

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Božena Bradarić

**UTJECAJ DAPAGLIFLOZINA NA MIKROCIRKULACIJU STOPALA KOD
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2, S PERIFERNOM ARTERIJSKOM
BOLESTI I BEZ PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI**

Doktorska disertacija

Split, 2024.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Božena Bradarić

**UTJECAJ DAPAGLIFLOZINA NA MIKROCIRKULACIJU STOPALA KOD
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2, S PERIFERNOM ARTERIJSKOM
BOLESTI I BEZ PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI**

Doktorska disertacija

Split, 2024.

Doktorska disertacija je izrađena u Poliklinici za dijabetes i endokrinologiju, Sveučilišne klinike za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, Kliničke bolnice Merkur, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor: doc. dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med., subspecijalist endokrinologije i dijabetologije

Zahvala

Zahvaljujem svima koji su mi pomogli, podržavali me i hrabрили tijekom izrade ove doktorske disertacije!

POPIS OZNAKA I KRATICA

ADA	Američko dijabetološko društvo (ADA, od engl. American Diabetes Association)
AGE	napredni završni proizvodi glikacije (od engl. Advanced glycation end-products)
AP	tlak na gležnju (od engl. ankle pressure)
ABI	Pedobrahijalni indeks ili indeks gležanj-nadlaktica (od engl. Ankle - brachial index)
ACE	Angiotenzin-konvertirajući enzim
ARB	Antagonisti angiotenzin 2 receptora (od engl. Angiotensin receptor blockers)
ASCVD	Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (od engl. Atherosclerotic cardiovascular disease)
CLI	Kritična ishemija ekstremiteta (od engl. Critical Limb Ischemia)
CLTI	Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (od engl. Chronic Limb Threatening Ischemia)
DFU	Ulkus povezan sa šećernom bolesti (od engl. Diabetic Foot Ulcer)
DN	dijabetička nefropatija
DPN	Dijabetička periferna polineuropatija (od engl. Distal symmetric polyneuropathy)
DPP-4	dipeptidil peptidaza-4
DR	dijabetička retinopatija
DSPN	Distalna simetrična polineuropatija
DUS	ultrazvučni dopler (od engl. Duplex ultrasound)
EASD	Europsko udruženje za proučavanje dijabetesa (EASD, od engl. European Association for the Study of Diabetes)
EKG	elektrokardiogram
ESC	Europsko kardiološkog društvo (od engl. European Society of Cardiology)
GIP	insulintropni polipeptid ovisan o glukozu (od engl. glucose-dependent insulinotropic peptide ili gastric inhibitory polypeptide)
GLP-1	Peptid 1 sličan glukagonu (od engl. glucagon-like peptide 1)
GLP-1R	receptor za peptid 1 sličan glukagonu
GUP	glukoza u plazmi
HbA1c	glikirani hemoglobin (od eng. glycated haemoglobin)
HF	srčano popuštanje (od engl. Heart Failure)
ITM	indeks tjelesne mase
IWGDF	Međunarodna radna skupina za dijabetičko stopalo (od engl. The International Working Group on the Diabetic Foot)

IDSA	Američko društvo za infektivne bolesi (od engl, Infectious Diseases Society of America)
KBB	kronična bubrežna bolest
OGTT	oralni test opterećenja glukozom (od eng. oral glucose tolerance test)
PAB	periferna arterijska bolest
SGLT2	natrij-glukoza kotransporter 2 (od engl. <i>sodium-glucose co-transporter-2</i>)
MACE	veliki kardiovaskularni događaji (od engl. Major adverse Cardiovascular Events)
MODY	adultni oblik šećerne bolesi mladih osoba (od engl. maturity onset diabetes of the young, MODY)
ROS	reaktivni metaboliti kisika (ROS, od engl. Reactive Oxygen Species)
SAD	bolest malih arterija ili SAD (od engl. Small artery disease)
ŠB	šećerna bolest
ŠBT2	šećerna bolest tipa 2
TBI	indeks palac-nadlaktica (od engl. Toe-brachial indeks)
TcPO2	transkutana tkivna oksimetrija
TP	tlak na nožnom palcu (od engl toe pressure)
UACR	omjer albumina i kreatinina u jednokratnom urinu (od engl, urine albumin-creatinine ratio)

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. ŠEĆERNA BOLEST	1
1.1.1. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI	1
1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.....	3
1.2. KRONIČNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI	4
1.2.1. MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI	5
1.2.1.1. DIJABETIČKA BOLEST BUBREGA	5
1.2.1.2. DIJABETIČKA RETINOPATIJA	6
1.2.1.3. DIJABETIČKA NEUROPATIJA	7
1.2.1.4. DIJABETIČKO STOPALO	10
1.3 ŠEĆERNA BOLEST I PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST.....	15
1.3.1 DIJAGNOZA PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI.....	17
1.4 MIKROVASKULARNE PROMJENE KOŽE STOPALA	20
1.5 TRANSKUTANA TKIVNA OKSIMETRIJA STOPALA	22
1.6 RIZIK OD AMPUTACIJE KOD PACIJENATA S DIJABETIČKIM STOPALOM I PERIFERNOM ARTERIJSKOM BOLESTI	26
1.7 INHIBITORI NATRIJ-GLUKOZA KOTRANSPORTERA 2.....	29
1.7.1 UTJECAJ SGLT2 INHIBITORA NA KRONIČNU BUBREŽNU BOLEST	31
1.7.2 UTJECAJ SGLT2 INHIBITORA NA KARDIOVASKULARNE ISHODE I SMRTNOST	32
1.7.3 SMJERNICE ZA TERAPIJU SGLT2 INHIBITORIMA	34
1.7.4 NEŽELJENI UČINCI SGLT2 INHIBITORA	35
1.7.5 POVEZANOST SGLT2 INHIBITORA S AMPUTACIJAMA	36
1. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	38
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
3. MATERIJALI I METODE	42
4.1. ISPITANICI I DIZAJN STUDIJE	43
4.2. POSTUPCI.....	46
4.2.1. DIJAGNOZA PERIFERNE ARTERIJSKE BOLESTI.....	46
4.2.2. PEDO-BRAHIJALNI INDEKS ILI INDEKS GLEŽANJ - NADLAKTICA	46
4.2.3. PROCJENA MIKROCIRKULACIJE – MJERENJE TRANSKUTANE TKIVNE OKSIMETRIJE ...	46
4.2.4. MJERENJE SATURACIJE HEMOGLOBINA U KRVI PULSNIM OKSIMETROM	47
4.2.5. FOTOGRAFIJA OČNE POZADINE	47
4.2.6. LABORATORIJSKE PRETRAGE	48
4.2.7. ANAMNESTIČKI PODACI, FIZIKALNI NALAZ, ANTROPOMETRIJSKI PARAMETRI.....	53
4.3. PRIKUPLJANJE PODATAKA.....	53

4.4.	STATISTIČKA ANALIZA.....	54
5.	REZULTATI.....	54
5.1.	USPOREDBE GRUPA NA POČETKU ISTRAŽIVANJA.....	55
5.2.	USPOREDBA VRIJEDNOSTI TRANSKUTANOG TLAKA KISIKA STOPALA MEĐU GRUPAMA.....	60
5.2.1.	SREDNJI TRANSKUTANI TLAK KISIKA STOPALA NA POČETKU.....	60
5.2.2.	SREDNJI TRANSKUTANI TLAK KISIKA STOPALA NA KONTROLI.....	61
5.2.3.	SMANJENJE TRANSKUTANOG TLAKA KISIKA STOPALA NA KONTROLI.....	61
5.2.4.	DISTRIBUCIJA PACIJENATA S TRANSKUTANIM TLAKOM KISIKA STOPALA, NA KONTROLI, JEDNAKIM ILI VEĆIM OD 40 MM HG I MANJIM OD 40 MM HG	62
5.2.5.	TRANSKUTANI TLAK KISIKA STOPALA NA KONTROLI, KOD PACIJENATA S KONTROLNIM TRANSKUTANIM TLAKOM KISIKA STOPALA MANJIM OD 40 MM HG	63
5.2.6.	SMANJENJE TRANSKUTANOG TLAKA KISIKA STOPALA, KOD PACIJENATA SA KONTROLNIM TRANSKUTANIM TLAKOM KISIKA MANJIM OD 40 MM HG.	64
5.2.7.	PROMJENE TRANSKUTANOG TLAKA KISIKA STOPALA TIJEKOM PRAĆENJA, KOD PACIJENATA SA KONTROLNIM TRANSKUTANIM TLAKOM KISIKA \geq 40 MM HG	65
5.2.8.	USPOREDBA PACIJENATA UNUTAR GRUPA, PREMA SMIJERU PROMJENE NALAZA TRANSKUTANOG TLAKA KISIKA STOPALA	66
5.3.	RAZLIKE U LABORATORIJSKIM PARAMETRIMA IZMEĐU PACIJENATA KOD KOJIH JE DOŠLO DO POBOLJŠANJA, U UPOREDBI S PACIJENTIMA KOD KOJIH JE DOŠLO DO POGORŠANJA NALAZA TRANSKUTANOG TLAKA KISIKA STOPALA.	66
5.4.	PROMJENE U VRIJEDNOSTI PEDO-BRAHIJALNOG INDEKSA ILI INDEKSA GLEŽANJ NADLAKTICA	68
6.	RASPRAVA	69
7.	ZAKLJUČCI.....	81
8.	LITERATURA	83
9.	SAŽETAK	104
10.	SUMMARY	106
11.	ŽIVOTOPIS	108

1. UVOD

1.1. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest (diabetes mellitus) predstavlja skupinu poremećaja metabolizma ugljikohidrata, koji su karakterizirani nemogućnošću korištenja glukoze kao izvora energije i/ili prekomjernim stvaranjem glukoze putem glukoneogeneze i glikogenolize sa posljedičnom hiperglikemijom (1). Prevalencija šećerne bolesti je u kontinuiranom porastu na globalnoj razini te je prema izvješću Međunarodne federacije za dijabetes (IDF, od eng. International Diabetes Federation) broj oboljelih od šećerne bolesti u svijetu 2021. godine iznosio oko 537 milijuna oboljelih, a projekcije za 2030. godinu i 2045. godinu iznose 643 milijuna, odnosno 784 milijuna oboljelih, što je porast od 46%. Preko 90% oboljelih od šećerne bolesti u svijetu boluje od šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2). (43) U Republici Hrvatskoj je, prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH), 2023. godine bilo registrirano 395 058 osoba s dijagnozom šećerne bolesti, što je oko 10 % od ukupne populacije. Tako veliki broj oboljelih od šećerne bolesti te neprekidan rast novooboljelih, predstavlja ogromno opterećenje za javnozdravstvene sustave diljem svijeta.

1.1.1. Klasifikacija i dijagnoza šećerne bolesti

Šećernu bolest prema uzrocima dijelimo na: šećernu bolest tipa 1, šećernu bolesti tipa 2, druge specifične tipove šećerne bolesti i gestacijsku šećernu bolest. Šećernu bolest tipa 1 karakterizira destrukcija beta stanica Langerhansovih otočića gušterače, najčešće autoimune etiologije ili značajno rjeđe idiopatske, sa posljedičnim smanjenjem a kasnije i potpunim gubitkom sposobnosti lučenja inzulina. Šećerna bolest tipa 2 predstavlja čitav spektar metaboličkih poremećaja, karakteriziranih različitim stupnjevima inzulinske rezistencije u kombinaciji sa različitim stupnjevima poremećaja adekvatnog lučenja inzulina od strane beta stanica Langerhansovih otočića gušterače. Specifični tipovi šećerne bolesti nastaju zbog drugih uzroka, kao što su monogeniski defekti funkcije beta stanice ili genski defekti djelovanja inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, endokrinopatija, djelovanja lijekova i virusnih infekcija. Gestacijska šećerna bolest je šećerna bolest dijagnosticirana u drugom ili trećem trimestru trudnoće, pod uvjetom da nije bilo znakova manifestne šećerne bolesti prije trudnoće i da se ne radi o drugim tipovima šećerne bolesti, koji su dijagnosticirani tijekom trudnoće, kao što je npr. šećerna bolest tipa 1. (3) Tablica 1.

Tablica 1. Klasifikacija šećerne bolesti prema etiologiji

I.	Šećerna bolest tip 1	A.	Autoimuna
		B.	Idiopatska
II.	Šećerna bolest tip 2		
III.	Drugi specifični tipovi šećerne bolesti	A.	Genski defekti funkcije beta stanice
		B.	Genski defekti djelovanja inzulina
		C.	Bolesti egzokrinog dijela gušterače
		D.	Endokrinopatije
		E.	Inducirana lijekovima ili kemijskim agensima
		F.	Uzrokovana infekcijama
		G.	Druge rijetke forme imunološki posredovane šećerne bolesti
		H.	Ostali genetski sindromi ponekad povezani sa šećernom bolesti
IV.	Gestacijska šećerna bolest		

Preuzeto iz: American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1 January 2014; 37 (Supplement_1): S81–S90.

Dijagnoza šećerne bolesti, uz iznimku gestacijske šećerne bolesti, postavlja se na temelju jednog od sljedeća četiri kriterija: vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) koja je jednaka ili veća od 6.5 %, koncentracije glukoze u plazmi natašte koja je jednaka ili veća od 7.0 mmol/l, koncentracije glukoze u plazmi u 120. minuti oralnog testa opterećenja sa 75 grama glukoze (OGTT), koja je jednaka ili veća od 11.1 mmol/l ili na temelju nasumične vrijednosti glukoze u plazmi koja je jednaka ili veća od 11.1 mmol/l, ako su uz nju prisutni tipični simptomi hiperglikemije (poliurija, polidipsija, nenamjerno mršavljenje). Kod nejasnih situacija savjetuje se koristiti barem dva od navedenih kriterija ili istodobno ili s vremenskim razmakom. Tablica 2 (4)

Tablica 2 Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti

HbA1c \geq 6.5%
ili
Glukoza u plazmi natašte \geq 7.0 mmol/L
ili
Glukoza u plazmi u 120. min OGTT-a \geq 11.1 mmol/L
ili
Glukoza u plazmi nasumična \geq 11.1 mmol/L

Preuzeto iz American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1): S20–S42.)

1.1.2. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2

Šećerna bolesti tipa 2 (ŠBT2), koja se ranije zvala inzulin neovisna šećerna bolest složeni je metabolički poremećaj, karakteriziran različitim stupnjem inzulinske rezistencije uz relativni manjak inzulina, posljedično disfunkciji i propadanju beta stanica. (5, 6, 7)

Temeljni patofiziološki poremećaj u ŠBT2 je inzulinska rezistencija tj. oslabljen odgovor stanica na djelovanje inzulina, koji nastaje, bilo zbog smanjene aktivnosti inzulinskih receptora ili češće zbog poremećaja postreceptorskih signalnih puteva. Zbog oslabljenog djelovanja inzulina na ciljne stanice, slabi inhibicija glukoneogeneze u jetri, inhibicija lipolize u masnom tkivu te je poremećeno preuzimanje glukoze u mišićima. Kao odgovor na inzulinsku rezistenciju, a s ciljem održavanja normalne razine glukoze u krvi, dolazi do kompenzatornog prekomjernog lučenja inzulina iz beta stanica gušterače, koje dovodi do kronične hiperinzulinemije. Kronična hiperinzulinemija dovodi do smanjenja ekspresije inzulinskih receptora na stanicama, pojačavajući dodatno inzulinsku rezistenciju. Pretilost, a poglavito visceralna pretilost je karakteristika većine oboljelih od ŠBT2 i ona pozitivno korelira sa stupnjem inzulinske rezistencije. Masno tkivo izlučuje adipokine, kao što su leptin, rezistin, serpin te citokine, poput faktora tumorske nekroze alfa (TNF alfa) i interleukina 6. Oni ometaju djelovanje inzulina, najvjerojatnije djelujući na postreceptorske intracelularne signalne puteve, čime dodatno povećavaju inzulinsku rezistenciju. Osim s inzulinskom rezistencijom, pojačana metabolička aktivnost masnog tkiva, povezuje se s dislipidemijom, povišenim krvnim tlakom, hiperkoagulabilnošću i povećanim kardiovaskularnim rizikom. Suvišak slobodnih masnih kiselina, koje stvara visceralno masno tkivo, svojom oksidacijom u mišićima i drugim tkivima, inhibira glikolizu i dodatno smanjuje inzulinom posredovan ulazak glukoze u stanicu. Slobodne masne kiseline i citokini, uz to što djeluju proinflamatorno, regrutiraju i aktiviraju makrofage u masnom tkivu, koji onda luče TNF alfa, interleukin 6, dušikov oksid i druge citokine, koji dodatno smanjuju inzulinsku osjetljivost adipocita i još više povećavaju oslobađanje proinflamatornih slobodnih masnih kiselina i peptida, stvarajući na taj način začarani krug koji promovira i održava stanje kronične sistemske upale i inzulinske rezistencije. (5, 6, 7)

Hiperglikemija će nastati tek kada beta stanice gušterače više ne mogu kompenzirati povećane potrebe za inzulinom. Osobe sa ŠBT2 imaju smanjen broj/volumen beta stanica u odnosu na zdrave osobe s istim ITM-om. Ektopično odlaganje masti u Langerhansovim otočićima zajedno s lokalnom upalnom reakcijom potpomognutom djelovanjem adipokina i citokina, ubrzati će propadanje beta stanica, kod genetski predisponiranih osoba. ŠBT2 ima snažnu genetsku povezanost karakteriziranu poligenskim načinom nasljeđivanja s različitim stupnjem penetrantnosti. Izraziti porast incidencije ŠBT2 u svijetu, a posebno kod mladih i djece, koji korelira s incidencijom pretilosti posljedično sedentarnom načinu života i prekomjernom kalorijskom unosu, govori u prilog snažnom utjecaju okolišnih čimbenika na razvoju bolesti. (5, 6, 7)

1.2. KRONIČNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Kronične komplikacije šećerne bolesti dijelimo na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti.

U **mikrovaskularne komplikacije** šećerne bolesti ubrajamo: dijabetičku bolest bubrega, dijabetičku retinopatiju i dijabetičku neuropatiju.

U **makrovaskularne komplikacije** šećerne bolesti ubrajamo aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ASCVD) koja je definirana kao koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna arterijska bolest, koje su uzrokovane aterosklerozom. Osobe sa šećernom bolesti imaju 2 do 4 puta veći rizik oboljevanja od ASCVD u odnosu na osobe koje nemaju šećernu bolest. Makrovaskularne komplikacije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod osoba oboljelih od ŠB. Povišen krvni tlak i dislipidemija, koji su snažni rizični čimbenici za ASCVD, vrlo često koegzistiraju zajedno s ŠB, ali ŠB predstavlja neovisni rizični faktor za ASCVD. Srčano popuštanje je još jedan važan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod osoba sa ŠB. Incidencija hospitalizacija zbog srčanog popuštanja je dvostruko veća kod osoba sa ŠB u odnosu na one koji ne boluju od ŠB. Osobe sa ŠB mogu se prezentirati sa svim oblicima srčanog popuštanja, uključujući srčano popuštanje s očuvanom, umjereno reduciranom i reduciranom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. (8)

O perifernoj arterijskoj bolesti kao makrovaskularnoj komplikaciji šećerne bolesti će detaljnije biti govora u nastavku teksta.

