmice od početka kombinovanog tretmana vrednost je iznosila $3,66 \pm 1,36$ mg/L, da bi na kraju istraživanja ta vrednost iznosila $3,61 \pm 1,21$ mg/L. Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje ili povećanje CRP-a tokom istraživanja. U odnosu na početne vrednosti CRP-a došlo je do smanjenja za $0,10 \pm 0,03$ mg/L tokom dve sedmice istraživanja. Između druge i osme sedmice istraživanja do smanjenja je došlo za $0,05 \pm 0,01$ mg/L, da bi na kraju istraživanja došlo do smanjenja za $0,16 \pm 0,01$ mg/L u odnosu na početne vrednosti.

Poslednjih godina posebno zanimanje za hemostatske, reološke i inflamatorne markere kao što su viskozitet plazme i C-reaktivni protein (CRP) dovelo je do studija koje su pokazale nezavisnu povezanost sa prevalencom i incidencom arterijske bolesti donjih ekstremiteta, iako se ne zna sigurno da li je takva povezanost primarno uzrok ili rezultat (Damnjanović, 2004, Spengel i saradnici, 2002).

Prosečne vrednosti plasma viscosity (PV) su na početku i na kraju medikamentoznog tretmana bile iznad referentnih vrednosti. Na početku medikamentoznog tretmana prosečna vrednost plasma viscosity je bila $1,36 \pm 0,05$ mPa, a na kraju $1,36 \pm 0,05$ mPa. Na početku kombinovanog tretmana prosečna vrednost plasma viscosity je bila $1,36 \pm 0,05$ mPa, nakon dve sedmice kombinovanog tretmana $1,32 \pm 0,03$ mPa, a na kraju istraživanja $1,25 \pm 0,05$ mPa.

Nakon dve sedmice istraživanja došlo je do statistički značajnog smanjenja za $0,04 \pm 0,03$ mPa u odnosu na početne vrednosti. Između druge i osme sedmice istraživanja došlo je do smanjenja za $0,07 \pm 0,04$ mPa, a na kraju istraživanja za $0,11 \pm 0,06$ mPa u odnosu na početne vrednosti što je sve statistički značajno.

Prosečne vrednosti leptina u krvi muškaraca su bile iznad referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost leptina je bila $18,66 \pm 0,57$ ng/ml, tokom istraživanja $18 \pm 0,01$ ng/ml, a na kraju istraživanja $16 \pm 1,73$ ng/ml. Između prvog i drugog merenja došlo je do smanjenja za $0,66 \pm 0,57$ ng/ml. Do smanjenja nivoa leptina je došlo i između druge i osme sedmice istraživanja za $2,00 \pm 1,73$ ng/ml. Razlika između vrednosti leptina na početku i kraju istraživanja je iznosila $2,66 \pm 1,52$ ng/ml što nije statistički značajno.

Prosečne vrednosti leptina u krvi žena su bile u granicama referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost leptina je bila $21,66 \pm 0,57$ ng/ml, tokom istraživanja $22,66 \pm 2,30$ ng/ml, a na kraju istraživanja $21,66 \pm 1,52$ ng/ml. Između prvog i drugog merenja došlo je do povećanja za $1,00 \pm 0,64$ ng/ml. Do smanjenja nivoa leptina je došlo i između druge i osme sedmice istraživanja za $1,00 \pm 1,73$ ng/ml. Nije postojala razlika između vrednosti leptina na početku i kraju istraživanja što takođe nije statistički značajno.

Kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolesti fizikalna terapija je efikasna u cilju poboljšanja simptoma i povećanja kapaciteta vežbanja. Fizijatrijske mere koriste se u lečenju obolelih od perifernih arterijskih bolesti donjih ekstremiteta zbog svog delovanja na: metabolizam holesterola i triglicerida, upalne promene i edeme, protok krvi kroz mišić, razvoj kolaterala, mišićnu pumpu i uzroke koji remete njen rad, drenažu limfne tečnosti, te smanjenju prekomerne telesne mase. Na taj način one doprinose stabilizaciji, menjanju ili otklanjanju funkcionalnih deficita izazvanih artero-sklerotičnim obolenjem, tako da predstavljaju vid funkcionalnog lečenja ovog obolenja (Gerald R. Fowkes i saradnici, 1992).

Uprkos tome što nije došlo do statistički značajnog poboljšanja EFLV ipak su vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku tretmana prosečna vrednost je bila $46,08 \pm 2,19$ %, a na kraju $45,92 \pm 2,25$ %. Nakon kombinovanog tretmana naših ispitanika došlo je do statistički značajnog poboljšanja EFLV ali su i pored toga vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku kombinovanog tretmana prosečna vrednost je bila $45,92 \pm 2,25$ %, nakon dve sedmice $46,33 \pm 1,91$ %, a na kraju istraživanja $47,28 \pm 2,05$ %. U odnosu na početne vrednosti EFLV tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,41 \pm 0,25$ %. Između druge i osme

sedmice došlo je do poboljšanja za $0,94 \pm 0,51$ %, a na kraju istraživanja za $1,36 \pm 0,84$ % u odnosu na početne vrednosti.

Većina epidemioloških studija pokazuje povezanost između hipertenzije i prisustva arterijske bolesti donjih ekstremiteta, iako je interpretacija takvih nalaza teška zbog toga što je krvni pritisak u arterijskoj cirkulaciji komponenta same bolesti (*ankle brachial index* (ABI)) i kao takav može takođe uticati na stepen ishemije i pojavu simptoma. Arterijska hipertenzija, kombinovana sistolno-dijastolna ili izolovana sistolna, je major riziko faktor za arterijsku okluzivnu bolest kod dijabetičara i kod nedijabetičara. Mehanizmi kojima hipertenzija deluje su: aterogeno delovanje u smislu Rossove teorije „povreda“ kao i „odgovora na povredu“ endotela. Hipertenzija povećava turbulenciju i perifernu vazokonstrikciju, a udružena sa hiperinzulinemijom, posebno kod abdominalnog tipa gojaznosti i kod dijabetesa tipa 2, može direktno da učestvuje u povredi endotela arterija (Criqui, 2001).