1.2.1. Mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti

1.2.1.1. Dijabetička bolest bubrega

Dijabetička bolest bubrega ili dijabetička nefropatija (DN) se definira prisutnošću albuminurije i/ili reducirane glomerularne filtracije, a u odsutnosti znakova ili simptoma druge primarne bolesti bubrega. Oko 30 do 40% oboljelih od ŠB razvit će DN. Broj oboljelih od DN se povećao za 74%, od 1990. do 2017. god, na globalnoj razini. Osobe sa dijabetičkom bolesti bubrega su pod povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, razvoja terminalne bolesti bubrega i smrti. Šećerna bolest je, i dalje, vodeći uzrok završnog stadija bolesti bubrega, u odrasloj dobi. (2)

Patofiziologija DN kompleksna je i multifaktorijalna. U uvjetima kronične hiperglikemije tj dijabetičkog milieu-a, međudjelovanjem hemodinamskih, metaboličkih, inflamatornih i fibrotičkih čimbenika, na složene intracelularne signalne putove, dolazi do funkcijskih a potom i strukturnih promjena karakterističnih za DN, kao što su glomerularna hipertrofija i proširenje mezangija, tubulointersticijska fibroza i inflamacija te na kraju glomeruloskleroza i fibroza bubrega, kao završni stadij DN. (9, 10, 11)

Najvažniju ulogu u razvoju dijabetičke bolesti bubrega ima hiperglikemija. Izloženost stanica bubrega visokim koncentracijama glukoze, različitim mehanizmima, dovodi do porasta intraglomerularnog tlaka i glomerularne hiperfiltracije, sa posljedičnom albuminurijom i razvojem arterijske hipertenzije. Ukoliko se nastave nepovoljni metabolički uvjeti, postupno će doći do progresije albuminurije uz pogoršanje glomerularne filtracije te se kod dijela bolesnika može razviti terminalna bolest bubrega. Kod sve većeg broja bolesnika sa ŠBT2, redukcija glomerularne filtracije razvit će se, bez da joj prethodi albuminurija. (9, 10, 11)

Histološke promjene koje karakteriziraju dijabetičku bolest bubrega su: zadebljanje glomerularne bazalne membrane uz proširenje mezangija i nodularna glomeruloskleroza. Osim glomerularnih promjena, često se nalazi intersticijska fibroza i tubularna atrofija, arteriolarna hijalinoza i arterioloskleroza. (9, 10, 11)

Kod svih pacijenata sa ŠBT2 potrebno je redovito raditi probir na dijabetičku bolest bubrega, koja se sastoji od određivanja omjera albumina i kreatinina u jednokratnom urinu te određivanja glomerularne filtracije. Kod već dijagnosticirane dijabetičke bolesti bubrega, navedene kontrole je potrebno raditi češće, u ovisnosti o stupnju bubrežnog oštećenja. (9, 10, 11)

Liječenje dijabetičke bolesti bubrega temelji se na kontroli glikemije, arterijske hipertenzije i dislipidemije, uz usvajanje zdravih životnih navika (prestanak pušenja, redukcija tjelesne mase) čime se smanjuju kardiovaskularni čimbenici rizika i usporava progresija kroničnog bubrežnog oštećenja. Potrebna je striktna kontrola krvnog tlaka, s ciljnim vrijednostima manjim od 130/80 mmHg, uz terapiju RAAS inhibitorima (ARB ili ACE inhibitori, nesteroidni antagonisti mineralokortikoidnih

receptora). Terapija SGLT2 inhibitorima savjetuje se u prvoj liniji liječenja, kod svih bolesnika sa DN, koji imaju glomerularnu filtraciju jednaku ili veću od 20 ml/min/1.73m². Agonisti GLP-1 receptora također se savjetuju u kontroli glikemije kod bolesnika sa ŠBT2 i kroničnom bubrežnom bolesti, radi usporavanja progresije bubrežne bolesti i smanjenja kardiovaskularnog rizika. (9, 10, 11)

1.2.1.2. Dijabetička retinopatija

Dijabetička retinopatija (DR) je kronična mikrovaskularna dijabetička komplikacija na očnoj pozadini kod koje se razvijaju promjene na krvnim žilama mrežnice. Prevalencija dijabetičke retinopatije u svijetu, među oboljelima od ŠB, iznosi oko 22.27%. (12) DR je snažno povezana s duljinom trajanja i sa stupnjem regulacije ŠB. Dijabetička retinopatija najčešći je uzrok sljepoće među odraslom populacijom u razvijenim zemljama. Uz dužinu trajanja ŠB i kroničnu hiperglikemiju, faktori koji povećavaju rizik od razvoja dijabetičke retinopatije su: nefropatija, povišen krvni tlak, dislipidemija i trudnoća. (12, 13, 14)

Dijabetičku retinopatiju karakteriziraju postupne, progresivne promjene na retinalnoj mikrovaskulaturi, koje započinju usporavanjem retinalnog protoka, gubitkom retinalnih pericita i zadebljanjem bazalne membrane krvnih žila retine (asimptomatska faza). Potom zbog slabljenja stijenke retinalnih kapilara, nastaju mikroaneurizme te povećanje propusnosti krvnih žila uz razvoj ishemije retine (razvijena DR), a daljnim napredovanjem bolesti nastaje edem makule i fibrovaskularna proliferacija (uznapredovala DR). Internacionalna klasifikacija dijeli DR na 5 stupnjeva: odsutna DR, blaga, umjerena i teška neproliferativna retinopatija (NPDR) te proliferativna retinopatija (PDR). Makularni edem (DME) se također dijeli na 5 stupnjeva: odsutan DME, neki znakovi DME, blagi, umjereni i teški DME. (12, 13, 14)

Glavni uzroci poremećaja vidne oštine u osoba sa ŠB posljedica su povećanja propusnosti stijenke krvnih žila retine, osobito u području makule (dijabetički makularni edem, DME) i intraokularna angiogeneza (proliferativna retinopatija, PDR). (12, 13, 14)

Dobra kontrola ŠB s ciljem postizanja normoglikemije, ali također i dobra kontrola lipidnog statusa i krvnog tlaka, smanjuju rizik za razvoj ili usporavaju progresiju DR. Naglo poboljšanje regulacije glikemije te terapija nekima od agonista GLP-1 receptora, povezana je s pogoršanjem DR.

Probir na dijabetičku retinopatiju kod osobe sa ŠBT2, trebao bi se učiniti odmah nakon postavljanja dijagnoze ŠBT2, te ukoliko je nalaz uredan, ponavljati preglede svakih godinu dana. Ukoliko je dijagnosticirana retinopatija, a posebno ukoliko ima znakova progresije retinopatije, onda se pregledi trebaju obavljati češće, sukladno težini nalaza. (12, 13, 14)

U liječenju DR koristi se panretinalna laserska fotokoagulacijska terapija te intravirealne injekcije lijekova koji djeluju na faktor rasta vaskularnog endotela (anti VEGF). U slučaju perzistentnog makularnog edema, unatoč anti VEGF terapiji, može se koristiti makularna laserska fotokoagulacija ili intravitrealne injekcije kortikosteroida. Ovim terapijskim intervencijama se kod većine pacijenata može spriječiti značajno oštećenje vida. (12, 13, 14)

1.2.1.3. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i najčešća je kronična komplikacija šećerne bolesti. Predstavlja heterogenu skupinu poremećaja, koji zahvaćaju različite djelove živčanog sustava i prezentiraju se s različitim kliničkim slikama. Klasifikacija dijabetičke neuropatije je prikazana u tablici 3 (15)

Tablica 3

Klasifikacija dijabetičke neuropatije: Preuzeto iz: Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136–154

DIJABETIČKA NEUROPATIJA	
A. Difuzna neuropatija	
Distalna simetrična periferna neuropatija (DSPN)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Primarna neuropatija tankih vlakana • Primarna neuropatija debelih vlakana • Miješana neuropatija tankih i debelih vlakana (najčešća)
Autonomna neuropatija	
Kardiovaskularna	
	<ul style="list-style-type: none"> • Reducirana varijabilnost srčanog ritma • Tahikardija u mirovanju • Ortostatska hipotenzija • Iznenadna smrt (maligna aritmija)
Gastrointestinalna	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dijabetička gastropareza (gastropatija) • Dijabetička enteropatija (proljevi) • Hipomotilitet debelog crijeva (opstipacija)
Urogenitalna	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dijabetička cistopatija (neurogeni mjehur) • Eretilna disfunkcija

• Seksualna disfunkcija kod žena
Sudomotorna disfunkcija
• Distalna hipohidroza/anhidroza
• Gustatorno znojenje
Asimptomatske hipoglikemije
Abnormalna pupilarna funkcija
B. Mononeuropatija (mononeuritis multiplex) (atipične forme)
Izolirani kranijalni ili periferni živac (npr. n. oculomotorius, n. ulnaris, n. medianus)
Mononeuritis multiplex (može nalikovati polineuropatiji)
C. Radikulopatija ili poliradikulopatija
Radikulopleksus neuropatija (sinonim Lumbosakralna poliradikulopatija)
Torakalna radikulopatija
Nedijabetičke neuropatije česte kod pacijenata sa šećernom bolesti
Paraliza uslijed pritiska
Kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija
Radikulopleksus neuropatija
Akutna bolna neuropatija tankih vlakana (inducirana terapijom)

Distalna simetrična polineuropatija (DSPN) i autonomna neuropatija su načešće manifestacije dijabetičke neuropatije u kliničkoj praksi. DSPN označava prisutnost simptoma ili znakova oštećenja funkcije perifernih živaca kod osoba sa ŠB, nakon što su isključeni drugi uzroci. (15,16) DSPN čini 75% od svih dijabetičkih neuropatija. Prevalencija DSPN je oko 15% kod novodijagnosticirane ŠBT2 te oko 50% nakon 10 godina trajanja ŠBT2. (17,18,19,20) Istraživanja ukazuju na povezanost DSPN sa glikemijom, tjelesnom visinom, pušenjem, krvnim tlakom, tjelesnom masom i lipidnim profilom. (21, 22, 23, 24). Oko 10-30% pacijenata s intolerancijom glukoze ili predijabetesom može imati DSPN. (25)

Eksperimentalne studije upućuju na multifaktorijalnu patogenezu DSPN ali uzrok još uvijek nije razjašnjen. Prevladavaju hipoteze koje objašnjavaju da metabolička disfunkcija putem naprednih završnih proizvoda glikacije (AGE), slobodnih radikala i citokina, dovodi do oksidativnog i inflamatornog stresa, koji u kombinaciji s mikroangiopatijom koja zahvaća vasa nervorum, manjkom neurotrofnih faktora i genetskom predispozicijom dovodi do oštećenja perifernog živčanog sustava. (26, 27, 28, 29)

Probir na DSPN treba učiniti prilikom dijagnoze ŠBT2 te potom redovito jedan put godišnje. Procjena DSPN treba uključivati anamnestičke podatke o tegobama te kliničke testove koji služe procjeni održanosti zaštitnog osjeta stopala. (15, 16) Simptomi dijabetičke periferne polineuropatije, ovise o vrsti senzornih vlakana koja su oštećena. Najčešći rani simptomi su probadajuća ili sijejavajuća bol te parestezije, koje mogu biti karaktera žarenja, bockanja ili mravinjanja (posljedica oštećenja

tankih vlakana). Osjet utrnutosti i obamrlosti distalnih djelova ekstremiteta posljedica su oštećenja debelih vlakana. Intenzitet simptoma najveći je u mirovanju tj tijekom noći, a tegobe se na samom početku javljaju na najdistalnijim djelovima ekstremiteta uz kasnije, postupno ascendentno širenje. (30) Simptomi utrnutosti ili obamrlosti upućuju na gubitak zaštitnog osjeta stopala (od engl, Loss Of Protective Sensation, LOPS) te povećavaju rizik za razvoj ulkusa stopala. Do 50% pacijenata s perifernom dijabetičkom neuropatijom nema simptoma.

U kliničke testove probira funkcije tankih živčanih vlakana, ubrajamo test uboda iglom i testove procjene osjeta temperature. U testove procjene debelih, mijeliniziranih vlakana, koja služe održanosti zaštitnog osjeta stopala, ubrajamo upotrebu 10 gramskog (5.07 Semmes-Weinstein) monofilamenta i 128 Hz glazbene vilice. (16)

Ukoliko periferna dijabetička neuropatija ostane neprepoznata i ne poduzmu se preventivne mjere zaštite stopala, povećava se rizik razvoja ozljeda stopala, kao i ulkusa stopala povezanog sa ŠB i amputacija. Temeljna dijagnostička metoda za dijagnozu periferne dijabetičke polineuropatije je elektroneurografija, no budući da se njome analiziraju samo debela mijelinizirana vlakna (koja čine tek 25% živčanih vlakana perifernog živca), ista se može nadopuniti kvantitativnim senzornim testiranjem. (30) Na neurofiziološko testiranje i pregled neurologa, u sklopu probira na DSPN, treba se odlučiti, samo u slučaju atipične manifestacije bolesti ili ukoliko nismo sigurni u dijagnozu. (31) DSPN je najvažniji uzrok ulkusa stopala povezanih sa ŠB, kao i preduvjet za razvoj dijabetičke osteoartropatije Charcot.

Autonomna dijabetička neuropatija može zahvatiti simpatički ili parasimpatički sustav ili oboje. Kardiovaskularna autonomna neuropatija može biti prisutna i u do 60% pacijenata s trajanjem ŠBT2 duže od 15 godina. (32) Probir na autonomnu/vegetativnu dijabetičku neuropatiju treba učiniti prilikom dijagnoze ŠBT2 te potom redovito jedan put godišnje. Procjena autonomne neuropatije sastoji se od uzimanja anamnestičkih podataka od pacijenta vezano uz tegobe karakteristične za autonomnu neuropatiju i kliničkog pregleda. Najvažnije kliničke manifestacije autonomne neuropatije uključuju: tahikardiju u mirovanju, ortostatsku hipotenziju, gastroparezu, opsipaciju, proljev, inkontinenciju stolice, erektilnu disfunkciju, neurogeni mjehur i sudomotornu disfunkciju bilo s prekomjernim ili smanjenim znojenjem te oslabljene upozoravajuće simptome hipoglikemije. Dodatna dijagnostička obrada ovisi o tegobi koja prevladava i organskom sustavu koji je zahvaćen te se može učiniti kardiovaskularno vegetativno testiranje, urodinamske studije, pasaža i/ili endoskopija probavne cijevi, scintigrafija pražnjenja želuca itd (31)

Nažalost ne postoji specifična terapija koja bi popravila oštećena živčana vlakna, kao što niti dobra kontrola glikemije ne može vratiti oštećena vlakna neurona, kod ŠBT2. Međutim, dobrom kontrolom glikemije, lipidnog statusa, krvnog tlaka i tjelesne mase uz tjelesnu aktivnost možemo

spriječiti progresiju neuropatije kod pacijenata sa ŠBT2. (33, 34, 35, 36) U studiji BARI 2D pacijenti sa ŠBT2 koji su liječeni metforminom i tiazolidindionima imali su manju incidenciju periferne polineuropatije nakon 4 godine praćenja u odnosu na pacijente liječene sulfonilurejom, glinidima i po potrebi inzulinom. (37) Poznati su pozitivni učinci tjelesne aktivnosti, mršavljenja i barijatrijske kirurgije na DPN ali nije dokazana eventualna uloga konvencionalne hipolipemičke terapije u prevenciji nastanka ili progresije DPN. (38) Meta analiza (INTERPRET-DD studija) pokazala je da je povišen krvni tlak neovisan faktor rizika za razvoj DPN s omjerom rizika od 1.58, dok se u ACCORD studiji, intenzivnom kontrolom krvnog tlaka, smanjio rizik za kardiovaskularnu autonomnu neuropatiju (CAN) za 25%. (36, 39)

Za sada su terapijski postupci, usmjereni prema olakšavanju tegoba kod bolne neuropatije i olakšavanju simptoma kod vegetativne neuropatije u cilju povećanja kvalitete života. Gabapentinoidi, inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi i blokatori natrijskih kanala preporučaju se u prvoj liniji liječenja neuropatske boli kod pacijenata sa ŠB, uz "off label" primjenu alfa lipoične kiseline, a za lokalnu primjenu se preporučuju kapsaicinske kreme ili naljepci te u manjoj mjeri lidokainski naljepci. (40, 41, 42, 43)

1.2.1.4. Dijabetičko stopalo

Prema definiciji Međunarodne radne skupine za dijabetičko stopalo (IWGDF), dijabetička bolest stopala je bolest stopala u osobe s trenutno ili prethodno postavljenom dijagnozom šećerne bolesti, koja uključuje jedno ili više od sljedećeg: perifernu neuropatiju, PAB, infekciju, ulkuse, neuro-osteopropatiju, gangrenu ili amputaciju. (16) Ulkus stopala, kao jedna od manifestacija dijabetičke bolesti stopala (DFU, od engl Diabetic Foot Ulcer), povezana je s visokim morbiditetom i mortalitetom, kao i značajnim financijskim opterećenjem zdravstvenog sustava. (2, 44, 45)

Globalna prevalencija DFU među osobama sa šećernom bolesti iznosi oko 6.3%, pri čemu je najviša u sjevernoj Americi (13%) a najniža u Australiji (1.5%), dok u Europi iznosi 5.1%. Nakon uspješnog cijeljenja, stopa recidiva DFU je 40% unutar godine dana, a 65% unutar 3 godine. (46, 47) Od oko procijenjenih 537 milijuna osoba diljem svijeta koje boluju od ŠB, njih 19% to 34% će dobiti DFU tijekom svog života. (44) Pacijenti s DFU su u prosjeku stariji, imaju manji indeks tjelesne mase, dulje trajanje šećerne bolesti, češće boluju od povišenog krvnog tlaka i od dijabetičke retinopatije te su češće pušači, u odnosu na pacijente koji nemaju DFU. (44, 45)

Čimbenici rizika za razvoj DFU su: loša kontrola glikemije, periferna neuropatija, PAB, deformiteti stopala, preulcerativne promjene stopala (kalusi, klavusi), prethodne ulceracije, prethodne

amputacije, pušenje, retinopatija, nefropatija (posebno pacijenti na dijalizi ili nakon transplantacije bubrega). (48)

Za nastanak ulkusa stopala povezanog sa šećernom bolesti najčešće je potrebno postojanje periferne neuropatije i/ili periferne arterijske bolesti i/ili deformiteta stopala uz precipitirajući događaj. (48) U etiopatogenezi dijabetičkog stopala izrazito je važna periferna neuropatija i to sve tri njezine komponente, osjetna, motorička i vegetativna. Senzorna komponenta neuropatije, slabljenjem osjeta dodira, boli, temperature i vibracije, onemogućava tijelo da prepozna jače mehaničke, toplinske ili kemijske podražaje (precipitirajući događaj), koji onda mogu dovesti do značajnog oštećenja tkiva tj. ulkusa. Autonomna neuropatija oštećenjem tankih nemijeliniziranih C-vlakana, inicijalno dovodi do pojačanog znojenja (simpatička sudomotorna vlakna perifernog živca), a progresijom neurogenog oštećenja do postupnog prestanka znojenja s posljedično suhom kožom sklonoj stvaranju ragada. Oštećenjem simpatičkih vazomotornih vlakana perifernog živca dolazi do vazodilatacije arteriola na periferiji i otvaranja arteriovenskih šantova sa posljedičnom slabijom oksigenacijom i prehranom tkiva. Oštećenjem motoričkih vlakana perifernih živaca, dolazi do hipotrofije malih mišića stopala s posljedičnom promjenom statike stopala a time i neravnomjernog biomehaničkog opterećenja stopala, sa sklonošću stvaranja kalusa, ispod kojeg može nastati krvarenje i konačno ulkus. (16, 30, 44) Pritisak u području ulkusa tj hodanje, onemogućava njegovo cijeljenje.

PAB je vrlo važan čimbenik u etiopatogenezi ulkusa povezanih s dijabetesom (DFU), koji značajno doprinosi otežanom cijeljenju ulkusa i razvoju gangrene te povećava rizik od amputacija te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Prema mehanizmu nastanka, DFU možemo podijeliti na neuropatske i neuroishemijske, koji prevladavaju te razmjerno rjeđe ishemijske ulkuse. (16)

EURODIALE studija, čiji rezultati su objavljeni 2008. godine, koja je analizirala karakteristike, čimbenike rizika i prognozu 1088 pacijenata s DFU, pokazala je da je oko 79% pacijenata imalo neuropatiju a oko 50% pacijenata (od 22 do 73%) je imalo PAB. Studija je također pokazala da je oko 52.5% pacijenata imalo neuropatske, a oko 47.5% neuroishemijske ulkuse ili ishemijske ulkuse. Pacijenti s DFU koji su ujedno imali i PAB, imali su puno manji udio cijeljenja ulkusa u odnosu na pacijente bez PAB (69 prema 84%), višu stopu amputacija (8% prema 2%) te veću smrtnost (9% prema 3%). (48) Prema novijem istraživanju objavljenom 2024. godine, koje je analiziralo karakteristike, čimbenike rizika i prognozu pacijenata s DFU, prije 2010. te nakon 2010. godine, pokazan je porast učestalosti neuroishemijskih ulkusa u odnosu na neuropatske (67.8% prema 32.2%) uz porast učestalosti aterosklerotske bolesti malih arterija stopala (SAD – small artery disease) te značajno veći udio kardijalnog i renalnog komorbiditeta, kod pacijenata s DFU nakon 2010. godine (tablica 4). (49)

Tablica 4: Evolucija karakteristika i liječenja ulkusa povezanih s dijabetesom (DFU) prije i nakon 2010. godine

Karakteristike DFU prije 2010.	Karakteristike DFU nakon 2010.
Neuropatski ulkusi 52.5%	Neuropatski ulkusi 32.2%
Ishemijski/neuroishemijski ulkusi 47.5%	Ishemijski/neuroishemijski ulkusi 67.8%
Glavni kardiovaskularni komorbiditeti 2010.	Glavni kardiovaskularni komorbiditeti nakon 2010.
Srčano popuštanje 10.9%	Srčano popuštanje 22.4%
ESRD 5.8%	ESRD 20%
Karakteristike PAB prije 2010.	Karakteristike PAB nakon 2010.
Zahvaćanje infrapoplitealnih arterija	Zahvaćanje malih arterija stopala
Liječenje PAB prije 2010.	Liječenje PAB nakon 2010.
Zbrinjavanje glavnih kardiovaskularnih faktora rizika (ŠB, dislipidemija, arterijska hipertenzija, prekid pušenja)	Zbrinjavanje glavnih kardiovaskularnih faktora rizika (ŠB, dislipidemija, arterijska hipertenzija, prekid pušenja)
Revaskularizacija (kirurška i endovaskularna)	Revaskularizacija (kirurška i endovaskularna)
Antiagregacijska terapija	Antiagregacijska + antikoagulantna terapija
	Terapija perifernim matičnim stanicama

DFU- diabetic foot ulcer (ulkus povezan sa dijabetesom), PAB (periferna arterijska bolest), ESRD – End Stage Renal disease (Terminalna bolest bubrega), ŠB – šećerna bolest

Preuzeto iz: Meloni M, Piaggese A, Uccioli L. From a Spark to a Flame: The Evolution of Diabetic Foot Disease in the Last Two Decades. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024 Mar

Amputacije donjeg ekstremiteta, bilo male (ispod razine gležnja) ili velike (iznad razine gležnja) će biti učinjene kod oko 20% oboljelih od DFU, a 10% će ih umrijeti unutar godinu dana od prve dijagnoze DFU. (44, 50) Oko 85% netraumatskih amputacija u podlozi imaju ulkus povezan sa šećernom bolesti (DFU). (51)

Kako bi se prevenirala pojava DFU potrebno je prepoznati pacijente s povećanim rizikom za razvoj DFU te prilagoditi praćenje i liječenje te skupine pacijenata njihovom stupnju rizika.