Međutim, nikakva povezanost nije otkrivena između povišenog krvnog pritiska i klaudikacija. Naprotiv, u Limburg PAD (PAD-periferna arterijska bolest) studiji hipertenzija je bila povezana sa povećanim relativnim rizikom od 2,8 za arterijsku bolest donjih ekstremiteta, a u Rotterdam studiji nizak ABI ($< 0,90$) bio je udružen sa povišenim sistolnim i dijastolnim pritiskom (Pokrovsky, 2004, Čizmić i saradnici, 2011, Meijer i saradnici, 1998).

Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja pulsog aortalnog pritiska ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile u granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $39,40 \pm 1,91$ mmHg, a na kraju medikamentoznog tretmana $39,32 \pm 1,91$ mmHg. Iako je došlo do statistički značajnog poboljšanja pulsog aortalnog pritiska na kraju kombinovanog tretmana ipak su vrednosti na kraju istraživanja bile u granicama fizioloških vrednosti. Na početku kombinovanog tretmana prosečna vrednost je bila $39,32 \pm 1,91$ mmHg, nakon dve sedmice $39,77 \pm 1,67$ mmHg, a na kraju istraživanja $39,89 \pm 1,60$. U odnosu na početne vrednosti pulsog aortalnog pritiska tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,45 \pm 0,15$ mmHg. Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,12 \pm 0,09$ mmHg, a na kraju istraživanja za $0,57 \pm 0,31$ mmHg u odnosu na početne vrednosti.

Medikamentozni tretman je doveo do statistički značajnog poboljšanja FEV1 ali su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $75,12 \pm 5,22$ %, a na kraju $74,90 \pm 5,33$ %. Nakon kombinovanog tretmana došlo je do statistički značajnog poboljšanja EFLV ali su vrednosti na kraju istraživanja ipak bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku kombinovanog tretmana prosečna vrednost je bila $45,92 \pm 2,25$ %, nakon dve sedmice $46,33 \pm$

1,91%, a na kraju istraživanja $47,28 \pm 2,05$ %. U odnosu na početne vrednosti EFLV tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,41 \pm 0,25$ %. Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,94 \pm 0,51$ %, a na kraju istraživanja za $1,36 \pm 0,84$ % u odnosu na početne vrednosti.

Poredeći rezultate na kraju medikamentoznog dela našeg istraživanja sa rezultatima na kraju kombinovanog dela istraživanja dolazimo do zaključka da je kombinovani vid terapije ovakvih pacijenata značajno uspešniji od samog medikamentoznog tretmana. Izuzimajući vrednosti leptina kod žena, sve ostale ispitivane vrednosti, statistički značajno su se popravile poredeći vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana sa vrednostima na kraju kombinovanog medikamentoznog tretmana i fizičke aktivnosti. Slične rezultate dobili su Baltić i saradnici (Baltić i saradnici, 2014) u svojoj ranijoj studiji, te preporučuju fizičku aktivnost kao obavezan vid primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih obolenja i kao važnu komponentu rehabilitacije pacijenata koji boluju od aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta.

Na kraju svega iznesenog može se nedvosmisleno konstatovati da je radna hipoteza ***Programirane fizičke aktivnosti imaju pozitivan efekat na hemodinamiku i riziko faktore za kardiovaskularna obolenja kod gojaznih osoba obolelih od periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta*** **POTVRĐENA.**

7. ZAKLJUČCI

U toku istraživanja došlo se do sledećih zaključaka:

1. Istraživanjem je obuhvaćeno 75 ispitanika koji su ispunjavali kriterije za uključivanje u istraživanju. Od ukupnog broja ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem 38 je bilo muškog i 37 ženskog pola;
2. Prosečni uzrast ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem je iznosio $49,92 \pm 6,03$ godina. Najstariji ispitanik je imao 60, a najmlađi 40 godina. Prosečni uzrast muških ispitanika iznosio je $49,78 \pm 6,24$ godina a ženskih ispitanika $50,05 \pm 5,88$ godina;
3. Ustanovilo se da su od ukupnog broja ispitanika 24 (32 %) pušači. Bivših pušača je u ispitivanoj grupi bilo ukupno 9 (12 %), dok je nepušača bilo najviše i njihov broj je iznosio 42 (56 %). Od velikog značaja je podatak, da su nakon uključivanja u studiju svi ispitanici prestali konzumirati cigarete;
4. Na početku istraživanja ispitanici ispitivane grupe su imali indeks telesne mase od $29,01 \pm 2,04$ kg/m². Nakon osam sedmica istraživanja i provedene medikamentozne terapije terapije indeks telesne mase se smanjio i iznosio $28,96 \pm 2,08$ kg/m², da bi na kraju istraživanja nakon provedene kombinovane medikamentozne terapije i fizičkog treninga prosečna vrednost indeksa telesne mase u ispitivanoj grupi iznosila $27,26 \pm 1,87$ kg/m². Ustanovljeno je da nema statistički značajne razlike tokom primene medikamentoznog tretmana ali da je prisutna statistički značajna razlika nakon sprovedenog kombinovanog terapijskog tretmana;
5. Prosečne vrednosti obima struka statistički značajno su smanjene u svim fazama istraživanja. Na početku istraživanja prosečna vrednost obima struka ispitanika je iznosila $88,05 \pm 3,09$ cm, nakon medikamentoznog tretmana prosečan obim struka je iznosio $87,94 \pm 3,07$ cm, a na kraju istraživanja nakon završetka kombinovanog tretmana $84,96 \pm 1,98$ cm. Ustanovljena su statistički značajna smanjenja tokom svih faza istraživanja. Dve sedmice u odnosu na početak kombinovanog tretmana smanjenje je bilo za $0,84 \pm 0,44$ cm, između druge i osme sedmice istraživanja smanjenje je bilo za $2,14 \pm 1,4$ cm, na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja za $2,96 \pm 2,70$ cm;
6. Prosečna vrednost glukoze u krvi na početku istraživanja je iznosila $5,80 \pm 0,96$ mmol/L, na kraju medikamentoznog tretmana ta vrednost je bila $5,77 \pm 0,11$ mmol/L što nije statistički značajno, a na kraju istraživanja odnosno nakon završetka kombinovanog tretmana prosečna vrednost glukoze u krvi iznosila je $5,30 \pm 0,92$ mmol/L. Tokom ovog istraživanja vrednosti su se kretale u granicama referentnih vrednosti. Dve sedmice nakon početka kombinovanog tretmana došlo je do smanjenje glukoze u krvi za $0,34 \pm 0,10$ mmol/L, između druge i osme sedmice kombinovanog tretmana došlo je do smanjenja za $0,11 \pm 0,05$ mmol/L, što nije bilo statistički značajno, dok je smanjenje na kraju istraživanja u odnosu na početnu vrednost bilo za $0,46 \pm 0,26$ mmol/L i statistički je značajno;
7. Tokom čitavog istraživanja postprandijalna vrednost glukoze u krvi je bila u fiziološkim granicama. Na početku istraživanja je iznosila $7,54 \pm 0,85$ mmol/L, na kraju medikamentoznog tretmana ta vrednost je bila $7,48 \pm 0,85$ mmol/L. Dve sedmice nakon