Preventivni pregledi stopala trebali bi se sastojati od: evaluacije postojanja ulkusa stopala, utvrđivanja očuvanosti/gubitka zaštitnog osjeta stopala (LOPS, od engl. Loss Of Protective Sensation), tj. provjeru održanosti osjeta pritiska upotrebom 10 gramskog (5.07 Semmes-Weinstein) monofilamenta i procjenu osjeta vibracije 128 Hz glazbenom vilicom te procjenu arterijske cirkulacije (anamneza intermitentnih klaudikacija, palpacija art pulseva). Međunarodna radna

skupina za dijabetičko stopalo (IWGDF) definirala je 4 stupnja rizika za nastanak DFU sa predloženim intervalima preventivnih pregleda. Tablica 5 (16)

Tablica 5: IWGF klasifikacija rizika za nastanak ulkusa stopala i odgovarajuća učestalost pregleda.

Kategorija	Rizik za nastanak ulkusa	Značajke	Učestalost
0	Vrlo nizak	Zaštitni osjet očuvan, nema PAB	Jednom godišnje
1	Nizak	Gubitak zaštitnog osjeta ili PAB	Jednom u 6-12 mjeseci
2	Umjeren	Gubitak zaštitnog osjeta + PAB, ili gubitak zaštitnog osjeta + deformacija stopala ili PAB + deformacija stopala	Jednom u 3-6 mjeseci
3	Visok	Gubitak zaštitnog osjeta ili PAB i jedno ili više od navedenog: anamneza ulkusa stopala amputacija donjih ekstremiteta (mala ili velika) završni stadij bubrežne bolesti	Jednom u 1-3 mjeseca

Preuzeto iz Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2024 Mar

Pacijenti za koje je otkriveno da imaju povećan rizik za razvoj DFU, a to su oni s IGWF stupnjem rizika od 1 ili više, potrebno je proširiti preventivni pregled, koji bi obuhvaćao detaljnije anamnestičke podatke vezane uz prethodne ulkuse stopala ili amputacije donjih ekstremiteta, kao i prisutnosti terminalne bolesti bubrega, zatim dodatne neinvazivne postupke dijagnoze PAB, inspekciju kože stopala, provjeru postojanja deformiteta stopala, preulceroznih lezija ili ulkusa, evaluaciju kognitivnog stanja i samozbrinjavanja stopala itd.

Osim prepoznavanja osoba s rizičnim stopalom i redovitih preventivnih pregleda stopala, u preventivne mjere protiv nastanka ulkusa stopala ubrajamo još, edukaciju bolesnika, njihovih obitelji i zdravstvenih djelatnika, poticanje rutinskog nošenja odgovarajuće obuće te liječenje čimbenika rizika za nastanak ulkusa. (15)

Procjena ulkusa stopala

Prilikom dijagnosticiranja ulkusa stopala kod osobe s šećernom bolesti, savjetuje se učiniti klasifikaciju ulkusa pomoću SINBAD sustava. SINBAD je akronim za Site, Ischemia, Neuropathy,

Bacterial infection, Area ulcer i Depht, pri čemu se svaki od navedenih parametara boduje s mogućim brojem bodova od 0 do 6. (Tablica 6.) Sustav SINBAD je jednostavan i brz za korištenje i ne zahtijeva nikakvu specijaliziranu opremu a sadrži potrebne informacije za trijažu od strane zdravstvenog tima. IWGDF smjernice preporučaju koristiti ovu klasifikaciju, kao pomoć pri što preciznijoj komunikaciji između zdravstvenog osoblja, a ne kao alat za individualnu prognozu. (15)

Ukoliko su dostupne neinvazivne dijagnostičke metode za evaluaciju periferne arterijske cirkulacije, savjetuje se korištenje Wifi klasifikacije, koja je naknadno detaljnije objašnjena, a kod koje se osim evaluacije stupnja tkiva zahvaćenog nekrozom i/ili infekcijom dodatno evaluira stupanj ishemije. Wifi klasifikacija se koristi za procjenu vjerojatnosti cijeljenja ulkusa i rizika od amputacije. (44) Tablica 8.

Tablica 6: SINBAD klasifikacija ulkusa stopala

Kategorija	Definicija	Bodovi po SINBAD sustavu
Mjesto (Site)	Prednji dio stopala	0
	Srednji ili stražnji dio stopala	1
Ishemija	Protok krvi u stopalu neoštećen: barem jedan palpabilan puls	0
	Klinički dokazi smanjenog protoka krvi	1
Neuropatija	Sačuvan zaštitni osjet	0
	Izgubljen zaštitni osjet	1
Bakterijska infekcija	Nema	0
	Prisutna	1
Površina rane (Area)	Ulkus < 1cm ²	0
	Ulkus >= 1 cm ²	1
Dubina	Ulkus ograničen na kožu i potkožno tkivo	0
	Ulkus koji zahvaća mišić ili tetivu ili kost	1

Preuzeto iz: Paul Ince, Zulfiqarali G. Abbas, Janet K. Lutale, Abdul Basit, Syed Mansoor Ali, Farooq Chohan, Stephan Morbach, Jörg Möllenberg, Fran L. Game, William J. Jeffcoate; Use of the SINBAD Classification System and Score in Comparing Outcome of Foot Ulcer Management on Three Continents. *Diabetes Care* 1 May 2008; 31 (5): 964–967



Slika 1 Neuroishemijski ulkus uz ishemijsko/gangrenozne promjene palca i baza svih nožnih prstiju (izvor autor)

Infekcija kod pacijenata s DFU povezana je sa smanjenom incidencijom cijeljenja ulkusa, većom incidencijom amputacija i hospitalizacija te duljim boravkom u bolnici. Ozbiljnost infekcije DFU potrebno je dodatno klasificirati prema IWGDF/IDSA sustavu (IDSA, od engl, Infectious Diseases Society of America) koja se sastoji od četiri stupnja infekcije dijabetičkog stopala. IDSA/IWGDF sustav prvotno je razvijen kao dio PEDIS klasifikacije za istraživačke svrhe, a koristi se kao smjernica za liječenje, posebno kod utvrđivanja indikacije za bolničko liječenje. IWDF/IDSA sustav je sastavni dio Wifl klasifikacije. (15, 52, 53)

1.3 Šećerna bolest i periferna arterijska bolest

Periferna arterijska bolest (PAB) je aterosklerotska stenookluzivna bolest arterija, koje iz aorte odlaze prema donjim ekstremitetima, a koja rezultira poremećajem cirkulacije u jednom ili oba donja ekstremiteta. (54) Globalna prevalencija periferne arterijske bolesti je 1.52% i povećava se s dobi, tako da prevalencija između 80 i 84 godine života iznosi 14.91%. Ukupna globalna prevalencija PAB, standardizirana za dob iznosi 1470 oboljelih na 100000 stanovnika. (55, 56)

Šećerna bolest (ŠB) je značajan faktor rizika za razvoj PAB. Pacijenti sa ŠB imaju dva do četiri puta veći rizik oboljevanja od periferne arterijske bolesti (PAB) u odnosu na osobe koje ne boluju od ŠB. (57,58). Prema recentno objavljenom sustavnom preglednom članku prevalencija PAB u općoj adultnoj populaciji je iznosila 10-26%, a u adultnoj populaciji sa ŠB je iznosila 20-28%. (59)

Prisutnost PAB kod osoba oboljelih od ŠB, povezana je s većom vjerojatnošću usporenog cijeljenja ili necijeljenja ulkusa stopala, razvoja gangrene i amputacija te ukupno povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. (60) Čak 50-70% pacijenata sa CLTI (kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta) ima šećernu bolest. (61)

Aterosklerotska bolest arterija karakterizirana je razvojem lezija (ateroma) u području unutarnjeg sloja arterijske stijenke – intime, koji se sastoje od unutarnje mekane lipidne (kolesterolne) jezgre i fibroznog sloja, koji poput kape prekriva lipidnu jezgru. Aterosklerotski plakovi mogu mehanički sužiti ili zatvoriti lumen arterije ali mogu i rupturirati izazivajući trombozu arterije sa posljedičnom ishemijom u područjima, koje navedena arterija opskrbljuje. Aterosklerotski plakovi, mogu oslabiti srednji sloj arterijske stijenke (media) te dovesti do razvoja aneurizmi. (62)

Rizični čimbenici povezani s povećanim rizikom za PAB kod bolesnika sa ŠBT2 su: dob, pušenje, povišen krvni tlak, dislipidemija, loša kontrola glikemije, dulje trajanje ŠB, neuropatija, retinopatija i kardiovaskularna bolest u anamnezi. (63, 64)

PAB može biti asimptomatska, no progrediranjem aterosklerotskih stenookluzivnih promjena dolazi do razvoja simptoma. Simptomatska PAB se manifestira intermitentnim klaudikacijama, tj bolovima i grčevima u nogama koji se tipično javljaju tijekom tjelesne aktivnosti tj tijekom hodanja a prestanu kada pacijent stane i odmori. Napredovanjem bolesti, tegobe se počinju javljati u sve ranijoj fazi tjelesne aktivnosti a u uznapredovaloj fazi bolesti, bol se je prisutna i u mirovanju uz pojavu ishemijskih ulkusa i gangrene. Pojam kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (CLTI, od engl. Chronic Limb Threatening Ischemia), odnosi se na teški stupanj PAB, karakteriziran ishemijskim bolovima u mirovanju, najčešće u području stopala, ulkusima stopala koji ne cijele (dulje od 2 tjedna) ili gangrenoznim promjenama stopala, sa kritičnim hemodinamskim statusom stopala prema neinvazivnim dijagnostičkim testovima, o čemu će više govora biti kasnije. (65, 66)

Prema intenzitetu kliničke slike tj simptoma, PAB se može klasificirati po Fontaine-u u 4 stupnja a prema Rutherfordu u 6 kategorija. Tablica 7 (6)

Tablica 7: Klasifikacija periferne arterijske bolesti prema kliničkoj prezentaciji

Kliničke karakteristike PAB	Rutherford-ova klasifikacija		Fontaine-ova klasifikacija	
	Kategorija	Znakovi i simptomi	Stupanj	Znakovi i simptomi
Asimptomatska PAB	0	Asimptomatska	I	Asimptomatska
Simptomatska PAB (u naporu)	1	Blage klaudikacije	IIa	Intermitentne klaudikacije, nakon 200m
	2	Umjerene klaudikacije	IIb	Intermitentne klaudikacije, prije 200m- (onesposobljavajuće)
	3	Teške klaudikacije		

Kronična ugrožavajuća ishemija ekstremiteta (CTLI)	4	Ishemijska bol u mirovanju	III	Ishemijska bol u mirovanju
	5	Manji gubitak tkiva	IV	Ishemijske ulceracije ili gangrena
	6	Veći gubitak tkiva		

PAB: periferna arterijska bolest

Preuzeto iz Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. Semin Intervent Radiol. 2014 Dec

Kod osoba sa ŠB, PAB se javlja u mlađoj životnoj dobi, brže progredira, aterosklerotske stenookluzivne promjene na perifernim arterijama su najčešće multisegmentalne, bilateralne i često distalne, odnosno potkoljenične distribucije sa dugopoteznim stenookluzivnim promjenama na arterijama. (54, 68) Unatrag nekoliko godina, pojavio se pojam bolesti malih arterija ili SAD (od engl. Small artery disease) koji se odnosi na aterosklerotsku bolest arterija ispod razine gležnja. Prema istraživanjima, SAD se češće javlja kod pacijenata sa ŠB i kod pacijenata koji se liječe dijalizom, češća je kod pacijenata s ulkusima stopala, a povezana je s većim rizikom za razvoj kritične ishemije ekstremiteta (CLI, od engl. Critical limb ischaemia). (69, 70) Osobe sa ŠBT2 imaju vrlo često kalcificirane stijenke arterija uz mediosklerozu te značajno razvijenu kolateralnu cirkulaciju. (71)

Kod pacijenata sa ŠB, posebno ukoliko su starije životne dobi, nerijetko izostaju klasični i tipični simptomi intermitentnih klaudikacija kao i bolova u mirovanju, zbog smanjenog ili odsutnog osjeta boli u sklopu periferne neuropatije ali i zbog sedentarnog načina života. Zbog toga se kod osoba sa ŠB, PAB obično dijagnosticira u uznapredovalom stadiju. (72) Oko 50% pacijenata sa ŠB i PAB su asimptomatski. (48,73) Osim kod osoba sa ŠB, asimptomatska ili atipična klinička manifestacija PAB je češća kod žena. (74)

1.3.1 Dijagnoza periferne arterijske bolesti

U postavljanju dijagnoze PAB tijekom uzimanja anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda, pri procjeni klaudikacijskih tegoba mogu se koristiti standardizirani upitnici, kao što je „Edinburgh Claudication Questionnaire“ čija osjetljivost iznosi 91% a specifičnost 99%, u odnosu na standardni klinički pregled. (75). Zlatni standard za evaluaciju dužine hodne pruge je Test opterećenja “Treadmill testing” ali se također, između ostalih, može koristiti i 6-minutni test hodanja (6MWT, od engl. Six-minute walk test). (76)

Neinvazivni testovi za dijagnozu periferne arterijske bolesti

Pedo-brahijalni indeks ili indeks gležanj-nadlaktica

Pedo-brahijalni indeks (ABI) se računa tako da podijelimo najviši sistolički tlak mjeren u području gležnja sa sistoličkim tlakom mjerenim na nadlaktici. Prema recentnim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) za zbrinjavanje PAB (ESC, od engl. European Society of Cardiology) mjerenje ABI je preporučeno kao prva neinvazivna dijagnostička metoda izbora za probir i dijagnozu PAB, zajedno sa ultrazvučnim doplerom arterija nogu. (48)

Vrijednosti ABI manje ili jednake od 0.9, smatraju se dijagnostičkim kriterijem za PAB. Mjerenje ABI u mirovanju ima osjetljivost od 68-84% i specifičnost 84-99% za postavljanje dijagnoze PAB. (77) U slučaju kliničke sumnje na PAB, a mjerenih vrijednosti ABI većih od 0.90, može se razmotriti mjerenje ABI, nakon fizičkog opterećenja, kada pad ABI koji je veći od 20%, u odnosu na ABI u mirovanju, govori u prilog PAB. (78, 79) U slučaju urednih ABI u mirovanju, (> 0.9 , < 1.40), kod pacijenata sa ŠB ili kroničnom bubrežnom bolesti, preporuča se učiniti dodatne dijagnostičke metode, kao što su mjerenje tlaka na nožnom palcu (TP, od engl. Toe pressure) i indeksa palac – nadlaktica (TBI, od engl. Toe-brachial index). Kod mjerenja ABI vrijednosti većih od 1.40, koje ukazuju na neelastične i nekompresibilne arterije, kakve se također mogu naći u osoba sa ŠB, kroničnom bubrežnom bolesti ali i kod starijih osoba, također se preporuča učiniti dodatne dijagnostičke metode, kao što su mjerenje tlaka na nožnom palcu (TP, od engl. Toe pressure), indeksa palac – nadlaktica (TBI, od engl. Toe-brachial index) ili doplerski ultrazvuk arterija nogu, a može se razmotriti transkutano mjerenje tlaka kisika na stopalu (TcPO₂) (80, 81)

Prema ESC smjernicama, vrijednosti tlaka mjerenog na gležnju (AP) koje su manje od 50 mm Hg, upućuju na kroničnu ugrožavajuću ishemiju ekstremiteta (CLTI, od engl. Chronic Limb Threatening Ischemia). (81)

Prema smjernicama Međunarodne radne grupe za dijabetičko stopalo (IWGDF, od engl. The International working Group on the Diabetic Foot), u dijagnozi PAB kod pacijenta sa ŠB, s ili bez ulkusa stopala, savjetuje se učiniti ABI, TBI i ultrazvučni dopler arterija nogu uz objašnjenje da niti jedna od navedenih neinvazivnih dijagnostičkih pretraga, nije optimalna u dijagnozi PAB i ne postoji prag tj određen rezultat navedenih testova, iznad kojeg se može isključiti PAB. Ipak vjerojatnost za PAB se smatra malom ukoliko je vrijednost ABI između 0.9 i 1.3. (54)

Indeks palac – nadlaktica

Indeks palac – nadlaktica (TBI), računa se tako da se podijeli vrijednost sistoličkog tlaka mjerenog na nožnom palcu sa vrijednošću sistoličkog tlaka na nadlaktici. Sistolički tlak na nožnom palcu mjeri se posebno doplerskom sondom ili pletizmografski. Tlak na nožnom palcu (TP) i TBI

odražavaju arterijski protok distalnog dijela stopala, gdje se javlja većina ishemijsko-ulceroznih promjena kod dijabetičkog stopala. (82)

Prema recentnim ESC smjernicama za zbrinjavanje PAB, mjerenje tlaka na nožnom palcu (TP, od engl. Toe pressure) ili mjerenje indeksa palac – nadlaktica (TBI, od engl. Toe-brachial index), savjetuje se samo ukoliko se izmjeri ABI vrijednost veća od 1.40, kako je već ranije objašnjeno. Vrijednost TBI jednaka ili manja od 0.7 smatra se patološkim nalazom, tj upućuje na PAB ali uz osjetljivost koja varira 45-100% te specifičnost koja varira između 17-100%. (83, 84)

Prema ESC smjernicama, vrijednosti tlaka na nožnom palcu koje su manje od 30 mm Hg, upućuju na na kroničnu ugrožavajuću ishemiju ekstremiteta (CLTI, od engl. Chronic Limb Threatening Ischemia). (81)

Važno je za istaknuti da veliki udio pacijenata sa ulkusima stopala i sa ŠB ima SAD ili bolest malih arterija stopala. U recetno objavljenom istraživanju među pacijentima s PAB koji su imali uredne vrijednosti ABI, čak njih 70% je imalo vrijednosti TBI manje od 0.75. (70)

Prema smjernicama Međunarodne radne grupe za dijabetičko stopalo (IWGDF, od engl. The International working Group on the Diabetic Foot), u dijagnozi PAB kod pacijenta sa ŠB, sa ili bez ulkusa stopala, savjetuje se učiniti TBI kod svih pacijenata, zajedno s ABI i ultrazvučnim doplerom arterija nogu, a vrijednosti TBI jednake ili manje od 0.70 upućuju na PAB. (54)

Ultrazvučni dopler arterija nogu

Ultrazvučni dopler (DUS, od engl. Duplex ultrasound) arterija nogu je također neinvazivna metoda prve linije za probir i dijagnozu PAB. Ovom metodom može se lokalizirati vaskularna lezija te kvantificirati njezin opseg i težina tj može se odrediti hemodinamska relevantnost lezije. Osjetljivost DUS-a je 88% a specifičnost je 95% za detekciju stenoza većih od 50%, koje se prikazuju monofazičnim spektrima signala na jednoj od arterija nogu. (85, 86)

Invazivni testovi na dijagnozu periferne arterijske bolesti

Invazivni testovi za dijagnozu PAB, su dodatne dijagnostičke metode, koje se preporučaju, nakon prve linije dijagnostičkih, neinvazivnih pretraga. Kompjutorizirana tomografija (CT) angiografija (CTA) ima osjetljivost od 95% i specifičnost 96% za dijagnozu stenoza većih od 50% i okluzija perifernih arterija. (87) CTA ima bolju prostornu rezoluciju i bolju vizualizaciju kalcifikacija u odnosu na Magnetsku rezonanciju (MR) angiografiju.