- početka kombinovanog tretmana prosečna vrednost postprandijalne glukoze u krvi iznosila je $6,82 \pm 0,62$ mmol/L a na kraju kombinovanog tretmana ta vrednost iznosila je $6,44 \pm 0,64$ mmol/L, odnosno smanjenje je u svim posmatranim periodima, iako u fiziološkim okvirima bilo statistički značajno;
8. Došlo je, tokom istraživanja i do statistički značajnog sniženja vrednosti HbA1C u svim fazama, dakle i nakon medikamentoznog i nakon kombinovanog tretmana, iako su se vrednosti kretale u fiziološkim okvirima;
 9. Tokom ovog istraživanja ispitanici su imali uredne vrednosti C-reaktivnog proteina u krvi (CRP). Prosečna vrednost CRP-a na početku istraživanja je iznosila $3,85 \pm 1,13$ mg/L, a na kraju medikamentoznog dela istraživanja vrednost je iznosila $3,77 \pm 1,12$ mg/L, što predstavlja statistički značajno smanjenje, da bi na kraju kombinovanog tretmana ta vrednost iznosila $3,61 \pm 1,21$ mg/L. Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje ili povećanje CRP-a tokom kombinovanog tretmana medikamentoznom terapijom i fizičkim treningom;
 10. Analizom prosečnih vrednosti holesterola došlo se do zaključka da je u svim fazama istraživanja došlo do smanjenja vrednosti. Na kraju medikamentoznog tretmana to smanjenje nije statistički značajno ali nakon uključivanja i fizičkog treninga uz medikamentozni tretman dolazi do statistički značajnog sniženja vrednosti holesterola kod ispitanika;
 11. Analizirajući prosečne vrednosti triglicerida kod ispitanika primećeno je sniženje prosečnih vrednosti i to statistički značajno u svim fazama istraživanja;
 12. Prosečne vrednosti leptina u krvi muškaraca su bile iznad referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost leptina je bila $18,66 \pm 0,57$ ng/ml, tokom istraživanja $18 \pm 0,01$ ng/ml, a na kraju istraživanja $16 \pm 1,73$ ng/ml. Između prvog i drugog merenja (dve sedmice nakon početka kombinovanog tretmana) došlo je do smanjenja za $0,66 \pm 0,57$ ng/ml. Do smanjenja nivoa leptina je došlo i između druge i osme sedmice istraživanja za $2,00 \pm 1,73$ ng/ml. Razlika između vrednosti leptina na početku i kraju istraživanja je iznosila $2,66 \pm 1,52$ ng/ml što ne predstavlja statistički značajnu vrednost,
 13. Prosečne vrednosti leptina u krvi žena su bile u granicama referentnih vrednosti. Na početku istraživanja vrednost leptina je bila $21,66 \pm 0,57$ ng/ml, dve sedmice nakon početka kombinovanog tretmana ta vrednost je iznosila $22,66 \pm 2,30$ ng/ml, a na kraju istraživanja $21,66 \pm 1,52$ ng/ml. Između prvog i drugog merenja došlo je do povećanja za $1,00 \pm 0,64$ ng/ml. Do smanjenja nivoa leptina je došlo i između druge i osme sedmice istraživanja za $1,00 \pm 1,73$ ng/ml. Nije postojala statistički značajna razlika između vrednosti leptina na početku i kraju istraživanja;
 14. Prosečne vrednosti plasma viscosity su na početku i tokom istraživanja bile iznad referentnih vrednosti da bi na kraju istraživanja ta vrednost bila u granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost plasma viscosity je bila $1,36 \pm 0,05$ mPa, na kraju medikamentoznog dela istraživanja $1,32 \pm 0,03$ mPa što nije statistički značajna razlika, a na kraju istraživanja, nakon sprovedenog kombinovanog tretmana $1,25 \pm 0,05$ mPa. Nakon dve sedmice od početka kombinovanog tretmana došlo je do statistički značajne razlike kao i nakon kompletno sprovedenog kombinovanog tretmana;

15. Prosečne vrednosti PSV na početku i na kraju medikamentozne faze ispitivanja su bile u granicama patoloških vrednosti da bi na kraju istraživanja, nakon završetka kombinovanog tretmana vrednost bila u fiziološkim granicama. Na početku istraživanja prosečna vrednost PSV-a je bila $25,85 \pm 5,14$ cm/s, nakon medikamentoznog tretmana vrednost je iznosila $25,64 \pm 5,38$ cm/s, da bi na kraju istraživanja, nakon sprovođenja kombinovanog tretmana iznosila $35,84 \pm 5,73$ cm/s. Tokom svih kontrolnih merenja došlo je do statistički značajnog poboljšanja;
16. Na početku i tokom medikamentoznog tretmana ispitanici ispitivane grupe su imali patološke vrednosti klaudikacione distance, da bi na kraju istraživanja, nakon sprovedenog kombinovanog terapijskog tretmana ta vrednost bila u fiziološkim granicama. Vrednost klaudikacione distance na početku istraživanja je iznosila $132,49 \pm 39,69$ m, na kraju medikamentoznog tretmana iznosila je $133,13 \pm 40,07$ m, da bi na kraju kompletnog istraživanja ta vrednost iznosila $472,53 \pm 69,40$ m. Nakon medikamentoznog tretmana produženje klaudikacione distance nije statistički značajno, dok je tokom i na kraju kombinovanog tretmana to produženje statistički značajno;
17. Nije ustanovljeno statistički značajno smanjenje pulsa tokom medikamentoznog tretmana. Na početku istraživanja prosečna vrednost pulsa je bila $90,29 \pm 11,97$ o/min, a na kraju medikamentoznog dela tretmana vrednost je bila $89,92 \pm 12,03$ o/min, dok se na kraju kompletnog istraživanja registruje prosečna vrednost pulsa $79,62 \pm 8,05$ o/min. Do statistički značajnog smanjenja je došlo između prvog i drugog merenja u toku kombinovanog tretmana i to za $2,94 \pm 1,34$ o/min. Takođe, između drugog i trećeg merenja došlo je do smanjenja pulsa za $7,34 \pm 5,48$ o/min. Na kraju istraživanja do smanjenja je došlo za $10,29 \pm 6,66$ o/min u odnosu na početne vrednosti;
18. Iako tokom medikamentoznog tretmana nije došlo do statistički značajnog poboljšanja EFLV ipak su vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $46,08 \pm 2,19$ %, na kraju medikamentoznog tretmana $45,92 \pm 2,25$ %, a na kraju istraživanja $47,28 \pm 2,05$ % što predstavlja statistički značajno povećanje u odnosu na početne vrednosti. U odnosu na početne vrednosti EFLV tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,41 \pm 0,25$ %. Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,94 \pm 0,51$ %, a na kraju istraživanja za $1,36 \pm 0,84$ % u odnosu na početne vrednosti;
19. Iako nije došlo do statistički značajnog poboljšanja pulsog aortalnog pritiska u toku medikamentoznog tretmana ipak su vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana bile u granicama fizioloških vrednosti. Na početku tretmana prosečna vrednost je bila $39,40 \pm 1,91$ mmHg, a na kraju $39,32 \pm 1,91$ mmHg. U toku kombinovanog tretmana došlo je do statistički značajnog poboljšanja pulsog aortalnog pritiska. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $39,32 \pm 1,91$ mmHg, tokom istraživanja $39,77 \pm 1,67$ mmHg, a na kraju istraživanja $39,89 \pm 1,60$ mmHg. U odnosu na početne vrednosti pulsog aortalnog pritiska tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $0,45 \pm 0,15$ mmHg. Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,12 \pm 0,09$ mmHg, a na kraju istraživanja za $0,57 \pm 0,31$ mmHg u odnosu na početne vrednosti;
20. Došlo je i do statistički značajnog poboljšanja FEV1 iako su vrednosti na kraju istraživanja bile na donjim granicama fizioloških vrednosti. Na početku istraživanja prosečna vrednost je bila $75,12 \pm 5,22$ %, a na kraju medikamentoznog dela istraživanja $74,90 \pm 5,33$ %, dok na kraju kombinovanog tretmana beležimo srednje vrednosti $76,88$

$\pm 4,08$ %. U odnosu na početne vrednosti FEV1 tokom istraživanja je došlo do poboljšanja za $1,13 \pm 0,30$ %. Između druge i osme sedmice došlo je do poboljšanja za $0,84 \pm 0,31$ %, a na kraju istraživanja za $1,97 \pm 1,01$ % u odnosu na početne vrednosti;

21. Poredeći efekte medikamentoznog tretmana sa efektima kombinovanog terapijskog pristupa dolazi se do zaključka da su svi poređeni parametri, izuzev vrednosti leptina, statistički značajno poboljšani na kraju kombinovanog tretmana u odnosu na vrednosti na kraju medikamentoznog tretmana.