Magnetska rezonancija (MR) angiografija (MRA) ima osjetljivost od 94.7% a specifičnost od 95.6% za dijagnozu arterijskih lezija. MRA omogućava bolju vizualizaciju malih infrapoplitealnih arterija u odnosu na CTA. (88) Kod pacijenata sa simptomatskom PAB, s aortoilijačnom ili

multisegmentalnom bolesti, savjetuje se učiniti CTA i/ili MRA kao dodatne pretrage radi pripreme za revaskularizacijske procedure. (81)

Digitalna suptrakcijska angiografija (DSA), danas se uglavnom koristi za invazivne procedure tj terapijske zahvate, dok se u dijagnostičke svrhe uglavnom koriste drugi slikovnim modaliteti. U određenim slučajevima ona može dati dodatne informacije o infrapoplitealnim arterijama. U slučajevima CLTI (Kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta), DSA nadvladava određena ograničenja koja imaju CTA I MRA posebno u smislu diferencijalne dijagnoze drugih uzroka PAD (npr. Buergerova bolest). (81)

1.4 MIKROVASKULARNE PROMJENE KOŽE STOPALA

Mikrovaskularnu disfunkciju karakterizira oštećena autoregulacija protoka krvi i krvožilnog tonusa koja rezultira u poremećenoj opskrvi tkiva kisikom, povećanom oksidativnom stresu i smanjenoj gustoći kapilara. (89)

Mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti ne događaju se samo na bubrezima, očnoj pozadini i živčanom sustavu, nego i u drugim djelovima tijela. Utjecaj dijabetičke mikroangiopatije na razvoj dijabetičkog stopala, kao i njezin doprinos usporenom cijeljenju rana na stopalima nije u potpunosti razjašnjen. (89)

Strukturne abnormalnosti

U strukturne abnormalnosti mikrocirkulacije karakteristične za ŠBT2 ubrajamo: zadebljanje kapilarne bazalne membrane, suženje lumena kapilare, degeneraciju pericita, smanjenu gustoću kapilara u dermalnom papilarnom sloju i arteriolarnu sklerozu. (90, 91) Studija koja je komparirala 30 pacijenata s neuroishemijskim ulkusima stopala s 30 pacijenata s neuropatskim ulkusima i 10 zdravih kontrola, pokazala je da ŠBT2 pacijenti imaju za 22.2% manje kapilara u dermalnom papilarnom sloju ($p<0.01$) u odnosu na zdrave kontrole (upravo je subpapilarna perfuzija ključna za formiranje granulacijskog tkiva), za 2.2 puta deblju kapilarnu bazalnu membranu ($p<0.001$) te za 57.7% smanjen lumen kapilare ($p<0.001$) u odnosu na zdrave kontrole. U navedenim pokazateljima nije bilo razlike između pacijenata s ishemijskim u odnosu na neuropatske ulkuse, jedino što su ishemijska stopala bila sklonija okluziji arteriola, u odnosu na neuropatska stopala ($p<0.001$). (92)

Strukturne abnormalnosti su najizraženije u donjim ekstremitetima zbog gravitacijom inducirano povećanog hidrostatskog tlaka i gubitka posturalne vazokonstrikcije kod ŠB bolesnika. Povećani intrakapilarni tlak povećava filtraciju tekućine i vjerojatno inducira inflamatorni odgovor u mikrovaskularnom endotelu doprinoseći zadebljanju kapilarne bazalne membrane (CBM), hijalinozi arteriola i povećanju neelastičnosti (krutosti) stijenke prekapilarne arteriole. Ove mikrovaskularne

promjene još povezuju i s povećanom glikacijom i stvaranjem naprednih završnih proizvoda glikacije (AGE od engl. Advanced glycation end-products). Zadebljanje bazalne membrane ometa normalan transport kroz kapilarnu stijenku a arteriolarna skleroza i smanjeni lumen mikrocirkulacije limitiraju vazodilataciju. Oni sa lošijom kontrolom dijabetesa imaju izraženije zadebljanje bazalne membrane. (90, 93)

Funkcijske abnormalnosti

Oštećenjem simpatičkih vazomotornih vlakana perifernog živca, u sklopu periferne neuropatije, dolazi do vazodilatacije arteriola na periferiji i otvaranja arteriovenskih šantova sa posljedičnom slabijom oksigenacijom i prehranom tkiva. (94, 95) Posturalni vazokonstriktorni odgovor, lokalni refleks ovisan o intaktnim tankim živčanim vlaknima, također može biti oštećen u ŠB, što je povezano s povećanim kapilarnim tlakom i povećanom filtracijom vode u međustanični prostor. (96) Toplinom inducirani maksimalni mikrovaskularni protok krvi u koži stopala je smanjen kod pacijenata sa ŠB tipa 2 i tipa 1. (97) Stupanj smanjenja je veći kod pacijenata s višestrukim mikrovaskularnim komplikacijama i povezan je s duljinom trajanja ŠB i vrijednosti HbA1c, a korelira s debljinom bazalne membrane, koja je bioptirana točno na mjestu mjerenja protoka. (98, 99) Kod dijabetičke neuropatije ali i kod intolerancije glukoze dolazi do oštećenja neurovaskularnog odgovora posredovanog C živčanim vlaknima te je smanjen fiziološki odgovor kože na traumu (1. vazodilatacija u području ozljede; 2. potom kapilarni vazospazam oko mjesta ozljede; 3. potom crvenilo kože oko mjesta ozljede koje predstavlja upalni odgovor). (100) Postoje dokazi da C živčana vlakna imaju ulogu u biološkim procesima tijekom upalnog procesa i cijeljenja oštećene kože, stoga bi njihovo oštećenje možda moglo utjecati na cijeljenje rane. (101)

Endotelna disfunkcija, do koje dolazi kod osoba s ŠB, povezana je sa smanjenom proizvodnjom duškovog oksida, smanjenim antikoagulantnim svojstvima, povećanom agregacijom trombocita, povećanom ekspresijom adhezijskih molekula, kemokina, citokina i povećanog stvaranja reaktivnih metabolita kisika (ROS, od engl. Reactive Oxygen Species). (90, 91)

Utjecaj dijabetičke mikroangiopatije na cijeljenje rane kod DFU

Koliko je značajan utjecaj mikroangiopatije u razvoju dijabetičkog ulkusa, do sada nije jasno dokazano. Protiv utjecaja mikroangiopatije govori činjenica da se abnormalnosti strukture i funkcije mikrocirkulacije, kao i tankih živčanih vlakana, vide već u ranoj fazi šećerne bolesti, kada je pojava ulkusa rijetka. (90) Protiv govori i studija koja je pokazala podjednaku razinu TcPO₂ stopala kod pacijenata s ŠBT2 sa i bez ulkusa. (102) U studiji koja je uspoređivala brzinu cijeljenja rane stopala (nakon biopsije) kod zdravih u odnosu na osobe sa dijabetičkom neuropatijom, pokazala je podjednaku brzinu cijeljenja rane, iako su osobe s dijabetičkom neuropatijom imale značajno lošiju

funkciju mikrocirkulacije, značajno manju gustoću krvnih žila i živaca, i značajno manju aktivnost čimbenika rasta vaskularnog endotela i njegovog receptora. (103)

Longitudinalna kohortna studija koja je pratila 125 000 ispitanika (veterana) tijekom 9 godina i analizirala utjecaj objedinjenih mikrovaskularnih dijabetičkih komplikacija (retinopatije, nefropatije i polineuropatije) i PAB na rizik od amputacija, pokazala je da je mikrovaskularna bolest/disfunkcija bila povezana sa 3.7 puta povećanim rizikom od amputacija, PAB sa 14 puta, a PAB i mikrovaskularna bolest zajedno, s 22.7 puta povećanim rizikom od amputacija. Od 6 potkoljeničnih amputacija, jedna je bila povezana samo sa mikrovaskularnom bolesti/disfunkcijom. (71)

Unatoč već dugi niz godina poznatim višestrukim strukturnim i funkcionalnim abnormalnostima mikrocirkulacije, u kolikoj mjeri dijabetička mikroangiopatija utječe na razvoj ulkusa povezanih s šećernom bolesti (DFU, od engl. Diabetic Foot Ulceration) i na njegovo cijeljenje, tek treba razjasniti. (90)

1.5 TRANSKUTANA TKIVNA OKSIMETRIJA STOPALA

Transkutana tkivna oksimetrija (TcPO₂) je neinvazivna metoda mjerenja parcijalnog tlaka kisika na površini kože. Pretraga se temelji na principu difuzije kisika od kapilara kože do površine kože, a koristimo je za procjenu oksigenacije kože i potkožnog tkiva. Uređaj mjeri parcijalni tlak kisika na površini kože, preko elektrode sa senzorom koja se postavlja na kožu. Elektroda zagrijava potkožno tkivo izazivajući lokalnu hiperemiju i povećavajući kapilarni protok krvi. Ovisno o tlaku kisika u kapilarama, kisik difundira iz kapilara kroz epidermis do membrane elektrode. Prolazeći kroz membranu stvara elektrokemijsku reakciju, a nastali električni signal, koji je proporcionalan tlaku kisika površine kože, bilježi senzor uređaja. (104)

Preduvjet za optimalnu oksigenaciju bilo kojeg dijela tijela je adekvatno funkcioniranje velikih krvnih žila ili makrocirkulacije te malih krvnih žila (arteriola, kapilara i venula) ili mikrocirkulacije. Budući da su male krvne žile glavni regulatori tkivne perfuzije, pa samim time i tkivne oksigenacije, ovom dijagnostičkom metodom, osim makrocirkulacije, procjenjujemo i funkciju mikrocirkulacije. (104)

TcPO₂ stopala se koristi u odabiru pacijenata kod kojih će liječene hiperbaričnom oksigenoterapijom (HBOT) biti učinkovito. (105) TcPO₂ stopala koristi se u postavljanju dijagnoze PAB, posebno u slučaju kronične ugrožavajuće ishemije ekstremiteta (CLTI od engl. Chronic Limb Threatening Ischemia), u kombinaciji s drugim neinvazivnim metodama za dijagnozu PAB. (81) Kod pacijenata sa ŠB ili kroničnom bubrežnom bolesti, koji imaju izražene kalcifikate u stijenkama

arterija, kada vrijednosti ABI mogu biti lažno uredne, kao i kod pacijenata sa oštećenim ili amputiranim nožnim palcem, kod kojih se ne može učiniti mjerenje TBI, mjerenje TcPO₂ stopala, pruža nam puno točniji uvid u tkivnu perfuziju i oksigenaciju stopala. (106)

Kod pacijenata sa ŠB, s promjenama i oštećenjima u malim arterijama stopala, TcPO₂ nam daje točniju informaciju o tkivnoj oksigenaciji stopala, koja može biti značajno narušena, unatoč urednoj makrocirkulaciji. (70)

TcPo₂ stopala se u kliničkoj praksi može koristiti kao prediktor cijeljenja kroničnih rana donjih ekstremiteta, kao prediktor cijeljenja rana nakon amputacije tj. kao jedan od parametara pri odluci o razini amputacije te u procjeni rizika od amputacije ekstremiteta. (54)

TcPO₂ se može mjeriti u uvjetima povećanog tlaka kisika (hiperbarični uvjeti) i u uvjetima uobičajenog, atmosferskog tlaka kisika (normobarični uvjeti). Prema konsenzusu eksperata iz 2007. godine, temeljenom na pregledu istraživanja objavljenih od 1982. do 2007. godine, normalne vrijednosti transkutano mjenog tlaka kisika na stopalu, u normobaričnim uvjetima, iznose više od 50 mm Hg. Vrijednosti TcPO₂ manje od 40 mm Hg, u normobaričnim uvjetima, predstavljaju hipoksiju i povezuju se s otežanim cijeljenjem rane, a pacijenti s kritičnom ishemijom ekstremiteta najčešće imaju vrijednosti TcPO₂ stopala manje od 30 mm Hg, a vrlo često i manje od 20 mm Hg. (107)

Kao što je ranije navedeno, TcPO₂ se u kombinaciji sa kliničkom procjenom i drugim neinvazivnim testovima, može koristiti u procjeni potencijala cijeljenja rane, kod pacijenata kod kojih se planira amputacija te u određivanju razine amputacije, međutim do sada nije jasno definirana, granična vrijednost, iznad koje se značajno povećava vjerojatnost neuspjeha cijeljenja rane ili amputacije.

Bacharach i suradnici su 1992., u svojoj prospektivnoj studiji, procjenjivali prediktivnu vrijednost TcPO₂ za cijeljenje rane nakon amputacije, kod pacijenata s PAB od kojih je 58% imalo ŠB. Temeljem rezultata studije, predloženi su kriteriji, kojima se, kao pozitivan test (predikcija neuspješnog cijeljenja) definira vrijednost TcPO₂ manja od 20 mm Hg, a kao negativan test (predikcija uspješnog cijeljenja) se definira vrijednost TcPo₂ veća od 40 mm Hg, sa osjetljivošću od 70% i specifičnošću od 88%. Za vrijednosti TcPO₂ između 20 i 40 mm Hg predložena je nadopuna testa, mjerenjem TcPO₂ nakon elevacije donjeg ekstremiteta za 30 stupnjeva u trajanju 3 minute. Kao pozitivan test (predikcija neuspješnog cijeljenja) definiran je pad vrijednosti TcPO₂ nakon elevacije za više od 15 mm Hg, a kao negativan test (predikcija uspješnog cijeljenja) definiran je pad vrijednosti TcPO₂ nakon elevacije za manje od 15 mm Hg, sa osjetljivošću od 60% i specifičnošću od 89%. (104)

Navedene prediktivne mogućnosti vrijednosti TcPO₂, nakon elevacije ekstremiteta, za pacijente za bazalnim TcPO₂ vrijednostima između 20 i 40 mm Hg, nije potvrdila studija Andrews i suradnika. (108)

Recentnija studija koja je procjenjivala prediktivnu vrijednost preoperativno učinjenog TcPO₂ na cijeljenje rane, nakon amputacije dijela donjeg ekstremiteta, pokazala je da TcPO₂ manji od 20 mm Hg ima visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost za neuspješno cijeljenje rane no da vrijednosti više od 30-40 mm Hg nemaju 100%tnu mogućnost predikcije cijeljenja rane. (109)

Opservacijska, retrospektivna studija na 307 pacijenata, od kojih 72% oboljela od ŠB, kojima su izvršene amputacije u području stopala, pokazala je da pacijenti koji su imali perioperativno izmjerenu TcPO₂ vrijednost od 38 mm Hg ili više, imaju 6 puta veću vjerojatnost da će im rana zacijeliti u roku od 3 mjeseca u usporedbi s pacijentima koji su imali TcPO₂ manji od 38 mm Hg. (108)

TcPO₂ se također može koristiti u procjeni potencijala cijeljenja rane, kod pacijenata sa šećernom bolesti i ulkusom stopala. Prospektivna studija na pacijentima sa ŠB i kroničnim ulkusima stopala, pokazala je da vrijednosti TcPO₂ stopala manje od 25 mm Hg predstavljaju prediktor neuspjeha cijeljenja ulkusa dijabetičkog stopala (DFU) sa osjetljivošću od 85% i specifičnošću od 92%. (110) Prospektivno opservacijsko istraživanje na 564 pacijenta sa šećernom bolesti i ulkusom stopala, pokazalo je da je vrijednost TcPo₂ stopala od 22.5 mmHg, imala osjetljivost 75% a specifičnost 100% u predviđanju cijeljenja rane. (111) Recentno objavljen sustavni pregledni članak koji je analizirao 7 istraživanja prognostičkog potencijala TcPO₂ kod pacijenata sa dijabetičkim stopalom, pokazao je da je vrijednost TcPO₂ jednaka ili veća od 25 mm Hg, povezana s umjereno do značajno povećanom vjerojatnošću cijeljenja ulkusa stopala kod osoba sa ŠB. (112)

Za procjenu vjerojatnosti cijeljenja rane i rizika od amputacije, kod osoba sa šećernom bolesti i ulkusom stopala, smjernice "International working group on the diabetic foot" iz 2023. godine, savjetuju razmotriti učiniti TcPO₂ stopala, ali samo ukoliko nije moguće učiniti mjerenje sistoličkog tlaka na nožnom palcu (TP od engl toe pressure). Navedeno je da, izmjerena TcPO₂ vrijednost stopala od 25 mm Hg ili više povećava vjerojatnost cjeljenja rane za do 45%, a vrijednost TcPO₂ stopala manja od 25 mm Hg, povećava vjerojatnost amputacije za oko 20%. (54)

TcPO₂ se može koristiti za procjenu učinkovitosti perifernog revaskularizacijskog zahvata. Porast TcPo₂ iznad 40 mm Hg, nakon revaskularizacijskog zahvata predstavlja značajno poboljšanje i povećava vjerojatnost cijeljenja rane, iako cijeljenje može biti produljeno. Vrijednosti TcPO₂ mogu rasti i do 28 dana nakon revaskularizacije. (113) Vrlo recentna studija, koja je pratila pacijente sa ŠB i ulkusima stopala, nakon perkutanog revaskularizacijskog zahvata, pokazala je da su dva testa koja su najbolje predvidjela cijeljenje rane stopala nakon revaskularizacije, bili TcPO₂ stopala za

vrijednost veću od 24 mm Hg, sa osjetljivošću od 89% te tlak nožnog palca (TP od engl toe pressure) veći od 46 mm Hg, sa osjetljivošću od 70% (114)

TcPO₂ se preporuča za procjenu stupnja težine ishemije i utvrđivanje prognoze kod pacijenata sa kroničnom ugrožavajućom ishemijom ekstremiteta (CLTI od engl - Chronic limb-threatening ischemia) koji su liječeni revaskularizacijskim zahvatima ili amputacijama. Oni koji su imali TcPO₂ veći od 40 mm Hg imali su značajno bolje ishode u smislu cijeljenja rane, pri čemu je vrijednost TcPO₂ negativno korelirala s vremenom cijeljenja rane. (115)

TcPO₂ se može koristiti kao indikator ishoda, nakon terapije matičnim stanicama koštane srži kod pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta (CLI, od engl Critical Limb Ischemia). Pacijenti sa CLI koji nisu bili kandidati za periferno revaskularizacijsko liječenje, kojima je TcPO₂ u ležećem položaju bio manji od 10 mm Hg, ali je porastao na više od 30 mm Hg u sjedećem položaju, imali su statistički značajno veću uspješnost terapije matičnim stanicama koštane srži, u odnosu na pacijente kojima je TcPO₂ u sjedećem položaju porastao za manje od 30 mm Hg (71 prema 15%, p = 0.03) (116)

Pregledno istraživanje 11 studija koje su uključivale pacijente sa kritičnim ishemijama ekstremiteta, pokazalo je da se TcPO₂ od 20 mmHg može koristiti kao granična vrijednost za procjenu rizika od amputacije, dok je TcPO₂ 30 mmHg prikladna granična vrijednost za procjenu cijeljenja rana nakon amputacije. (117)

Meta analiza 25 istraživanja koja su analizirala prognostičku vrijednost TcPO₂ kod 3789 pacijenata s dijabetičkim stopalom, za ishode cijeljenja rane i amputacija, pokazala je da TcPO₂ ima visoku dijagnostičku vrijednost u predviđanju cijeljenja rana (dijagnostički omjer šansi. DOR 15.81, od engl. DOR – diagnostic odds ratio) te umjerenu dijagnostičku točnost u procjeni vjerojatnosti amputacije (DOR:4.14). (118)

Prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva koje su objavljene u kolovozu 2024. godine, TcPO₂ stopala odražava tkivnu vijabilnost te je vrijednost TcPO₂ stopala manja od 30 mm Hg predložena kao dijagnostički kriterij za kroničnu ugrožavajuću ishemiju ekstremiteta (CLTI od engl. Chronic Limb Threatening Ischemia), zajedno s vrijednošću sistoličkog tlaka na gležnju (AP od engl. ankle pressure) manjeg od 50 mm Hg i sistoličkog tlaka nožnog palca (TP od engl toe pressure) manjeg od 30 mm Hg. (81)

Vrijednost TcPO₂ stopala, uključena je, kao parametar ishemije, u WifI klasifikaciju (od engl. Wound, Ischaemia, and foot Infection) koja služi za procjenu rizika od amputacije, zajedno sa infekcijom i izgledom rane stopala. U WifI klasifikaciji, stupnjevi ishemije se boduju od 0 do 3, s TcPO₂ vrijednostima, većim ili jednakim od 60 mm Hg za stanje bez ishemije (0 bodova), dok TcPO₂ manji od 30 mm Hg, označava teški stupanj ishemije (3 boda). Tablica 7.