8. LITERATURA

- ABOYANS, V., HO, E., CRIQUI, M. H., HO, L. A., DENENBERG, J. O. & FRONEK, A. 2006. Elevated Ankle Systolic Pressures and Peripheral Occlusive Arterial Disease in Diabetic and Non-Diabetic Subjects. *Am Heart Assoc.*
- ALTHOUSE, A. D., ABBOTT, J. D., FORKER, A. D., BERTOLET, M., BARINAS-MITCHELL, E., THURSTON, R. C., MULUKUTLA, S., ABOYANS, V., BROOKS, M. M. & GROUP, B. D. S. 2014. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes care*, 37, 1346-1352.
- ASSOCIATION, A. D. 2003. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*, 26, 3333-3341.
- BAKER, J. & DIX, D. 1981. Variability of Doppler ankle pressures with arterial occlusive disease: an evaluation of ankle index and brachial-ankle pressure gradient. *Surgery*, 89, 134-137.
- BALIĆ, Š., DILIĆ, M., KULIĆ, M., AŠČIĆ-BUTUROVIĆ, B., IBRIČEVIĆ-BALIĆ, L. & HELJIĆ, B. 2013. IMPACT OF MAJOR RISK FACTORS ON DEVELOPMENT OF ISCHEMIC CHANGES IN STENOTIC-OCCLUSIVE DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2. *Medical Journal*, 19.
- BALTIC, A., BALJIC, R., RADJO, I. & MLACO, A. 2015. Health Effects of the Programmed Physical Activities on Lipid Profile in Peripheral Arterial Disease of the Lower Extremities. *Medical Archives*, 69, 311.
- BALTIC, A., RADJO, I., MAHMUTOVIC, I. & MAHMUTOVIC, I. 2014. Effects of Programmed Kinesiologic Stimulus to Hemodynamics at Peripheral Artery Disease of Lower Limbs. *Acta Informatica Medica*, 22, 368.
- BANFIĆ, L. 2007. Dijagnostika liječenja obliterirajuće aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta.
- BARNES, R. W. 1991. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. *Circulation*, 83, 120-7.
- BARNES, L. A., OPITZ, J. M. & GILBERT-BARNES, E. 2007. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143, 3016-3034.
- BOOTH, H. P., PREVOST, A. T. & GULLIFORD, M. C. 2013. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Family practice*, 31, 38-43.
- CASPERSEN, C. J., POWELL, K. E. & CHRISTENSON, G. M. 1985. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*, 100, 126.
- CHEN, Q., SHI, Y., WANG, Y. & LI, X. 2015. Patterns of disease distribution of lower extremity peripheral arterial disease. *Angiology*, 66, 211-218.
- CLAEYS, R., BOGAERT, M. & CLEMENT, D. 1982. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde*, 38, 585-588.
- CLEMENT, D., VAN MAELE, G. & DE PUE, N. 1985. Critical evaluation of venous occlusion plethysmography in the diagnosis of occlusive arterial diseases in the lower limbs. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 4, 69-74.
- COLLINS, R., CRANNY, G., BURCH, J., AGUIAR-IBANEZ, R., CRAIG, D., WRIGHT, K., BERRY, E., GOUGH, M., KLEIJNEN, J. & WESTWOOD, M. 2007. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 11, iii-iv, xi-xiii, 1-184.
- CRIQUI, M. H. 2001. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vascular medicine*, 6, 3.
- CRIQUI, M. H. & ABOYANS, V. 2015. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 116, 1509-1526.
- CRIQUI, M. H., LANGER, R. D., FRONEK, A., FEIGELSON, H. S., KLAUBER, M. R., MCCANN, T. J. & BROWNER, D. 1992. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *New England Journal of Medicine*, 326, 381-386.
- ČEPERKOVIĆ, Z. 2004. Razvoj periferne vaskularne bolesti procenjen ultrazvukom u pacijenata sa hiperholesterolemijom. *Opšta medicina*, 10, 126-130.

- ČIZMIĆ, M., KRONJA, G., AJDINOVIĆ, B. & PUCAR, D. 2006. Značaj određivanja Dopler sonografskih hemodinamskih indeksa u proceni distalne perfuzije kod bolesnika sa kritičnom ishemijom donjih ekstremiteta. *Vojnosanitetski Pregled: Military Medical & Pharmaceutical Journal of Serbia*, 63.
- ČIZMIĆ, M., PUCAR, D. & ZORANOVIĆ, U. 2011. Procena ishemijske bolesti donjih ekstremiteta perfuzionom scintigrafijom talijumom 201 kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom. *Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia*, 68, 161.
- DAMNJANOVIĆ, Ž. 2004. Physical therapy in peripheral arterial disease. *Timočki medicinski glasnik*, 29, 97-102.
- DE BACKER, T., VANDER STICHELE, R., LEHERT, P. & VAN BORTEL, L. 2009. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *Bmj*, 338, b603.
- DIEHM, N., BAUMGARTNER, I., JAFF, M., DO, D.-D., MINAR, E., SCHMIDLI, J., DIEHM, C., BIAMINO, G., VERMASSEN, F. & SCHEINERT, D. 2007. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *European heart journal*, 28, 798-805.
- DILIĆ, M., HIROŠ, M., IMŠIRIJA, M. & IMŠIRIJA-GALIJAŠEVIĆ, N. 2014. People with disabilities and their free access to hospital facilities in the compound of Clinical Center University of Sarajevo: special focus on Central Medical Building Analiza kretanja osoba umanjениh tjelesnih mogućnosti kroz objekte nove gradnje u Kliničkom. *Medical Journal*, 20.
- DING, D., KOLBE-ALEXANDER, T., NGUYEN, B., KATZMARZYK, P. T., PRATT, M. & LAWSON, K. D. 2017. The economic burden of physical inactivity: a systematic review and critical appraisal. *Br J Sports Med*, bjsports-2016-097385.
- DORMANDY, J. A. 2000. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC working group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc surg*, 31, S1-S296.
- DRID, P., BALTIC, A., RADJO, I. & OSTOJIC, S. M. 2016. The Effectiveness of Exercise Prescription in Patients Treated for Peripheral Artery Disease of Lower Limbs: 297 Board# 134 June 1, 11:00 AM-12:30 PM. *Medicine and science in sports and exercise*, 48, 73.
- ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M. & ZIMMET, P. Z. 2005. The metabolic syndrome. *The lancet*, 365, 1415-1428.
- EZZATI, M., LOPEZ, A. D., RODGERS, A. & MURRAY, C. J. 2004. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*, OMS.
- FAUCI, A., BRAUNWALD, E., KASPER, D., HAUSER, S., LONGO, D. & JAMESON, J. 2011. Caratteristiche generali del professionista. *Italian Journal of Medicine*, 169, 101.
- FERRIS, B. L., MILLS, J. L., HUGHES, J. D., DURRANI, T. & KNOX, R. 2003. Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important? *Journal of vascular surgery*, 37, 495-500.
- FIMLAND, M., VIE, G., JOHNSEN, R., NILSEN, T., KROKSTAD, S. & BJØRNGAARD, J. 2015. Leisure-time physical activity and disability pension: 9 years follow-up of the HUNT Study, Norway. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25.
- FOOD, N. 2007. Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Washington DC.
- FOWKES, F. G. R., RUDAN, D., RUDAN, I., ABOYANS, V., DENENBERG, J. O., MCDERMOTT, M. M., NORMAN, P. E., SAMPSON, U. K., WILLIAMS, L. J. & MENSAH, G. A. 2013. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*, 382, 1329-1340.
- GARCIA, L. A. 2006. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *Journal of endovascular therapy*, 13, II-3-II-9.
- GARDNER, A. W., ALAUPOVIC, P., PARKER, D. E., MONTGOMERY, P. S., ROOF, A. & CASANEGRA, A. I. 2013. Apolipoprotein profiles in subjects with and without peripheral artery disease. *Vascular Medicine*, 18, 129-135.
- GERALD R. FOWKES, F., HOUSLEY, E., RIEMERSMA, R. A., MACINTYRE, C. C., CAWOOD, E. H., PRESCOTT, R. J. & RUCKLEY, C. V. 1992. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *American journal of epidemiology*, 135, 331-340.

- GIMENO, S. G. A., HIRAI, A. T., HARIMA, H. A., KIKUCHI, M. Y., SIMONY, R. F., DE BARROS JR, N., CARDOSO, M. A., FERREIRA, S. R. G. & GROUP, J.-B. D. S. 2008. Fat and fiber consumption are associated with peripheral arterial disease in a cross-sectional study of a Japanese-Brazilian population. *Circulation Journal*, 72, 44-50.
- HEALTH, W. H. O. R. 2010. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, World Health Organization.
- HIATT, W. R., COX, L., GREENWALT, M., GRIFFIN, A. & SCHECHTER, C. 2005. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vascular Medicine*, 10, 207-213.
- HIGGINS, P. & HIGGINS, A. 2003. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *Journal of epidemiology*, 13, 1-14.
- HIRSCH, A. T. & DUVAL, S. 2013. The global pandemic of peripheral artery disease. *The Lancet*, 382, 1312-1314.
- HODGES, L. D., SANDERCOCK, G., DAS, S. & BRODIE, D. A. 2008. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clinical physiology and functional imaging*, 28, 32-37.
- HOWLEY, E. T. 2001. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33, S364-S369.
- HU, F. B. 2008. Measurements of adiposity and body composition. *Obesity epidemiology*, 416, 53-83.
- HUGHSON, W., MANN, J. & GARROD, A. 1978. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J*, 1, 1379-1381.
- INGOLFSSON, I. Ö., SIGURDSSON, G., SIGVALDASON, H., THORGEIRSSON, G. & SIGFUSSON, N. 1994. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *Journal of clinical epidemiology*, 47, 1237-1243.
- JANSSEN, I. 2012. Health care costs of physical inactivity in Canadian adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37, 803-806.
- KANNEL, W. & MCGEE, D. 1985. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 33, 13-18.
- KASPER, D., BRAUNWALD, E., FAUCI, S., HAUSER, S. & LONGO, D. 2005. Jameson LJ. *Harisonov priručnik medicine. Romanov, Banja Luka*, 655-657.
- KNIGHT, J. A. 2012. Physical inactivity: associated diseases and disorders. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 42, 320-337.
- KOELEMAY, M., DEN HARTOG, D., PRINS, M., KROMHOUT, J., LEGEMATE, D. & JACOBS, M. 1996. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *British Journal of Surgery*, 83, 404-409.
- KOELEMAY, M., LEGEMATE, D., VAN GURP, J., DE VOS, H., BALM, R. & JACOBS, M. 2001a. Interobserver variation of colour duplex scanning of the popliteal, tibial and pedal arteries. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 21, 160-164.
- KOELEMAY, M. J., LIJMER, J. G., STOKER, J., LEGEMATE, D. A. & BOSSUYT, P. M. 2001b. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *Jama*, 285, 1338-1345.
- KONTTINEN, J., LINDHOLM, H., SINISALO, J., KUOSMA, E., HALONEN, J., HOPUSU, L. & UITTI, J. 2013. Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors—a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease. *BMC cardiovascular disorders*, 13, 83.
- KORDA, R. J., JOSHY, G., PAIGE, E., BUTLER, J. R., JORM, L. R., LIU, B., BAUMAN, A. E. & BANKS, E. 2015. The relationship between body mass index and hospitalisation rates, days in hospital and costs: findings from a large prospective linked data study. *PLoS One*, 10, e0118599.
- KOSTIĆ, J., RUSOVIĆ, S., TRIFUNOVIĆ, Z., MIHAJLOVIĆ, M., MARINKOVIĆ, V., ŠĆEPANOVIĆ, M., DOBRIĆ, M. & OBRADOVIĆ, S. 2017. Ultrasound accelerated thrombolysis for therapy of arterial and venous thrombosis: Initial experience in the military Medical Academy in Belgrade. *Vojnosanitetski preglad*, 74, 974-981.