Niske vrijednosti TcPO₂ mogu biti uzrokovane difuzijskom barijerom, kao npr. kod edema ili povećane potrošnje kisika uzrokovane upalom, zatim reverzibilnom vazokonstrikcijom uzrokovanom dehidracijom, izlaganju hladnoći ili boli. Zbog toga se savjetuje izbjegavati stavljanje mjernu elektrodu uređaja iznad edema ili upalno promijenjenog tkiva a temperature prostorije u kojoj se obavlja pretraga treba biti ugodna. (107)

Vrlo je važno evaluirati nalaz TcPO₂ u sklopu kliničkog stanja pacijenta te ga, po mogućnosti, kombinirati sa drugim neinvazivnim metoda procjene periferne cirkulacije i/ili tkivne perfuzije/oksigenacije. Budući da jedan od uzroka snižene vrijednosti TcPO₂ stopala, može biti i arterijska hipoksemija, zbog bolesti srca i pluća, preporuča se svakom pacijentu simultano sa TcPO₂ pretragom, učiniti i pretragu saturacije kisika u perifernoj krvi. Prema preporukama i konsenzusu eksperata iz 2007. godine, smatra se da saturacija kisika od 92% ili više ne utječe značajno na nalaz TcPO₂ ekstremiteta. (107)

1.6 RIZIK OD AMPUTACIJE KOD PACIJENATA S DIJABETIČKIM STOPALOM I PERIFERNOM ARTERIJSKOM BOLESTI

ŠB je povezana sa značajnim rizikom komplikacija u području stopala uključujući ulkuse, gangrene i amputacije. Zajedno, ove komplikacije predstavljaju vodeći globalni uzrok invaliditeta i hospitalizacija, sa visokim mortalitetom nakon učinjenih amputacija. (119)

PAB je jedan od najvažnijih rizičnih faktora povezanih sa amputacijama u području donjih ekstremiteta, kod pacijenata sa ŠBT2. Oko 15–20% pacijenata sa PAB i ŠB završi sa amputacijom ekstremiteta. (59) Oko 85% netraumatskih amputacija u podlozi imaju dijabetički ulkus (DFU, od engl. diabetes-related foot ulceration). Dodatni faktor koji značajno povećava rizik od amputacija su infekcije (51)

Svakom pacijentu s dijabetičkim stopalom potrebno je napraviti neinvazivne testove procjene ishemije stopala, kako bi se procijenio stupanj urgentnosti za daljnju dijagnostičku obradu i osigurao pacijentu adekvatan tretman. Neadekvatna/netočna procjena težine PAB/ishemije, rezultira neadekvatnom terapijom i lošijim ishodima, kao i povećanim troškovima liječenja. U navedene testove procjene ishemije stopala ubrajamo AP, ABI, UZV dopler arterija nogu i TP. Ukoliko TP nije dostupan ili ga nije moguće učiniti zbog ulcerozno-gangrenoznih promjena nožnog palca ili stanja nakon amputacije palca ili transmetatarzalne amputacije stopala, savjetuje se učiniti tkivnu oksimetriju stopala (TcPO₂) ili SPP (Skin perfusion pressure). (54)

Dosadašnja istraživanja nisu pokazala adekvatan prognostički potencijal analize doplerskog arterijskog spektra kod dijabetičkog stopala, unatoč njegovoj vrijednosti kod postavljanja dijagnoze PAB. (112) Klinička istraživanja na manjem broju pacijenata, pokazala su da monofazni izgled

doplerskog spektra na distalnom dijelu stopala, nakon revaskularizacijskog zahvata, upućuje na lošiji ishod. (120, 121)

Vrijednost AP manja od 50 mm Hg ili ABI manji od 0.5, povezani su s većom vjerojatnošću otežanog cijeljenja. Vrijednost ABI manja od 0.4 povećava rizik za amputaciju za oko 45%. (122) Važno je naglasiti da nalaz ABI veći od 0.4 ili 0.5 ne isključuje ishemiju i da je pretragu AP i ABI, uvijek potrebno nadopuniti drugim neinvazivnim pretragama procjene tkivne perfuzije stopala. (54) S druge strane ABI veći od 1.3, povezuje se s povećanim rizikom od amputacija i sa lošijim ishodima liječenja. (123, 124)

Tlak na nožnom palcu (TP) i TBI odražavaju arterijski protok distalnog dijela stopala i nožnih prstiju, gdje se javlja većina ishemijsko-ulceroznih promjena kod dijabetičkog stopala. (82) Kod pacijenta sa ŠB i ulkusom stopala ili gangrenom stopala, tlak nožnog palca (TB) manji od 30 mm Hg, povećava vjerojatnost velikih amputacija za oko 20%.

Transkutana oksimetrija stopala (TcPO₂) i SPP (Skin perfusion pressure) imaju mogućnost mjerenja perfuzije na razini tkiva i zbog toga odražavaju funkciju makrocirkulacije i mikrocirkulacije. Vrijednost TcPO₂ manja od 25 mm Hg, povećava vjerojatnost velikih amputacija za oko 20%. (110, 125)

Retrospektivno istraživanje na 236 pacijenata sa dijabetičkim stopalom, pokazalo je da je TcPO₂ manji od 25 mm Hg bio neovisni prediktor smrtnosti tijekom jednogodišnjeg perioda praćenja, dok vrijednost ABI i TBP nisu imali značajnog utjecaja na smrtnost. (126)

Utjecaj oštećenja mikrocirkulacije na cijeljenje rane i rizik od amputacije i dalje je nejasan. Pitanje je je razlikovanja utjecaja bolesti malih arterija stopala (SAD), na cijeljenje rana, s jedne strane, od utjecaja mikrocirkulacije (strukturne promjene arteriola kapilara i venula uz poremećaj funkcije) stopala, s druge strane. (54) U procjeni rizika od amputacija i potencijalnog benefita od revaskularizacijskih zahvata kod CTLI, globalne vaskularne smjernice, savjetuju korištenje WifI klasifikacije (Wound, Ischaemia, and foot Infection). WifI klasifikacija, temeljem veličine rane, stupnja ishemije i opsežnosti infekcije, svrstava pacijente u 4 klinička stupnja rizika od amputacije, vrlo niski, niski, umjereni i visoki rizik od amputacije. (51)

Tablica 8. Procjena rizika od amputacija: WifI (Wound, Ischaemia, and foot Infection) klasifikacija

W (Rana)	0	Bez ulkusa (ishemijska bol u mirovanju)
	1	Mali, plitki ulkus na distalnom dijelu noge ili stopalu, bez gangrene
	2	Duboki ulkus sa ekspaniranom kosti, zglobovom ili tetivom +/- gangrenozne promjene limitirane na prste
	3	Ekstenzivan, dubok ulkus; ulkus cijele debljine pete +/- zahvaćanje kalkaneusa +/- ekstenzivna gangrena

I (Ishemija)		ABI	Tlak na gležnju (mm Hg)	Tlak nožnog prsta ili TcPO2 (mm Hg)
	0	>=0.80	>100	>= 60
	1	0.60-0.79	70-100	40-59
	2	0.49-0.59	50-70	30-39
	3	< 0.40	<50	>30

fI (infekcija stopala)	0	Nema simptoma/znakova infekcije
	1	Lokalna infekcija koja zahvaća samo kožu i potkožno tkivo
	2	Lokalna infekcija koja zahvaća slojeve dublje od kože/potkožnog tkiva
	3	Sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS)

	Ishemija-0				Ishemija-1				Ishemija-2				Ishemija-3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

Vrlo nizak rizik (VL): Klinički stupanj 1

Nizak rizik (L): Klinički stupanj 2

Umjereni rizik (M): Klinički stupanj 3

Visoki rizik (H): Klinički stupanj 4

Preuzeto iz Mills JL, Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). J Vasc Surg 2014; 59:220–34. E 1–2.

Procijenjeni rizik za amputaciju, godinu dana nakon revaskularizacijskog zahvata, prema rezultatima analize 569 pacijenata, bio je 0%, 8%, 11% i 38% za kliničke stupnjeve WIFI klasifikacije od 1 do 4. (127) Klinička istraživanja koja su uključila pacijente sa ŠB, PAB i ulkusima stopala, pokazala su da su visoki WIFI klinički stupnjevi, povezani sa povećanom vjerojatnošću amputacija, sa, prema jednoj studiji, učestalošću amputacija od 64% za klinički stupanj 4, WIFI klasifikacije. (128)

1.7 INHIBITORI NATRIJ-GLUKOZA KOTRANSPORTERA 2

Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 tj SGLT2 inhibitori predstavljaju noviju skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti tip 2, koja se koristi u liječenju šećerne bolesti od 2013. godine. Od tada do danas SGLT2 inhibitori su u brojnim studijama pokazali impresivne pozitivne učinke na pacijente s visokim kardiovaskularnim rizikom. Pokazali su značajno smanjenje kardiovaskularne i ukupne smrtnosti, hospitalizacija zbog srčanog popuštanja, poboljšanje albuminurije i usporavanje progresije KBB i to bez obzira na prisutnost ŠBT2. Zbog značajnih i konzistentnih pozitivnih kardiovaskularnih i renalnih učinaka, njihova upotreba se vrlo brzo proširila, i na bolesnike sa srčanim popuštanjem i kroničnom bubrežnom bolesti, neovisno o prisutnosti šećerne bolesti.

Razlikujemo dvije vrste SGLT kotransportera u tijelu. SGLT2 se najvećim dijelom nalaze u bubregu, dok se SGLT1 manjim dijelom nalaze u bubregu a većim dijelom u tankom crijevu, i vrlo su važni u apsorpciji glukoze iz crijeva. (129)

U bubrežima se preko SGLT2 i SGLT1 kotransportera odvija 100% reapsorpcije glukoze iz proksimalnog tubula, natrag u cirkulaciju, izbjegavajući na taj način gubitak energije glukozurijom. Oko 90-97% tubularne reapsorpcije glukoze odvija se preko SGLT2, koji su visokog kapaciteta a niskog afiniteta, dok se oko 3-10% reapsorpcije odvija preko SGLT1 kotransportera, koji su niskog kapaciteta a visokog afiniteta. Zajedno s glukozom, iz proksimalnog tubula se odvija i kotransport natrija, natrag u cirkulaciju. Gradijent natrija koji je potreban za adekvatan kotransport natrija i glukoze, stvara Na-K-ATP-aza koja se nalazi na bazolateralnoj membrane stanice proksimalnog tubula. Kada razina glukoze u plazmi prijeđe razinu od oko 10 mmol/L, biva premašen reapsorpcijski tubularni kapacitet za glukozu, i dolazi do glukozurije. (130)

U kroničnoj hiperglikemiji u sklopu šećerne bolesti, bubrezi mogu povećati broj SGLT kotransportera kao kompenzatorni odgovor na povećan intraluminalni protok glukoze, koji omogućava da se postigne reapsorpcija i kod viših vrijednosti glukoze u plazmi. (131) Da bi se mogao povećati broj SGLT2 kotransportera, Na-K ATP-za na bazolateralnoj membrane stanice proksimalnog tubula, troši povećanu količinu energije, i to bi hipotetski mogao biti jedan od mogućih patofizioloških mehanizama dijabetičke bolesti bubrega. SGLT2 inhibitori, dapagliflozin, empagliflozin i canagliflozin su visokoselektivni inhibitori za SGLT2 kotransporter. (132)

Antihiperglikemički učinak SGLT2 inhibitora temelji se na glukozuriji. Blokiranjem SGLT2 kotransportera, dolazi do kompenzatornog povećanja reapsorpcije glukoze preko SGLT1 kotransportera do oko 40%, kako bi se sprječilo značajniji gubitak energije. (133) Terapija SGLT2 inhibitorima dovodi do redukcije HbA1c za oko 0.5-1%. Glikemijski efekt je viši kod višeg početnog HbA1c i kod više glomerularne filtracije. Snižavanjem glomerularne filtracije, smanjuje se antihiperglikemijski efekt SGLT2 inhibitora, koji prestaje kod glomerularne filtracije manje od 30

ml/min/1.73m². Terapija SGLT2 inhibitorima nije povezana s povećanim rizikom od hipoglikemije. (134, 135) Terapija SGLT2 inhibitorima dovodi do redukcije tjelesne mase za oko 2 do 4 kg. Početni gubitak tjelesne mase povezan je s deplecijom volumena a kasniji sa gubitkom kalorija putem glukozurije. (136, 137)

Zajedno sa učinkom na glukozuriju, događa se učinak na natriurezu koji dovodi do povećanog gubitka natrija i vode iz tijela. (138) Zbog smanjenja volumena plazme, dolazi do snižavanja sistoličkog tlaka za oko 3-6 mm Hg i dijastoličkog tlaka za oko 1-1.5 mm Hg. (139) Povećana natriureza povećava dopremu natrija distalnom dijelu nefrona, što je ključno za zaštitu bubrega i normalizira mehanizam tubuloglomerularne povratne sprege. U kroničnoj hiperglikemiji, povećanjem broja SGLT2 kotransportera, raste prag za reapsorpciju glukoze ali i natrija, te se smanjuje količina natrija koja dolazi do jukstaglomerularnog aparata. Smanjena doprema natrija distalnom dijelu nefrona, stimulira tubuloglomerularnu povratnu spregu, koja dovodi do dilatacije aferentne arteriole, pokušavajući "normalizirati" dopremu natrija prema distalnom dijelu nefrona. Dilatacija aferentne arteriole dovodi do povećanja intraglomerularnog tlaka koji izaziva glomerularnu hiperfiltraciju, koja je tipična za inicijalnu fazu dijabetičke bolesti bubrega. Inhibicija SGLT2 kotransportera, povećava dopremu natrija jukstaglomerularnom aparatu, što dovodi do inhibicije tubuloglomerularne povratne sprege te posljedične konstrikcije aferentne arteriole. (132, 140) Dolazi do smanjenja intraglomerularnog tlaka i smanjenja hiperfiltracije, koji se prezentira incijalnim privremenim padom glomerularne filtracije, do kojeg dolazi nakon uvođenja SGLT2 inhibitora. (130)

Klinička istraživanja na pacijentima koji boluju i ne boluju od ŠB te imaju KBB, su pokazala da SGLT2 inhibitori dovode do značajne redukcije albuminurije. (141) Ovaj efekt je neovisan i aditivan je učinku blokade RAAS-a. Do smanjenja albuminurije dolazi zbog smanjenja intraglomerularnog tlaka i hiperfiltracije te zbog smanjenja sistemskog arterijskog tlaka. (140, 142) Neka istraživanja sugeriraju da SGLT2 inhibitori smanjuju disfunkciju i oštećenje podocita, koji također imaju SGLT2 kotransportere, preko povećanja inzulinske osjetljivosti i smanjenja glukotoksičnosti, što onda može dovesti i do smanjenja albuminurije. (143, 144)

Inhibicijom tubuloglomerularne povratne sprege, smanjenjem hiperfiltracije i smanjenjem povećane tubularne reapsorpcije glukoze, smanjuje se potrošnja energije i kisika u stanicama proksimalnog tubula čime se gubi poticaj za njihovu hipertrofiju. Smanjenjem razine glukoze u serumu te time i u stanicama proksimalnog tubula, smanjuje se stvaranje naprednih završnih proizvoda glikacije (AGE) koji utječu na funkciju mitohondrija i povećavaju oksidativni stres. (130, 132)

Smanjenjem potrošnje kisika i energije u stanicama proksimalnog tubula, povećava se tlak kisika u kori bubrega. Kompenzatorna veća aktivnost SGLT1 kotransportera, povećava potrošnju

energije i kisika u vanjskom dijelu medule bubrega, što preko HIF1 i HIF 2 (hypoxia-inducible factor) povećava oslobađanje eritropoetina. S druge strane, jedno istraživanje je pokazalo da dapagliflozin suprimira hepcidin, poznati supresor eritropoeze. Navedeno, zajedno sa blažim smanjenjem cirkulirajućeg volumena tekućine, dovodi do povećanja hemoglobina i hematokrita čime se može povećati isporuka kisika perifernim tkivima. (130, 145, 146, 147)

SGLT2 inhibitori smanjuju razinu inflamatornih markera, kao što su interleukin 6 (IL-6), faktor nekroze tumora (TNF), interferon gama (IFN γ), nuklearni faktor kapa B (NF- κ β), transformirajućeg faktor rasta beta (TGF-β). (148) SGLT2 inhibitori poboljšavaju funkciju mitohondrija i smanjuju proliferaciju mezangijskih stanica kao i broj miofibroblasta u srčanom mišiću. (149, 150)

Meta analiza velikog broja studija koje su analizirale potencijalne učinke SGLT2 inhibitora na endotelnu funkciju, pokazale su da SGLT2 inhibitori povećavaju bioraspoloživost dušikovog monoksida (NO) stvorenog u endotelnim stanicama i na taj način ponovno uspostavljaju, o endotelu ovisnu vazodilataciju kod oboljelih od ŠB. Zatim da SGLT2 inhibitori na pozitivan način utječu na proliferaciju, diferencijaciju, preživljenje i starenje endotelnih stanica te ostvaruju antioksidativne i antiinflamatorne efekte na endotelne stanice. Pokazano je da SGLT2 inhibitori preveniraju ubrzano smanjenje elastičnosti arterija kod ŠB. (151)

Studija koja je evaluirala mikrovaskularnu endotelnu funkciju na prstima ruku, koristeći RH-PAT (Reactive hyperemia - peripheral arterial tonometry) pokazala je značajno bolju funkciju mikrovaskularnog endotela u grupi pacijenata koji su primali dapagliflozin, u odnosu na pacijente koji nisu uzimali dapagliflozin. (152)

1.7.1 Utjecaj SGLT2 inhibitora na kroničnu bubrežnu bolest

EMPA-REG istraživanje ("Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes"), koje je uključilo 7020 pacijenata sa ŠBT2 i kardiovaskularnom (KV) bolesti ili KV rizicima, pokazalo je da empagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od pogoršanja bubrežne bolesti, smanjujući rizik za 39% u odnosu na placebo. (153)

CANVAS istraživanje ("CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) koje je uključilo 10142 pacijenata sa ŠBT2 i KV bolesti ili KV rizicima, pokazalo je da canagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od pogoršanja bubrežne bolesti, smanjujući rizik za 40 % u odnosu na placebo. (139)

DECLARE-TIMI 58 istraživanje (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) koje je uključilo 17160 pacijenata sa ŠBT2 i KV bolesti ili višestrukim KV rizičnim čimbenicima, pokazalo

je da dapagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od pogoršanja bubrežne bolesti, smanjujući rizik za 47 % u odnosu na placebo. (135)

CREDENCE istraživanje (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) je uključilo 4401 pacijenta sa ŠBT2 i albuminuričnom dijabetičkom bolesti bubrega, pri čemu je oko 50% pacijenata imalo verificiranu KV bolest. Istraživanje je pokazalo da canagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od kompozitnih bubrežnih ishoda (terminalna bolest bubrega, udvostručenje serumskog kreatinina, smrt zbog renalnih ili KV uzroka) i to za 30%, u odnosu na placebo, pri čemu je za 32% smanjen rizik razvoja terminalnog bubrežnog zatajenja, ponovno statistički značajno. (154)

DAPA-CKD istraživanje (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) je uključivalo 4304 pacijenta sa kroničnom bolesti bubrega (KBB - UACR > 200 mg/mmol i eGFR 25-75 ml/min/1.73m²) od kojih je oko 68% pacijenata imalo ŠB. Istraživanje je pokazalo da dapagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od kompozitnih bubrežnih ishoda (terminalna bolest bubrega, postojano smanjenje eGFR za \geq 50%, smrt zbog renalnih ili KV uzroka) i to za 39%, u odnosu na placebo. Kada su se kompozitni ishodi definirali kao terminalna bolest bubrega, postojano smanjenje eGFR za \geq 50% i smrt zbog renalnih uzroka, onda je smanjenje rizika u grupi koja je uzimala dapagliflozin iznosilo 44%. (141)

Krajem 2022. godine, objavljena je meta analiza “Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group “koja je uključila 13 velikih studija kardiorrenalnih ishoda, s ukupno 90 413 pacijenata, s KV bolešću ili visokim KV rizikom ili KBB-om, od kojih 74 804 pacijenta sa ŠBT2, u kojima su uspoređivani SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, canagliflozin, sotagliflozin) u odnosu na placebo. Pokazano je da SGLT2 inhibitori, u navedenim skupinama pacijenata, smanjuju relativni rizik za progresiju bubrežne bolesti za 38% kod pacijenata sa ŠBT2 te za 31% kod pacijenata bez ŠBT2. Progresija bubrežne bolesti je definirana kao Smanjenje eGFR \geq 50% i/ili početak bubrežnog nadomjesnog liječenja i/ili smanjenje eGFR < 15 (ili 10 ml/min) i/ili smrt zbog renalnih uzroka. (155)

1.7.2 Utjecaj SGLT2 inhibitora na kardiovaskularne ishode i smrtnost

CANVAS istraživanje (“CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) koje je uključilo 10142 pacijenata sa ŠBT2 i kardiovaskularnom (KV) bolesti ili KV rizicima, pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika za kompozitne ishode (nefatalni moždani udar, nefatalni srčani udar, kardiovaskularna smrt) od 14%, kod pacijenata koji su uzimali canagliflozin u odnosu na placebo.

Najveći benefiti odnosili su se na statistički značajno smanjenje rizika od hospitalizacija zbog srčanog popuštanja (za 33%). (139)

EMPA-REG istraživanje ("Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes"), koje je uključilo 7020 pacijenata sa ŠBT2 i kardiovaskularnom (KV) bolesti pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika za kompozitne ishode (nefatalni moždani udar, nefatalni srčani udar, kardiovaskularna smrt) od 14%, kod pacijenata koji su uzimali empagliflozin u odnosu na placebo. Najveći benefiti odnosili su se na statistički značajno smanjenje rizika od kardiovaskularne smrti (za 38%), hospitalizacija zbog srčanog popuštanja (za 35%) i ukupnu smrtnost (za 32%). (153)

DECLARE-TIMI 58 istraživanje (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) koje je uključilo 17160 pacijenata sa ŠBT2 i kardiovaskularnom (KV) bolesti ili višestrukim KV rizičnim čimbenicima, nije pokazalo statistički značajno smanjenje rizika za kompozitne ishode (nefatalni moždani udar, nefatalni srčani udar, kardiovaskularna smrt) kod pacijenata koji su uzimali dapagliflozin u odnosu na placebo (HR 0.93, CI 0.84-1.03). U navedenoj studiji, grupa pacijenata koja je uzimala dapagliflozin imala je statistički značajno smanjenje rizika od hospitalizacija zbog srčanog popuštanja i to za 27%, u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo. U ovom istraživanju bio je značajno manji broj pacijenata s verificiranom ASCVD (oko 40%) u odnosu na EMPA-REG (99%) i CANVAS (66%). (135)

CREDESCENCE istraživanje (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) koje je uključilo 4401 pacijenta sa ŠBT2 i albuminuričnom dijabetičkom bolesti bubrega, pri čemu je oko 50% pacijenata imalo verificiranu KV bolest, pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika za kompozitne ishode (nefatalni moždani udar, nefatalni srčani udar, kardiovaskularna smrt) od 20 %, kod pacijenata koji su uzimali canagliflozin u odnosu na placebo. Najveći benefiti odnosili su se na statistički značajno smanjenje rizika od hospitalizacija zbog srčanog popuštanja (za 39%) i kompozitnog ishoda za KV smrtnost i hospitalizacija zbog srčanog popuštanja (za 31%). (154)

DAPA-CKD istraživanje (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) koje je uključivalo 4304 pacijenta sa kroničnom bolesti bubrega (KBB - UACR > 200 mg/mmol i eGFR 25-75 ml/min/1.73m²) od kojih je oko 68% pacijenata imalo ŠB, pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika za 29%, za kompozitne ishode (KV smrtnost i hospitalizacija zbog srčanog popuštanja) te 31% za ukupnu smrtnost. (141)

DAPA-HF istraživanje (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) koje je uključivalo 4744 ispitanika sa simptomatskim srčanim popuštanjem uz ejekejsku frakciju jednaku ili manju od 40%, pri čemu je 45% ispitanika imalo ŠBT2, pokazalo je statistički signifikantno smanjenje rizika za kompozitni ishod (pogoršanje srčanog popuštanja ili KV smrt) za

26% te statistički signifikantno smanjenje rizika za prvo pogoršanje srčanog popuštanja za 30% i KV smrtnost za 18%, u odnosu na placebo. Efekt dapagliflozin na kompozitni ishod (pogoršanje srčanog popuštanja ili KV smrt) bio je konzistentan, bez obzira na prisutnost ŠBT2. (156)

DELIVER istraživanje (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) koje je uključivalo 6263 ispitanika sa ejekcijskom frakcijom većom od 40%, pri čemu je 44% ispitanika imalo ŠBT2, pokazalo je statistički signifikantno smanjenje rizika za kompozitni ishod (pogoršanje srčanog popuštanja definirano kao hospitalizacija ili javljanje u hitnu službu zbog srčanog popuštanja ili KV smrt) za 18%, u usporedbi s placebom. Rezultati su bili konzistentni bez obzira na prisutnost ŠBT2. (157)

VERTIS-CV istraživanje (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial) koje je uključivalo 8246 pacijenta sa ŠBT2 i utvrđenom ASCVD, pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika od 30% za hospitalizaciju zbog srčanog popuštanja. Nije pokazao značajno smanjenje rizika od kompozitnih kardiovaskularnih, niti od kompozitnih renalnih ishoda. (158)

Ranije je spomenuta meta analiza “Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group“ koja je uključila 13 velikih studija kardiorrenalnih ishoda, s ukupno 90 413 pacijenata, s KV bolešću ili visokim KV rizikom ili KBB-om, od kojih 74 804 pacijenta sa ŠBT2, u kojima su uspoređivani SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, canagliflozin, sotagliflozin) u odnosu na placebo. Pokazano je da SGLT2 inhibitori, u navedenim skupinama pacijenata, smanjuju relativni rizik za KV smrtnost i hospitalizaciju zbog srčanog popuštanja za 23% kod pacijenata sa ŠBT2 te za 21% kod pacijenata bez ŠBT2. (155)

1.7.3 Smjernice za terapiju SGLT2 inhibitorima

Prema smjernicama Američkog dijabetološkog društva (ADA, od engl. American Diabetes Association) i Europskog udruženja za proučavanje dijabetesa (EASD, od engl. European Association for the Study of Diabetes) kod pacijenata sa ŠBT2 i ustanovljenom ASCVD ili visokim rizikom za istu, savjetuje se uvođenje SGLT2 inhibitora, s dokazanim KV učincima, radi regulacije glikemije i smanjenja kardiovaskularnog rizika i to, neovisno o vrijednosti HbA1c ili terapiji metforminom. Među ASCVD su, između ostalog, uvršteni svi revaskularizacijski zahvati i amputacije.

Kod pacijenata sa srčanim popuštanjem ili s održanom ili s reduciranom ejekcijskom frakcijom, savjetuje se uvođenje SGLT2 inhibitora u prvoj liniji liječenja, radi kontrole glikemije i smanjenja rizika od hospitalizacija zbog srčanog popuštanja i kardiovaskularne smrti, ali i zbog smanjivanja simptoma i fizičkih ograničenja te povećanja kvalitete života.

Kod pacijenata s ŠBT2 i KBB (eGFR 20-60 ml/min/1.73m² i/ili albuminurija) indicirano je uvođenje SGLT2 inhibitora, sa dokazom renoprotektivnog učinka, u prvoj liniji liječenja, zbog smanjivanja rizika progresije KBB i smanjivanja rizika KV događaja i hospitalizacija zbog srčanog popuštanja. Učinci SGLT2 inhibitora na snižavanje glikemije kod eGFR manje od 45 ml/min/1.73m² su smanjeni. (159, 160)

Prema nefrološkim KDIGO (“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”) smjernicama SGLT2 inhibitori se savjetuju u prvoj liniji liječenja kod osoba sa ŠBT2 i KBB sa eGFR \geq 20 ml/min/1.73m², zatim kod osoba sa ŠBT2 i KBB sa eGFR \geq 20 ml/min/1.73m² i albuminurijom \geq 20 mg/mmol i kod osoba sa ŠBT2 i KBB sa eGFR \geq 20 ml/min/1.73m² i sa srčanim popuštanjem, neovisno o albuminuriji. (161)

Smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC, od engl. European Society of Cardiology) preporučaju liječenje SGLT2 inhibitorima (dapagliflozin ili empagliflozin) kod pacijenata sa simptomatskim srčanim popuštanjem, s očuvanom i s reduciranom sistoličkom funkcijom (uključujući pacijente s umjereno reduciranom sistoličkom funkcijom), neovisno o postojanju ŠBT2, radi smanjenja rizika od hospitalizacija zbog srčanog popuštanja i smanjenja rizika od KV smrtnosti. (162) Vrlo recentne ESC smjernice o zbrinjavanju pacijenata s PAB i bolestima aorte, savjetuju liječenje SGLT2 inhibitorima, s dokazanim KV benefitima, kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB, a radi smanjenja KV događaja, neovisno o početnoj vrijednosti HbA1c i konkomitantnoj antihiperglikemičkoj terapiji. (163)

Prema smjernicama Međunarodne radne skupine za dijabetičko stopalo (IWGDF, od engl. The International Working Group on the Diabetic Foot), ne preporuča se uvođenje terapije SGLT2 inhibitorima osobama s ulkusom povezanim sa šećernom bolesti (DFU, od engl. Diabetic Foot Ulcer) ili gangrenom stopala. Također se sugerira da se kod pacijenata s DFU ili gangrenom stopala, koji već uzimaju SGLT2 inhibitore, isti privremeno isključe iz terapije, dok rana na stopalu ne zacijeli. (16)

1.7.4 Neželjeni učinci SGLT2 inhibitora

Potencijalni neželjeni učinci povezani s terapijom SGLT2 inhibitora su dijabetička ketoacidoza (DKA), uključujući i euglikemijsku dijabetičku ketoacidozu, zbog čega se ne preporuča uvođenje lijeka kod značajnije smanjene rezerve beta stanica gušterače te se također savjetuje ukidanje lijeka 3 do 4 dana prije operativnog zahvata, tijekom akutne bolesti te tijekom produljenog posta, kako bi se smanjili potencijalni rizici od DKA. Povećan je rizik od urinarnih i genitalnih gljivičnih infekcija te su opisani rijetki slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa ili Furnier-ove gangrene.

Sugerira se također pripaziti na volumni status pacijenta, tj po potrebi reducirati hipovolemijsku/diuretsku terapiju.

Od 2017. do 2020. godine canagliflozin je imao najviše sigurnosno upozorenje Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, od engl. Food And Drug Association), tzv “black box warning” zbog povećanog rizika od amputacija. FDA je 2020. godine uklonila “black box warning” za canagliflozin, uz obrazloženje, povećanja broja dokaza o značajnim kardiorrenalnim benefitima te manje povećanog rizika od amputacija nego u ranijim studijama. U uputama o lijeku je zadržano upozorenje od amputacija s preporukom da se razmotri ukidanje lijeka ukoliko se pojavi stanje koje može prethoditi amputaciji, kao što su ulkus, infekcija, osteomijelitis ili gangrena. U uputama o lijeku za dapagliflozin i empagliflozin, navedeno je upozorenje vezano uz amputacije donjih ekstremiteta no bez ograničenja vezano uz uzimanje lijeka. (159, 164, 165, 166, 167)

1.7.5 Povezanost SGLT2 inhibitora s amputacijama

U CANVAS istraživanju (“CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) koje je uključilo 10142 pacijenata sa ŠBT2 i kardiovaskularnom (KV) bolesti ili KV rizicima, pacijenti koji su uzimali canagliflozin imali su statistički značajan, gotovo dvostruko veći relativni rizik od amputacija u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo. (HR 1.97, CI 1.41-2.75) (139)

CREDESCENCE istraživanje (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) koje je uključilo 4401 pacijenta sa ŠBT2 i albuminuričnom dijabetičkom bolesti bubrega, pri čemu je oko 50% pacijenata imalo verificiranu KV bolest, nije pokazalo povećan rizik od amputacija u grupi bolesnika koja je uzimala canagliflozin, u odnosu na placebo. (HR 1.11, CI 0.79-1.56). (139)

Analizom pacijenata iz DECLARE-TIMI 58 istraživanja, koji nisu imali PAB, nije nađeno razlike u udjelu amputacija između pacijenata koji su uzimali dapagliflozin (1.0 %) u odnosu na one koji su uzimali placebo (1.1%), HR 0.93, CI 0.68 - 1.26. Među pacijentima s PAB, ukupno je bilo 8.6% (N=44/521) amputacija u skupini koja je uzimala dapagliflozin u odnosu na 5.6% (N=28/502) amputacija u skupini koja je uzimala placebo, no navedena razlika nije dosegla značajnost (HR 1.51 CI 0.94-2.42). (168)

U ranije spomenutoj meta analizi “Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group“ koja je uključila 13 velikih studija kardiorrenalnih ishoda, s ukupno 90 413 pacijenata, u kojima su uspoređivani SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, canagliflozin, sotagliflozin) u odnosu na placebo, pokazano je da SGLT2 inhibitori, statistički značajno povećavaju

relativni rizik za amputacije donjih ekstremiteta i to za 15% (od 2-30%) kod osoba sa ŠB2 i KV bolesti ili KV rizikom ili KBB-om. (155)

1. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Liječenje dapagliflozinom dovodi do pogoršanja vrijednosti TcPO₂ stopala tj pogoršanja mikrocirkulacije stopala, kod pacijenata sa ŠBT2, koje je izraženije kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB nego kod pacijenata sa ŠBT2 koji nemaju PAB.
2. Smanjenje vrijednosti TcPO₂ stopala tj stupanj pogoršanja mikrocirkulacije izraženiji je kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB koji su liječeni dapagliflozinom nego kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, derivati sulfonilureje, DPP-4 inhibitori, inzulin).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj istraživanja je ispitati dovodi li terapija dapagliflozinom do promjene vrijednosti TcPO₂ stopala tj promjene mikrocirkulacije stopala, kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB, u odnosu na pacijente sa ŠBT2 bez PAB te također u odnosu na pacijente sa ŠBT2 i PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, derivati sulfonilureje, inzulin).

Ostali ciljevi su ispitati postoje li razlike u metaboličkim parametarima, parametarima koagulacije, bubrežne i srčane funkcije, antropometrijskim parametrima, pušenju, komorbiditetima te anamnezi revaskularizacijskih zahvata, koje se mogu povezati sa dinamikom promjene vrijednosti TcPO₂ unutar grupa i među grupama.

3. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici i dizajn studije

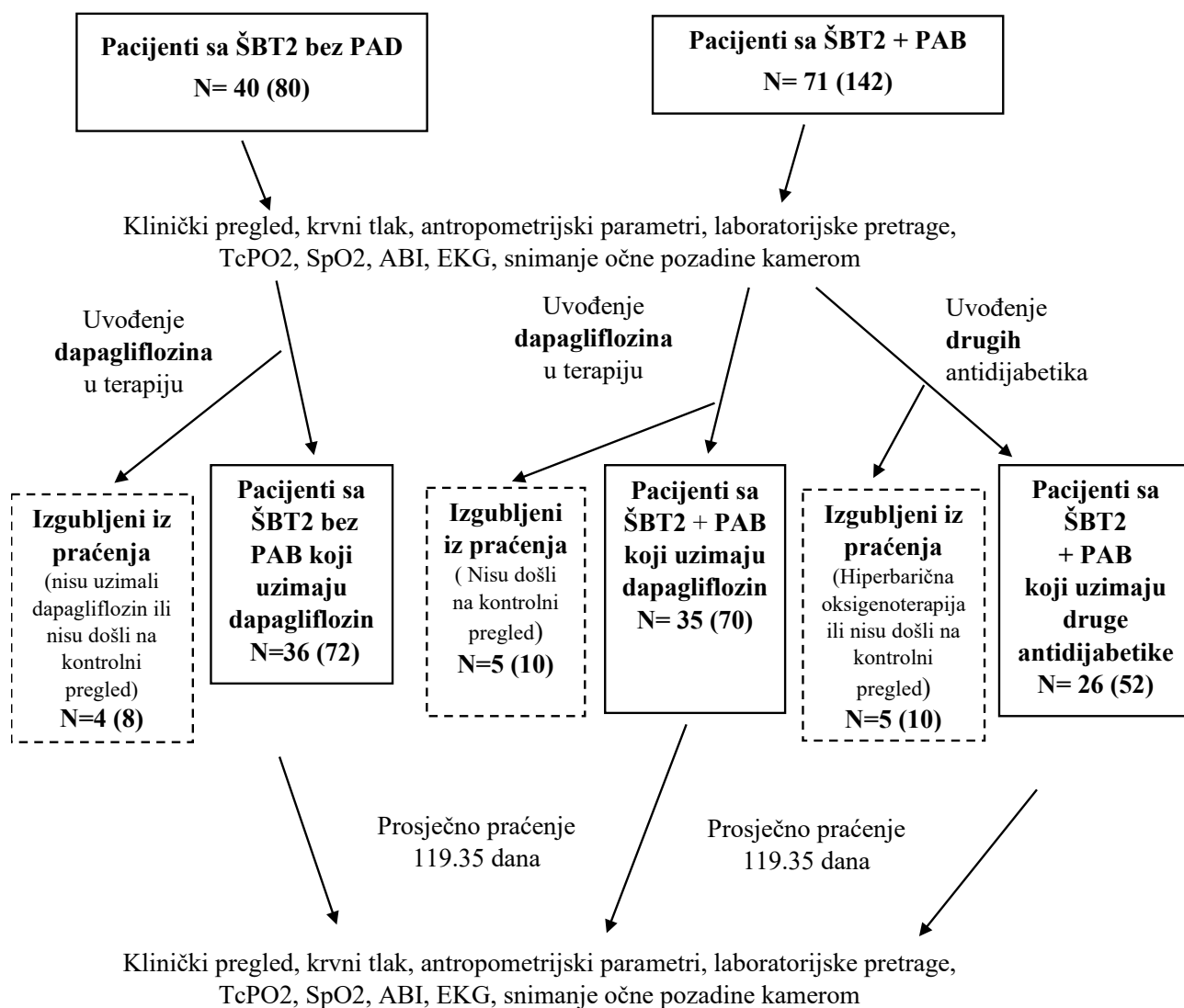
Ovo je prospektivna randomizirana pilot studija, koja je provedena u periodu od ožujka 2024. do srpnja 2024. godine u Poliklinici Sveučilišne klinike za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma “Vuk Vrhovac”, Kliničke bolnice Merkur, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ova pilot studija dio je veće studije koja će trajati minimalno godinu dana i uključivati će veći broj pacijenata. Tijekom navedenog perioda, planirane su redovite kontrole kliničkog stanja pacijenta, laboratorijskih parametara, ABI i TcPO₂ mjerenja na stopalima, svakih 3 do 6 mjeseci kako bi se pratila dinamika mogućih promjena u laboratorijskim nalazima, vrijednostima ABI, tkivnoj oksigenaciji tj. mikrocirkulaciji stopala tijekom vremena i nakon terapijskih intervencija. U studiju je inicijalno uključeno 111 pacijenata sa ŠBT2 koji su prethodno bili liječeni standardnom antidijabetičkom terapijom (metformin i/ili DPP-4 inhibitor i/ili sulfonilureja i/ili inzulin). Od ukupnog broja pacijenata, njih 71 su imali utvrđenu PAB a njih 41 nisu imali utvrđenu PAB. Pacijenti s PAB su većinom regrutirani iz Zavoda za vaskularnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju, Kliničke bolnice Merkur, pretraživanjem bolničkog informativnog sustava i pozivani telefonom na pregled u dijabetološku ambulantu. Kod malog broja pacijenata sa ŠBT2, PAB je otkrivena tijekom pregleda u dijabetološkoj ambulanti, u koju ih je uputio njihov obiteljski liječnik, radi regulacije šećerne bolesti i procjene kroničnih dijabetičkih komplikacija. Svi pacijenti sa ŠBT2 koji nemaju PAB su regrutirani iz dijabetološke ambulante u koju ih je uputio obiteljski liječnik radi regulacije šećerne bolesti i procjene kroničnih dijabetičkih komplikacija. Uključni kriteriji su bili pacijenti od 40. do 85. godina starosti, sa ŠBT2, s ili bez PAB, koji u liječenju ŠBT2 uzimaju metformin i/ili DPP-4 inhibitor i/ili sulfonilureju i/ili inzulin. Isključni kriteriji su bili, akutno i/ili teško bolesni pacijenti, pacijenti sa ŠBT2 s ili bez PAB koji uzimaju tiazolidindione, agoniste GLP-1 receptora ili kombinaciju agonista GLP-1 i GIP receptora, pacijenti s akutnom ishemijskom donjeg ekstremiteta, pacijenti kojima je učinjena periferna revaskularizacija i/ili angiografija unatrag 4 tjedna, pacijenti sa uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti te procijenjenom glomerularnom filtracijom manjom od 15 mL/min/1.73 m², pacijenti na kroničnoj nadomjesnoj bubrežnoj terapiji dijalizom, pacijenti s aktivnom zloćudnom bolesti i pacijenti sa sklerodermijom. Pacijenti sa ŠBT2 i PAB su bili randomizirani u 2 grupe prema redosljedu dolaska na pregled u dijabetološku ambulantu. Kod prva 22 pacijenta sa PAB, u terapiju je uveden dapagliflozin, a kod sljedeća 22 pacijenta sa PAB, ukoliko je postojala indikacija, korigirana je doza postojećih antidijabetika ili su uvedeni novi/drugi antidijabetici (metformin i/ili DPP-4 inhibitor i/ili sulfonilureja i/ili inzulin) i tako je dalje postupak ponavljan. Dapagliflozin je uveden u terapiju svim bolesnicima sa ŠBT2 bez PAB.