- KRÖGER, K., STANG, A., KONDRATIEVA, J., MOEBUS, S., BECK, E., SCHMERMUND, A., MÖHLENKAMP, S., DRAGANO, N., SIEGRIST, J. & JÖCKEL, K.-H. 2006. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. *European journal of epidemiology*, 21, 279.
- LAHTI, J., LAHELMA, E. & RAHKONEN, O. 2012. Changes in leisure-time physical activity and subsequent sickness absence: a prospective cohort study among middle-aged employees. *Preventive medicine*, 55, 618-622.
- LEE, I.-M., SHIROMA, E. J., LOBELO, F., PUSKA, P., BLAIR, S. N., KATZMARZYK, P. T. & GROUP, L. P. A. S. W. 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*, 380, 219-229.
- LEHERT, P., COMTE, S., GAMMAND, S. & BROWN, T. 1994. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. LWV.
- LEHNERT, T., SONNTAG, D., KONNOPKA, A., RIEDEL-HELLER, S. & KÖNIG, H.-H. 2013. Economic costs of overweight and obesity. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 27, 105-115.
- LEND, G. & FOWKES, F. 1992. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *Journal of clinical epidemiology*, 45, 1101-1109.
- LIAO, Y.-F., FENG, Y., CHEN, L.-L., ZENG, T.-S., YU, F. & HU, L.-J. 2014. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28, 214-218.
- LIJMER, J. G., HUNINK, M. G., VAN DEN DUNGEN, J. J., LOONSTRA, J. & SMIT, A. J. 1996. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound in medicine & biology*, 22, 391-398.
- LOOS, R. J. & BOUCHARD, C. 2003. Obesity—is it a genetic disorder? *Journal of internal medicine*, 254, 401-425.
- LU, L., MACKAY, D. F. & PELL, J. P. 2013. Association between level of exposure to secondhand smoke and peripheral arterial disease: Cross-sectional study of 5686 never smokers. *Atherosclerosis*, 229, 273-276.
- MALIK, V. S., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2013. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 9, 13-27.
- MATHIESEN, E. B., JOAKIMSEN, O. & BØNAA, K. H. 2001. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovascular diseases*, 12, 44-51.
- MCCORMICK, B. & STONE, I. 2007. Economic costs of obesity and the case for government intervention. *Obesity reviews*, 8, 161-164.
- MCDERMOTT, M. M., GREENLAND, P., LIU, K., GURALNIK, J. M., CRIQUI, M. H., DOLAN, N. C., CHAN, C., CELIC, L., PEARCE, W. H. & SCHNEIDER, J. R. 2001. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *Jama*, 286, 1599-1606.
- MEIJER, W. T., HOES, A. W., RUTGERS, D., BOTS, M. L., HOFMAN, A. & GROBBEE, D. E. 1998. Peripheral arterial disease in the elderly. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18, 185-192.
- MET, R., BIPAT, S., LEGEMATE, D. A., REEKERS, J. A. & KOELEMAY, M. J. 2009. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 301, 415-424.
- MOCKFORD, K., GOHIL, R., MAZARI, F., KHAN, J., VANICEK, N., COUGHLIN, P. & CHETTER, I. 2014. Effect of supervised exercise on physical function and balance in patients with intermittent claudication. *British journal of surgery*, 101, 356-362.
- MOKDAD, A. H., MARKS, J. S., STROUP, D. F. & GERBERDING, J. L. 2004. Actual causes of death in the United States, 2000. *Jama*, 291, 1238-1245.
- MOMSEN, A., JENSEN, M. B., NORAGER, C., MADSEN, M. R., VESTERSGAARD-ANDERSEN, T. & LINDHOLT, J. S. 2009. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 38, 463-474.

- MÜLLER-RIEMENSCHNEIDER, F., REINHOLD, T., BERGHÖFER, A. & WILLICH, S. N. 2008. Health-economic burden of obesity in Europe. *European journal of epidemiology*, 23, 499.
- NICOLAÏ, S., GERARDU, V., KRUIDENIER, L. M., PRINS, M. & TEIJINK, J. 2010. From the Cochrane library: Ginkgo biloba for intermittent claudication. *A. Vasa*, 39, 153-158.
- NIKOLIĆ, D., ZOLTAN, H., POPOVIĆ, V., PASTERNAK, J., KAČANSKI, M. & BASTA, M. 2009. Digitalna fotopletizmografija u dijagnostici venske tromboze donjih ekstremiteta. *Medicina danas*, 8, 157-166.
- NORGREN, L., HIATT, W. R., DORMANDY, J. A., NEHLER, M. R., HARRIS, K. A., FOWKES, F. G. R. & GROUP, T. I. W. 2007. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 33, S1-S75.
- O'DONNELL, M. E., BADGER, S. A., SHARIF, M. A., YOUNG, I. S., LEE, B. & SOONG, C. V. 2009. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 49, 1226-1234.
- ORGANIZATION, W. H. 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, World Health Organization.
- ORGANIZATION, W. H. 2011. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact Sheet No. 317. September 2011. *World Health Organization Web site*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Accessed November.
- OWEN, N., HEALY, G. N., MATTHEWS, C. E. & DUNSTAN, D. W. 2010. Too much sitting: the population-health science of sedentary behavior. *Exercise and sport sciences reviews*, 38, 105.
- PAAR, M. H., LUŠIĆ, M., SJEKAVICA, I. & PADOVAN, R. Š. 2010. Uloga slikovnih metoda u detekciji komplikacija arterijske hipertenzije.
- PANDE, R. L., HIATT, W. R., ZHANG, P., HITTEL, N. & CREAGER, M. A. 2010. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vascular medicine*, 15, 181-188.
- POKROVSKY, A. 2004. Clinical angiology. *Medicine*, 33.
- POON, E., YUCEL, E., PAGAN-MARIN, H. & KAYNE, H. 1997. Iliac artery stenosis measurements: comparison of two-dimensional time-of-flight and three-dimensional dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR. American journal of roentgenology*, 169, 1139-1144.
- POPKIN, B. M., KIM, S., RUSEV, E. R., DU, S. & ZIZZA, C. 2006. Measuring the full economic costs of diet, physical activity and obesity-related chronic diseases. *Obesity reviews*, 7, 271-293.
- PRIEST, J. R., NEAD, K. T., WEHNER, M. R., COOKE, J. P. & LEEPER, N. J. 2014. Self-reported history of childhood smoking is associated with an increased risk for peripheral arterial disease independent of lifetime smoking burden. *PloS one*, 9, e88972.
- RIDKER, P. M., STAMPFER, M. J. & RIFAI, N. 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*, 285, 2481-2485.
- ROBROEK, S. J., REEUWIJK, K. G., HILLIER, F. C., BAMBRA, C. L., VAN RIJN, R. M. & BURDORF, A. 2013. The contribution of overweight, obesity, and lack of physical activity to exit from paid employment: a meta-analysis. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 233-240.
- ROBROEK, S. J., VAN DEN BERG, T. I., PLAT, J. F. & BURDORF, A. 2010. The role of obesity and lifestyle behaviours in a productive workforce. *Occupational and environmental medicine*, oem. 2010.055962.
- SCHIATTARELLA, G. G., PERRINO, C., MAGLIULO, F., CARBONE, A., BRUNO, A. G., DE PAULIS, M., SORROPAGO, A., CORRADO, R. V., BOTTINO, R. & MENAFRA, G. 2014. Physical activity in the prevention of peripheral artery disease in the elderly. *Frontiers in physiology*, 5.
- SCHRÖDER, F., DIEHM, N., KAREEM, S., AMES, M., PIRA, A., ZWETTLER, U., LAWALL, H. & DIEHM, C. 2006. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*, 44, 531-536.
- SHADMAN, R., CRIQUI, M. H., BUNDENS, W. P., FRONEK, A., DENENBERG, J. O., GAMST, A. C. & MCDERMOTT, M. M. 2004. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and