Na početku studije, prije terapijske intervencije svakom pacijentu je učinjen klinički pregled, mjerenje krvnog tlaka i antropometrijskih parametara te laboratorijske pretrage, mjerenje TcPO₂ i ABI, mjerenje saturacije kisika pulsnim oksimetrom (SpO₂), elektrokardiogram (EKG), snimanje očne pozadine oba oka, color-foto, dva standardna polja (makularno/disk-nazalno polje) sa VISUCAM Zeiss kamerom, a sve pretrage, osim snimanja očne pozadine kamerom, su ponovljene i nakon perioda praćenja.

Vrijednosti TcPO₂ stopala su zasebno mjerene na svakom donjem ekstremitetu (stopalu ili bataljku nakon amputacije) te su i analizirani zasebno, tj od ukupno 97 pacijenata su analizirana 194 očitavanja donjih ekstremiteta, i to 122 očitavanja u grupama pacijenata s PAD i 72 očitavanja u grupi pacijenata bez PAB (Slika 4.1)

Tijekom praćenja pacijenti su liječeni prema aktualnim smjernicama i stupnju procijenjenog kardiovaskularnog rizika, sa ciljem postizanja što bolje kontrole krvnog tlaka, razine lipoproteina i glukoze u krvi te prevencije trombohemijskih incidenata. U skladu s tim, osim prethodno spomenute korekcije antidiabetičke terapije, nekim je pacijentima novouvedena terapija ACE inhibitorima ili ARB-ovima, hipolipemicima (statinima) te acetilsalicilnom kiselinom (ASKA) i antikoagulatnim lijekovima (rivaroksaban). Svi pacijenti u grupi s PAB imali su vrlo visok kardiovaskularni rizik, uključujući pacijente iz grupe bez PAB, koji su imali u anamnezi cerebrovaskularnu bolest i/ili ishemijsku bolest srca. Ostali pacijenti u grupi bez PAB imali su umjeren ili visok kardiovaskularni rizik. Hipolipemička terapija (statini s ili bez ezetimiba) su preporučeni svim pacijentima sukladno njihovom procijenjenom kardiovaskularnom riziku; terapija ACE inhibitorima ili ARB-ovima sukladno smjernicama "American diabetes association" iz 2024. godine, a antiagregacijska i/ili antikoagulantna terapija bila je preporučena svim pacijentima s PAB i/ili cerebrovaskularnom i/ili kardiovaskularnoj bolesti.

Pacijenti koji su tijekom studije liječeni hiperbaričnom oksigenoterapijom ili im je učinjen dodatni periferni revaskularizacijski zahvat, kojima je dijagnosticirana zloćudna bolest i/ili započeto sustavno antineoplastičko liječenje, kao i pacijenti kojima su u terapiju uvedeni tiazolidindioni i/ili agonisti GLP-1 receptora i/ili kombinacija agonista GLP-1 i GIP receptora, isključeni su iz studije. Od ukupno 111 pacijenata, u studiji je ostalo 97 pacijenata i njihovi su podaci analizirani. Iz studije je isključeno 14 pacijenata, 1 pacijent zbog provedene hiperbarične oksigenoterapije tijekom studije, a dodatnih 13 pacijenata zbog neuzimanja preporučene terapije dapagliflozinom ili neodazivanja na kontrolni pregled.



Slika 2 Dijagram tijeka istraživanja; Drugi antidiijabetici (metformin i/ili DPP-4 inhibitor i/ili sulfonilureja i/ili inzulin)

Mjerenja pedo-brahijalnog indeksa ili indeksa gležanj - stopalo (ABI) učinjena su na 194 donja ekstremiteta. Kod dijela pacijenata nije uspjelo mjerenje ABI zbog tehničkih ograničenja uređaja, odnosno nemogućnosti uređaja da izmjeri arterijski tlak na razini gležnja, zbog oslabljenih arterijskih pulzacija. Zbog nedovoljnog broja uspješnih mjerenja u grupama pacijenata s PAB, analizirana su samo mjerenja iz grupe pacijenata bez PAB i to ukupno 63 mjerenja na sa 63 donja ekstremiteta.

4.2. Postupci

4.2.1. Dijagnoza periferne arterijske bolesti

Periferna arterijska bolest (PAB) je većini bolesnika dijagnosticirana višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom -angiografijom (MSCTa) ili/i digitalnom subtrakcijskom angiografijom, budući da su većini pacijenata učinjeni periferni revaskularizacijski postupci. Kod malog broja pacijenata, PAB je dijagnosticirana ultrazvučnim doplerom i to odsutnošću normalnog trifazičnog spektra signala, odnosno prisutnošću bifazičnih i/ili monofazičnih spektara signala na jednoj od arterija nogu.

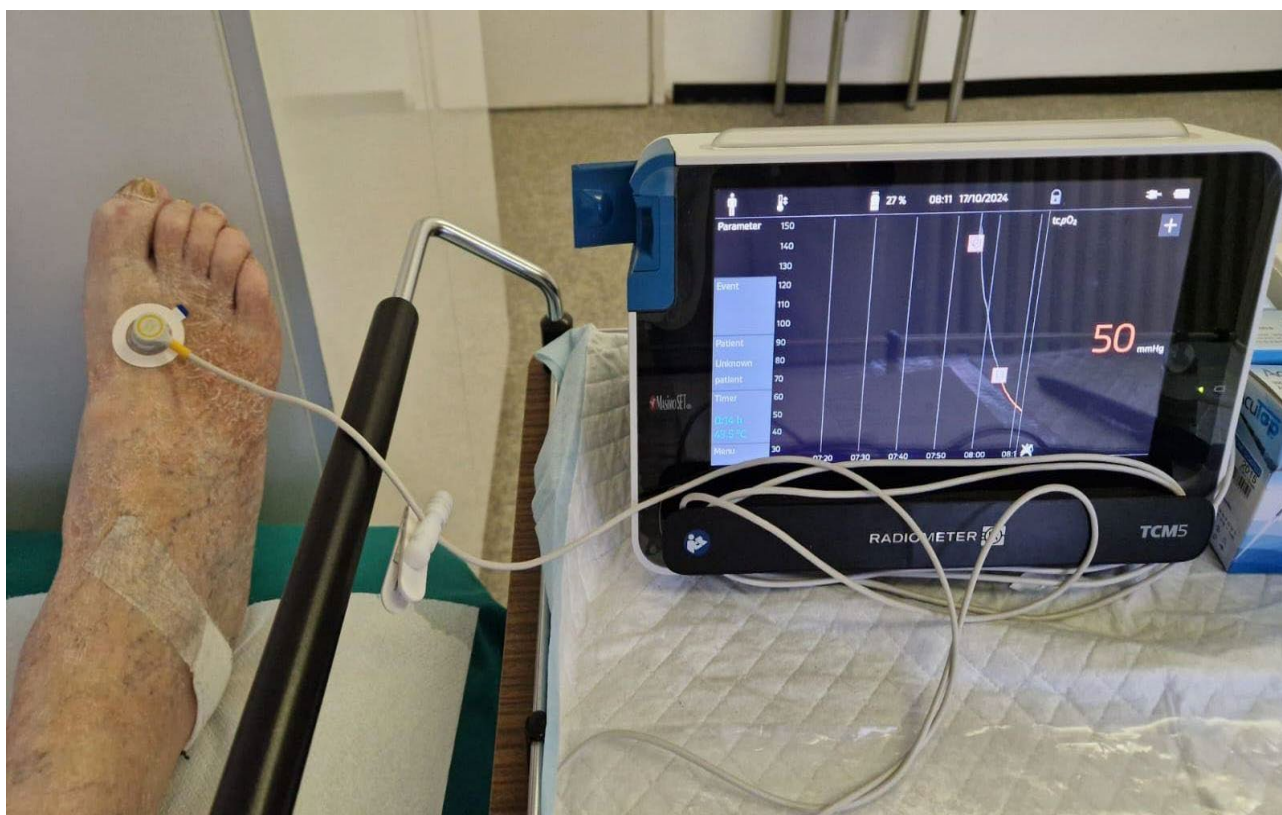
4.2.2. Pedo-brahijalni indeks ili indeks gležanj - nadlaktica

Pedo-brahijalni indeks (ABI) se računa dijeleći najviši sistolički tlak mjeren u području gležnja sa brahijalnim sistoličkim tlakom. Ovaj indeks nam služi kao probir za PAB ali nam ujedno može dati i okvirnu informaciju o težini PAB. Prije početka mjerenja, pacijent treba ležati na leđima barem 15 minuta sa ekstremitetima paralelnima sa tijelom. Za mjerenje ABI-a, koristili smo uređaj MESI mTABLET sa dijagnostičkim modulom za mjerenje krvnog tlaka, model/tip TBPMD, serijski broj 1211-MDGO, proizveden u Ljubljani u Sloveniji, koji ima 4 manžete, koje se simultano postavljaju na obje ruke i noge. Ukoliko uređaj nije mogao izmjeriti sistolički tlak na razini gležnja zbog oslabljenog pulsa, uslijed teške PAB, rezultati nisu uključeni u statističku analizu podataka.

4.2.3. Procjena mikrocirkulacije – mjerenje transkutane tkivne oksimetrije

Senzor/elektroda uređaja TCM5 serije, transkutanog monitora (Radiometer, Denmark) postavlja se na kožu dorzuma stopala ili bataljka te zagrijava potkožno tkivo izazivajući lokalnu hiperemiju, povećavajući protok krvi i povećavajući razinu kisika. Elektroda se zagrijava na temperaturu od 45 C a isporučuje temperaturu od oko 43 C, poboljšavajući na taj način oksigenaciju kapilarne krvi. Ovisno o tlaku kisika, kisik difundira iz kapilare kroz epidermis do elektrode koja je smještena na površini kože. Molekula kisika difundira iz epidermisa, kroz membranu, koja se nalazi između kože i elektrode, stvarajući elektrokemijsku reakciju, a nastali električni signal koji odgovara koncentraciji kisika u kapilarnoj krvi, bilježi elektroda. Nakon aplikacije senzor se zagrijava oko 10-15 minuta i mora se kalibrirati svakih 4 do 8 sati. Mjerenje transkutane tkivne oksimetrije (TcPO₂) na jednom mjestu traje prosječno oko 35 minuta za svaku nogu posebno. Senzor je potrebno postaviti na kožu bez dlaka, bez defekata, ulkusa ili dilatiranih površinskih vena. Elektrode se ne smiju stavljati neposredno iznad kosti, prethodnih kirurških zahvata, ožiljaka, edema ili upalno promijenjenog mekog tkiva jer rezultati neće biti pouzdani. Pacijenti su upozoreni da ne puše cigarete niti

konzumiraju kofein minimalno sat vremena prije pretrage. Pacijenti su tijekom izvođenja testa čitavo vrijeme u ležećem položaju u prostoriji sobne temperature (oko 23-25 stupnjeva C). Slika 3



Slika 3 Mjerenje transkutanog tlaka kisika (TcPo2) na stopalu

4.2.4. Mjerenje saturacije hemoglobina u krvi pulsni oksimetrom

Budući da jedan od uzroka snižene vrijednosti TcPO2 stopala, može biti i arterijska hipoksemija, zbog bolesti srca i pluća, svakom je pacijentu simultano sa TcPO2 pretragom, učinjena i pretraga mjerenja saturacije kisika u perifernoj krvi, na jednom od prstiju ruke. Korišten je pulsni oksimetar, model MD300C29, proizvođača Beijing Choice Electronic Technology Co. Ltd. Iz Pekinga, Kina.

4.2.5. Fotografija očne pozadine

Većini pacijenata snimljena je fotografija očne pozadine sa standardnom 45° VISUCAM Zeiss fundus kamerom (Carl Zeiss Meditec AG, Goechwitz Str. 51-52, 07745 Jena, Germany). Snimke očne pozadine je analizirao oftalmolog, subspecijalist za stražnji segment oka, koji je i napisao nalaz. Pacijentima koji se oftalmološki kontroliraju i liječe u drugim ustanovama, nije

učinjeno snimanje očne pozadine, nego je izvršen uvid u njihov oftalmološki nalaz i isti je zapisan u njihovu povijest bolesti u bolničkom informatičkom sustavu.

4.2.6. Laboratorijske pretrage

Laboratorijske su učinjene na početku i na kraju perioda praćenja. Krv je uzorokovana nakon minimalno 12h posta. Glikirani hemoglobin (HbA1c) je mjeren koristeći automatizirana turbidimetrijska metoda imunoinhibicije, (HbA1c Gen 3, Cobas Integra 400 Plus, Roche Diagnostic, Basel, Switzerland) i izražen u postotcima sukladno "National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)".

U tablici 9. naveden je popis ostalih laboratorijskih pretraga, sa korištenim metodama i proizvođačem.

pretraga	metoda	proizvođač
kompletna krvna slika (KKS) i diferencijalna krvna slika (DKS),	a) Metoda impedancije s hidrodinamičkim fokusiranjem: -za broj eritrocita, hematokrit, za trombocite b) Metoda protočne citometrije pomoću poluvodičkog lasera: - za broj leukocita, za DKS, za eritroblaste, za retikulocite c) SLS metoda (eng.sodium-lauryl-sulphate; natrijev lauril sulfat) za određivanje koncentracije hemoglobina d) računске metode nakon određivanja eritrocita i trombocita impedancijom: za eritrocitne konstante (MCV, MCH i MCHC) i za trombocitne konstante (trombokrit, MPV)	Sysmex Corporation, Kobe, Japan
protrombinsko vrijeme (PV)	Koagulometrijska (mjerenje vremena u sekundama potrebnog za stvaranje fibrinskog ugruška) metoda po Quicku	Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka
Protrombinsko vrijeme-INR (PV-INR)	Standardizirani način izražavanja PV vrijednosti jer različiti proizvođači koriste tromboplastin raznog porijekla pa se rezultati PV mogu razlikovati od laboratorija do laboratorija -Računa se iz PV-a pacijenta prema formuli: $INR = \left(\frac{PV_{pacijenta}}{PV_{normal, plazme}} \right)^{ISI}$	Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka
aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)	Koagulometrijska metoda koristeći fosfolipide i kalcijeve ione u reagensu	Siemens Healthcare Diagnostics Products

		GmbH, Marburg, Njemačka
Fibrinogen	Koagulometrijska metoda, modificirana metoda po Claussu	Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka
D-dimeri	Imunoturbidimetrijska metoda	Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka
Kalij, natrij, kloridi	Indirektna potenciometrija koristeći ISE (ion-selektivne elektrode za kalij/natrij/kloride)	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Ionizirani kalcij	Direktna potenciometrija pomoću ISE	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
Ukupni kalcij	Fotometrija s arsenazo-III-kromogenom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Anorganski fosfati	Fotometrija s amonij-molibdatom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
željezo	Fotometrijska metoda s TPTZ[2,4,6-Tri-(2-piridil)-5-triazin]kao kromogenom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC)	Računska metoda (UIBC + željezo)	/
nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC)	fotometrijska metoda s 2-nitrozo-5-(N-propil-N-sulfopropilamino) fenolom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Ureja	Fotometrija s ureazom i glutamat dehidrogenazom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Kreatinin	Dvije metode: a) Metoda s alkalnim pikratom (velika većina SKVV pacijenata)	Beckman Coulter, Inc,

	b) enzimska metoda	Brea, CA, SAD
Urati	Fotometrija s urikazom i peroksidazom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Ukupni bilirubin	Fotometrija s diazo reagensom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
aspartat-aminotransferaza (AST)	Kinetička spektrofotometrijska UV metoda s piridoksal-fosfatom (preporučena IFCC metoda)	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
alanin-aminotransferaza (ALT)	Kinetička spektrofotometrijska UV metoda s piridoksal-fosfatom (preporučena IFCC metoda)	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
gama-glutamil transferaza (GGT)	Kinetička spektrofotometrijska metoda pomoću gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanlida (preporučena IFCC metoda)	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
alkalna fosfataza (ALP)	Kinetička spektrofotometrijska metoda pomoću 2- amino-2-metil-1-propanola (preporučena IFCC metoda)	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Ukupni kolesterol	Fotometrija s kolesterol oksidazom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
lipoproteini visoke gustoće (HDL)	Homogena enzimimunoinhibicijska metoda	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
lipoproteini niske gustoće (LDL)	a) Kod pacijenata s konc. triglicerida $\leq 4,5$ mmol/L: Friedewaldova jednadžba (računska metoda) b) kod pacijenata s konc. triglicerida $> 4,5$ mmol/L: neizravno određivanje LDL-a putem kolesterola izmjenog nakon precipitacije seruma s SDS-om (natrijev dodecil sulfat)	/
lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL)	a) Kod pacijenata s konc. triglicerida $\leq 4,5$ mmol/L: koncentracija triglicerida podijeljena s 2,2 b) kod pacijenata s konc. triglicerida $> 4,5$ mmol/L: neizravno određivanje putem kolesterola izmjenog nakon precipitacije seruma s SDS-om (natrijev dodecil sulfat)	/

Trigliceridi	Fotometrija s glicerolfosfat-oksidadom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Ne-HDL	Računska pretraga (oduzimanjem konc.HDL-a od konc.ukupnog kolesterola)	/
lipoprotein (a)	Imunoturbidimetrijska metoda	Sentinel Diagnostics, Milano, Italija
apolipoprotein A1	Imunoturbidimetrijska metoda	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
apolipoprotein B	Imunoturbidimetrijska metoda	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Ukupni proteini	Fotometrija s biuret reagensom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Albumin	Fotometrija s bromkrezol-zelenilom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
c reaktivni protein	Imunoturbidimetrijska metoda	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Feritin	Imunokemijska metoda elektrokemiluminiscencije–ECLIA	Roche Diagnostics GmbH, Meinheim, Njemačka
visokoosjetljivi troponin I (troponin I)	Imunokemijska metoda kemiluminiscencije sa paramagnetskim mikročesticama- CMIA	Abbott Laboratories, Illinois, SAD
N-terminalni fragment B-tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP)	Imunokemijska metoda kemiluminiscencije sa paramagnetskim mikročesticama- CMIA	Abbott Laboratories, Illinois, SAD
Vitamin B12	Imunokemijska metoda kemiluminiscencije sa paramagnetskim mikročesticama- CMIA	Abbott Laboratories, Illinois, SAD
Vitamin B9 (folna kiselina)	Imunokemijska metoda kemiluminiscencije sa paramagnetskim mikročesticama- CMIA	Abbott Laboratories, Illinois, SAD

25 OH vitamin D	visokotlačna tekućinska kromatografija s dvojnomo spektrometrijom masa (LC-MS/MS)	Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan
Tireotropni hormon TSH	Imunokemijska metoda kemiluminescencije - CLIA	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
Slobodni tiroksin fT4	Imunokemijska metoda kemiluminescencije - CLIA	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
slobodni trijodtironin fT3	Imunokemijska metoda kemiluminescencije - CLIA	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
anti tireoperoksidazna autoantitijela (antiTPO)	Imunokemijska metoda kemiluminescencije - CLIA	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
Inzulin	Imunokemijska metoda kemiluminescencije - CLIA	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
C -peptid	Imunokemijska metoda kemiluminescencije - CLIA	Siemens Healthcare Diagnostics, Terrytown, SAD
Albumin u mokraći	imunoturbidimetrijska metoda	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD
Kreatinin u mokraći	fotometrijska metoda s alkalnim pikratom	Beckman Coulter, Inc, Brea, CA, SAD

Tablica 9. Popis laboratorijskih pretraga, s korištenim metodama i proizvođačem.