- association with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 44, 618-623.
- SHIROMA, E. J. & LEE, I.-M. 2010. Physical activity and cardiovascular health. *Circulation*, 122, 743-752.
- SPENGLER, F., CLEMENT, D., BOCCALON, H. & LIARD, F. 2002. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *International angiology*, 21, 20.
- SPIEGELMAN, B. M. & FLIER, J. S. 2001. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104, 531-543.
- STEIN, C. J. & COLDITZ, G. A. 2004. The epidemic of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 2522-2525.
- STEIN, R., HRILJAC, I., HALPERIN, J. L., GUSTAVSON, S. M., TEODORESCU, V. & OLIN, J. W. 2006. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*, 11, 29-33.
- STOFFERS, H. E., KESTER, A. D., KAISER, V., RINKENS, P. E., KITSLAAR, P. J. & KNOTTNERUS, J. A. 1996a. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *Journal of clinical epidemiology*, 49, 1401-1405.
- STOFFERS, H. E., RINKENS, P. E., KESTER, A. D., KAISER, V. & KNOTTNERUS, J. A. 1996b. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology*, 25, 282-290.
- STURM, R. 2017. The effects of obesity, smoking, and drinking on medical problems and costs. *Health affairs*.
- ŠOŠE, H. & RAĐO, I. 1998. *Mjerenje u kineziologiji*, Fakultet za fizičku kulturu.
- TARDON, A., LEE, W. J., DELGADO-RODRIGUEZ, M., DOSEMEDI, M., ALBANES, D., HOOVER, R. & BLAIR, A. 2005. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 16, 389-397.
- TREAT-JACOBSON, D., BRONAS, U. G. & LEON, A. S. 2009. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vascular Medicine*, 14, 203-213.
- VAN DEN HEUVEL, S., BOSHUIZEN, H., HILDEBRANDT, V., BLATTER, B., ARIËNS, G. & BONGERS, P. 2005. Effect of sporting activity on absenteeism in a working population. *British journal of sports medicine*, 39, e15-e15.
- VISSER, K. & MYRIAM HUNINK, M. 2000. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology*, 216, 67-77.
- VRHOVAC, B., JAKŠIĆ, B., REINER, Ž. & VUCELIĆ, B. 2008. Interna medicina. *Medicus*, 17, 157-157.
- VRKIĆ KIRHMAJER, M. & BANFIĆ, L. 2012. Periferna arterijska bolest donjih ekstremiteta—osvrt na smjernice Europskog kardiološkog društva. *Cardiologia Croatica*, 7, 249-254.
- WANG, Y. C., MCPHERSON, K., MARSH, T., GORTMAKER, S. L. & BROWN, M. 2011. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *The Lancet*, 378, 815-825.
- WATSON, L., ELLIS, B. & LENG, G. C. 2008. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 4.
- WINTER-WARNARS, H., VAN DER GRAAF, Y. & MALI, W. 1996. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *Journal of ultrasound in medicine*, 15, 421-428.
- WITHROW, D. & ALTER, D. 2011. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity reviews*, 12, 131-141.

Прилог 0.

Електронска верзија докторске дисертације:

Електронска верзија докторске дисертације предаје се у облику фајла чији је садржај идентичан штампаној дисертацији у PDF формату која је била на увиду јавности.

У фајл су обавезно укључене и скениране попуњене и потписане изјаве дате као Прилог 1, 2 и 3.

Назив фајла је имеПрезиме докторанда исписано енглеским алфабетом.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани/а

Abel BALTIC

(име и презиме кандидата)

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

FIZIČKO VEŽBAŃE U TERAPIJI GOJAZNOSTI KOD OSOBA
obolelih od PERIFERNE VASKULARNE BOLESTI

- резултат сповственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација ни у целини, ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис кандидата

У Новом Саду,
дана 15.12.2017.

Baltic Abel

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада
и дозвола за објављивање личних података

Име и презиме аутора Abel BALTIC

Студијски програм FIZIČKO VASPITANJE I SPORT

Наслов рада FIZIČKO VEŽBAŃE U TERAPIJI GOJAZNOSTI kod OSOBA
obolelih od PERIFERNE VASKULARNE BOLESTI

Ментор PROF. DR PATRIK DEID i PROF. DR JANKO PASTERNAK

Потписани/а

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за постављање на увид јавности на порталу Дигитална библиотека докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада. Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама Дигиталне библиотеке дисертација Универзитета у Новом Саду, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Новом Саду, као и у Националном репозиторијуму докторских дисертација одбрањених у Србији (НарДуС).

Потпис кандидата

У Новом Саду,
дана 15.12.2017.

BALTIC Abel

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Библиотеку Факултета или Центра _____ и Централну библиотеку Универзитета у Новом Саду да у Дигиталну библиотеку докторских дисертација Универзитета у Новом Саду унесу моју докторску дисертацију под насловом:

FIZIČKO UZROČIJE UZROČIJI GOJAZNOSTI kod osoba obolelih od REIZERKE VAŠCULARNE bolesti

_____, која ће потом бити преснимљена у Национални репозиторијум докторских дисертација одбрањених у Србији (НарДуС).

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталну библиотеку дисертација Универзитета у Новом Саду и у НарДуС могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа.)

Потпис кандидата

Baltić Abel

У Новом Саду,
дана 15.12.2017.