4.2.7. Anamnestički podaci, fizikalni nalaz, antropometrijski parametri

Svim pacijentima je učinjen klinički pregled i uzeti anamnestički podaci vezani uz kronične bolesti, aktualne tegobe, pušački status, lijekove koje uzimaju. Svi podaci su upisani u bolnički informatički sustav. Svi pacijenti koji sada puše ili sa anamnezom pušenja više od 100 cigareta tijekom života, su definirani kao pušači. Povišen krvni tlak je definiran kao sistolički krvni tlak (SBP) ≥ 140 mmHg i/ili dijastolički krvni tlak (DBP) ≥ 90 mmHg ili uzimanje antihipertenzivne terapije. Indeks tjelesne mase (BMI) dobiven je dijeljenjem tjelesne mase u kilogramima sa umnoškom visine izražene u metrima kvadratnim. Opseg struka (OS) i opseg bokova (OB) su mjereni krojačkim metrom na standardnim mjestima, preko gole kože, kako bi se izračunao omjer struka bokova (waist-to-hip ratio WHR). Podaci o postojanju dijabetičke polineuropatije su dobiveni kod jednog dijela pacijenata iz medicinske dokumentacije, tj. nalaza elektroneurografije donjih ekstremiteta, kod drugog dijela pacijenata temeljem kliničkog pregleda tj. neurološkog statusa korištenjem testa osjeta pritiska s 10 g monofilamentom i test osjeta vibracije glazbenom vilicom od 128 Hz a kod trećeg dijela pacijenata iz anamnestičkih podataka o prisustvu karakterističnih neuropatskih tegoba (oštra probadajuća bol u nogama, grčevi u mišićima, utrnulost, mravinjanje, žarenje u nogama uz intenzitet smetnji najveći u mirovanju, posebno tijekom noći).

4.3. Prikupljanje podataka

U kliničkoj praksi, jedno mjerenje TcPO₂ stopala je dovoljno za postavljanje indikacije za hiperbaričnu oksigenoterapiju, a u recentno učinjenim kliničkim istraživanjima, mikrocirkulacija stopala je procjenjivana temeljem jednokratnog mjerenja TcPO₂ stopala (169, 170). S obzirom na navedeno te na ukupan broj mjerenja/očitavanja koji je uključen u analizu (194), i u ovom istraživanju je jednokratno mjerenje TcPO₂ procijenjeno kao dostatno procjenu mikrocirkulacije stopala.

Vrijednost ABI u mirovanju koja je jednaka ili manja od 0.90 ima osjetljivost od 68 do 85% i specifičnost od 84 do 99% za dijagnozu PAB. Za vrijednosti ABI koje su veće od 1.40 koristi se termin “nekompresibilne arterije”. (77, 81) Pacijentima iz grupe bez PAB, kojima je izmjerena početna vrijednost ABI manja od 0.90 ili veća od 1.40 ili im uređaj nije mogao izmjeriti arterijski tlak na razini gležnja, dodatno je učinjen ultrazvučni dopler arterija nogu, kako bi se isključila ili eventualno dijagnosticirala PAB. Pacijente iz grupe bez PAB, kojima je izmjerena početna vrijednost ABI između 0.91 i 1.40 nisu upućivani na dodatne dijagnostičke pretrage.

4.4. Statistička analiza

Brojčane pokazatelje statistički smo obradili statističkim programom Stata 13.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Normalnost razdiobe pokazatelja izraženih kontinuiranim vrijednostima provjerili smo Shapiro-Wilk testom. Vrijednosti svakog pojedinog pokazatelja usporedili smo između triju skupina pacijenata: 1 pacijenti bez periferne arterijske bolesti liječeni dapagliflozinom, 2 pacijenti s perifernom arterijskom bolešću liječeni dapagliflozinom, 3 pacijenti s perifernom arterijskom bolešću liječeni drugim antidijabeticima. U statističkoj analizi tkivne oksimetrije i pedo-brahijalnih indeksa, svaki pojedinačni donji ekstremitet tretirali smo kao zaseban entitet. Statističku značajnost razlika pojedinih pokazatelja iskazanih kontinuiranim vrijednostima između skupina pacijenata provjerili smo analizom varijance za pokazatelje koji su udovoljavali kriterijima normalne razdiobe (Shapiro-Wilk test $p > 0,05$) a za pokazatelje koji nisu udovoljavali kriterijima normalne razdiobe (Shapiro-Wilk test $p < 0,05$) koristili smo neparametrijski Kruskal-Wallis test. Značajnost razlika pokazatelja iskazanih binarnim vrijednostima (da/ne) provjerili smo hi-kvadrat i Fisher-ovim exact testom. *Stepwise* regresijsku analizu koristili smo za kontrolu tzv. *confounding* čimbenika. U model regresijske analize uvrstili smo logaritamski transformirane vrijednosti korištenih varijabli radi normalizacije statističke razdiobe.

5. REZULTATI

5.1. Usporedbe grupa na početku istraživanja

Na početku praćenja, opažena je statistički značajna razlika između svih grupa, u vrijednostima indeksa tjelesne mase (ITM), ($p = 0.012$), prevalenciji hiperlipidemije ($p = 0.015$), prevalenciji dijabetičke polineuropatije ($p = 0.001$), učestalosti pušenja ($p = 0.009$), anamneze ishemijske bolesti srca ($p = 0.006$), srčanog udara ($p = 0.004$) i cerebrovaskularne bolesti ($p = 0.001$), kao i u proporciji pacijenata koji su uzimali hipolipemičku terapiju ($p = 0.048$) i antiagregacijsku i/ili antikoagulantnu terapiju ($p = 0.001$), uključujući one koji su uzimali kombinaciju acetilsalicilne kiseline i rivaroksabana ($P = 0.003$). Također je, na početku praćenja, opažena statistički značajna razlika u udjelu pacijenata kojima su učinjene amputacije u području donjih ekstremiteta, između grupe pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom i grupe pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, sulfonilureja gliklazid, inzulin) ($p = 0.034$) te statistički značajna razlika između grupe pacijenata bez PAB liječenih dapagliflozinom i grupe pacijenata s PAB liječenih dapagliflozinom, u vrijednosti glukoze natašte ($p = 0.005$) i hemoglobina ($p = 0.009$). Usporedbe svih pacijenata po grupama, na početku praćenja, prikazane su u tablicama 10 i 11.

Tablica 10. Usporedba svih pacijenata po grupama na početku praćenja.

Karakteristike svih pacijenata na početku praćenja ($n = 97$)					
	BEZ periferne arterijske bolesti		S perifernom arterijskom bolesti		
	n=36		n = 61		
	Dapagliflozi n	Dapagliflozin n = 35	Drugi antidijabetici n = 26	p vrijednost Grupa 2 vs. 3	p vrijednost sve grupe
Dob, median	67.5	70	71.5	$p = 0.780$	$p = 0.817$
Ženski spol, (n)	10	8	7	$p = 0.770$	$p = 0.877$
Indeks tjelesne mase, srednja vrijednost, (SD)	30.387 (5.717)	28.999 (7.453)	26.571 (3.742)	$p = 0.0075$	$p = 0.012$
Povišen krvni tlak u anamnezi, (n) (%)	31 (31.96)	34 (35.05)	23 (23.71)	$p = 0.303$	$p = 0.290$
Hiperlipidemija u anamnezi, n (%)	30 (30.93)	33 (34.02)	17 (17.53)	$p = 0.006$	$p = 0.015$
Dijabetička polineuropatija, n (%)	16 (16.46)	29 (29.90)	22 (22.68)	$p = 1$;	$p = 0.001$
Dijabetička retinopatija, n (%)	7 (7.22)	14 (14.43)	8 (8.29)	$p = 0.459$	$p = 0.166$
Pušenje, n (%)	16 (16.49)	26 (26.80)	20 (20.62)	$p = 0.813$	$p = 0.009$

Hemoglobin A1c, srednja vrijednost, (SD),	7.350 (1.289)	7.314 (1.506)	7.062 (1.452)	p = 0.320	p = 0.200
Trajanje šećerne bolesti, (god) Srednja vrijednost (SD)	8.694 (7.920)	16.829 (9.724)	12.462 (7.393)	p = 0.248	p = 0.216
Procijenjeni GFR (CKD-EPI) mL/min/1.73 m ² , n (%)	79.028 (19.191)	73.400 (18.753)	73.692 (22.922)	p = 0.455	p = 0.476
Ishemijska bolest srca u anamnezi, n (%)	3 (3.09)	14 (14.43)	6 (6.19)	p = 0.164	p = 0.006
Srčani udar u anamnezi, n (%)	1 (1.03)	11 (11.34)	4 (4.12)	p = 0.230	p = 0.004
Cerebrovaskularna bolest u anamnezi, n (%)	4 (4.12)	17 (17.53)	13 (13.4)	p = 0.912	p = 0.001
Ishemijski moždani udar u anamnezi, n (%)	3 (3.09)	7 (7.22)	5 (5.15)	p = 0.940	p = 0.314
Liječenje kemoterapijom u anamnezi, (%)	2 (5.56)	2 (5.71)	2 (5.69)	p = 1	p = 1
Kronična reumatska bolest u anamnezi, n (%)	1 (2.78)	0	0		p = 1
Sindrom apneje u snu, u anamnezi, n (%)	2 (5.56)	1 (2.86)	1 (3.85)	p = 1	p = 1
Antiagregacijska i/ili antikoagulantna terapija na početku, n (%)	9 (9.28)	32 (32.99)	21 (21.65)	p = 0.268	p = 0.001
Terapija Rivaroksaban + ASKA na početku, n (%)	1 (2.78)	6 (17.14)	9 (34.62)	P = 0.142	P = 0.003
Hipolipemička terapija na početku, n (%)	27 (27.84)	27 (27.84)	13 (13.40)	p = 0.027	p = 0.048
ACEI ili ARB terapija na početku, n (%)	27 (27.84)	31 (31.96)	19 (19.59)	p = 0.179	p = 0.242
Periferna arterijska bolest - anamneza					
Prethodna periferna revaskularizacija (endovaskularna ili kirurška), n (%)		24 (24.74)	17 (17.52)	p = 0.796	
Prethodna amputacija, n (%)		9 (9.28)	1 (1.03)	p = 0.034	
Klasifikacija po Fontaine- u prilikom randomizacije					
Stupanj I: Asimptomatski, n (%)		7 (11.48)	1 (1.64)	p = 0.081	
Stupanj II: Klaudikacije, n (%)		21 (34.43)	22 (36.07)		
Stupanj III: Ishemijska bol u mirovanju, n (%)		0	0		
Stupanj IV: Ulceracija ili gangrena, n (%)		7 (11.48)	3 (4.92)	p > 0.05	
SINBAD stupnjevanje		2.42	3		
Pedo Brahijalni indeks po nozi					
<0.9, n (%)	0	14 (11.20)	9 (7.20)	p = 0.958	
≥0.9, n (%)	63	24 (19.20)	15 (12.0)		

Transkutani tlak kisika stopala po nozi, srednja vrijednost, mm Hg	51.292 (11.150)	46.200 (10.774)	43.404 (9.828)	p = 0.082	p = 0.002
--	--------------------	-----------------	----------------	-----------	-----------

Niti jedna od promatranih varijabli, koje su se statistički značajno razlikovale na početku praćenja, nije utjecala na statističku značajnost povezanu s ishodom (nalaz transkutane tkivne oksimetrije stopala). Odnosno varijable koje su u primarnoj statističkoj analizi bile statistički značajno povezane s ishodom, ostale su statistički značajno povezane do kraja praćenja i obratno. Osim toga, nije došlo do značajne promjene regresijskih faktora.

Tablica 11. Usporedbe među grupama pacijenata sa i bez periferne arterijske bolesti, na početku i na kraju praćenja.

		Bez PAB +		PAB +		PAB + drugi		P vrijednost		
		DAPAGLIFLOZIN		DAPAGLIFLOZIN		antidiabetici		1-2	1-3	2-3
		(1)	(2)	(3)						
		Srednja vrijednost	SD	Srednja vrijednost	SD	Srednja vrijednost	SD			
ITM (kg/m ²)	početak	30.387	5.717	28.999	7.453	26.571	3.742	0.354	0.002	0.0075
	kontrola	29.936	5.508	28.604	7.671	26.573	3.603	0.326	0.010	0.029
HbA1c (%)	početak	7.350	1.289	7.314	1.506	7.062	1.452	0.362	0.165	0.320
	kontrola	6.747	0.586	6.786	0.938	6.815	1.215	0.286	0.246	0.430
Glukoza natašte (mmol/L)	početak	8.194	1.779	9.231	2.603	8.064	2.073	0.005	0.380	0.040
	kontrola	8.036	1.620	7.777	1.478	8.588	2.811	0.276	0.473	0.318
Hematokrit (L/L)	početak	0.431	0.003	0.419	0.035	0.424	0.037	0.077	0.414	0.401
	kontrola	0.447	0.032	0.429	0.033	0.412	0.043	0.016	0.001	0.059
Hemoglobin (g/L)	početak	145.944	13.852	135.614	27.125	140.038	12.032	0.009	0.018	0.471
	kontrola	149.917	13.693	142.371	11.971	136.808	14.006	0.001	0.001	0.081
LDL – kolesterol (mmol/L)	početak	2.489	1.146	2.489	1.162	2.531	0.995	0.452	0.462	0.395
	kontrola	2.178	0.933	1.817	0.936	1.900	0.940	0.024	0.061	0.392
Ukupni kolesterol (mmol/L)	početak	4.447	1.325	4.543	1.367	4.492	1.322	0.425	0.437	0.494
	kontrola	4.175	1.250	3.760	1.041	4.504	3.749	0.054	0.108	0.403
Ne-HDL-kolesterol (mmol/L)	početak	3.208	1.248	3.251	1.337	3.196	1.185	0.481	0.475	0.493
	kontrola	2.883	1.064	2.474	0.983	2.504	0.967	0.020	0.05	0.406
HDL kolesterol (mmol/L)	početak	1.239	0.289	1.291	0.342	1.298	0.409	0.237	0.396	0.346
	kontrola	1.292	0.285	1.337	0.469	1.242	0.412	0.466	0.120	0.138

Trigliceridi (mmol/L)	početak	1.602	0.692	1.943	2.364	1.455	0.740	0.419	0.106	0.077
	kontrola	1.567	0.770	1.440	0.591	1.315	0.683	0.31	0.031	0.081
C-reaktivni protein (mg/L)	početak	2.923	3.113	5.397	9.204	3.212	4.160	0.198	0.36	0.335
	kontrola	3.044	3.943	3.674	4.648	3.050	3.717	0.488	0.495	0.494
Kreatinin (umol/L)	početak	85.028	20.740	89.711	36.187	89.231	38.998	0.292	0.438	0.372
	kontrola	85.417	21.089	100.829	43.377	91.500	38.801	0.055	0.431	0.097

Značajno viša srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) na početku praćenja, opažena je u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom, u usporedbi sa grupom pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) (30.387 kg/m² prema 26.571 kg/m², $p = 0.002$), kao i kod pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom u odnosu na pacijente s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) (28.999 kg/m² prema 26.571 kg/m², $p = 0.0075$). Tijekom praćenja došlo je do blagog smanjenja ITM-a u grupi s PAB i bez PAB liječenih dapagliflozinom, dok je u grupi pacijenata s PAB liječenih drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) došlo je do minimalnog porasta ITM-a, ali su razlike među grupama zadržale statističku značajnost ($p = 0.010$, $p = 0.029$).

Tijekom praćenja došlo je do blagog porasta hematokrita u obje grupe koje su dobivale dapagliflozin (bez PAB i s PAB), dok je u grupi pacijenata s PAB, koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) došlo do blagog smanjenja hematokrita. Statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima hematokrita, na kraju praćenja, opažene su između pacijenata bez PAB liječenih dapagliflozinom i pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom (0.447 vs. 0.429, $p = 0.016$), kao i između pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom i pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (0.450 0.447 vs. 0.412, $p = 0.001$).

Razina hemoglobina bila je značajno viša u grupi pacijenata bez PAB koja je dobivala dapagliflozin, u odnosu na pacijente s PAB koji su liječeni dapagliflozinom te u odnosu na pacijente s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima, kako na početku (145.944 g/L prema 135.614 g/L $p = 0.009$ i 145.944 g/L prema 140.038 g/L $p = 0.018$), tako i na kraju praćenja (149.917 g/L prema 142.371 g/L, $p = 0.001$ i 149.917 g/L prema 136.808 g/L $p = 0.001$), iako se tijekom praćenja razina hemoglobina povećala u obje grupe liječene dapagliflozinom a smanjila u grupi s PAB koja je liječena drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin).

Kontrolna koncentracija LDL kolesterola bila je značajno viša, na kraju praćenja, u grupi pacijenata bez PAB koja je liječena dapagliflozinom nego u grupi pacijenata sa PAB koja je liječena

dapagliflozinom (2.178 mmol/L, SD = 0.933 prema 1.817, SD = 0.939, $p = 0.024$). Također je i koncentracija ne-HDL kolesterola, na kraju praćenja, bila signifikantno viša u grupi pacijenata bez PAB liječenih dapagliflozinom, nego u grupi pacijenata sa PAB liječenih dapagliflozinom (2.883 mmol/L, SD = 1.064 prema 2.474 mmol/L, SD = 0.983, $p = 0.020$).

Koncentracija glukoze u plazmi (GUP) natašte, na početku praćenja, je bila značajno viša u grupi pacijenata sa PAD koja je liječena dapagliflozinom, nego u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom i u grupi pacijenata sa PAB, koja je liječena drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin), (9.231 prema 8.194 mmol/L, $p = 0.005$ i 9.231 prema 8.064 mmol/L $p = 0.040$), iako se vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) nisu razlikovale među grupama, niti na početku niti na kraju praćenja.

Tablica 12. Usporedbe između grupa koje se odnose na ostalu novouvedenu terapiju tijekom praćenja

	Svi pacijenti (n = 97)			p vrijednost	
	BEZ periferne arterijske bolesti	SA perifernom arterijskom bolesti			
	n = 36	n = 61			
	Dapagliflozin n = 36	Dapagliflozin n = 35	Drugi antidijabetici n = 26	p vrijednost grupa 2 prema 3	p vrijednost sve grupe
Uvođenje ACEI ili ARB terapije tijekom studije, n (%)	3 (8.33)	2 (5.71)	1 (3.85)	p = 1	p = 0.877
Uvođenje antikoagulantne / antiagregacijske terapije tijekom studije, n (%)	0	1 (2.86)	4 (15.38)	p = 0.157	p = 0.020
Uvođenje ASKA tijekom studije, n (%)	0	1 (2.86)	4 (15.34)	p = 0.154	p = 0.020
Uvođenje rivaroksabana tijekom studije, n (%)	0	0	1 (3.85)	p = 0.426	p = 0.268
Uvođenje hipolipemicke terapije tijekom studije, n (%)	6 (16.67)	9 (25.71)	8 (30.77)	p = 0.775	p = 0.393
Uvođenje terapije DPP-4 inhibitorom tijekom studije, n (%)	2 (5.56)	0	5 (19.23)	p = 0.011	p = 0.009
Uvođenje sulfonilureje (gliklazid) tijekom studije, n (%)	1 (2.78)	0	0		p = 1
Uvođenje inzulina tijekom studije, n (%)	0	1 (2.86)	0		p = 1

Uvođenje metformina tijekom studije, n (%)	3 (8.33)	1 (2.86)	2 (7.69)	p = 0.570	p= 0.656
--	----------	----------	----------	-----------	----------

Proporcija pacijenata kojima je tijekom studije uvedena terapija metforminom, inzulinom, sulfonilurejom, hipolipemicima (statinima), rivaroksabanom te ACE inhibitorima ili ARB-ovima ne razlikuje se statistički značajno između pojedinih grupa. Tablica 12

Opažena je statistički značajna razlika u udjelu pacijenata kojima je tijekom studije uvedena terapija DPP-4 inhibitorima, među svim grupama ($p = 0.009$), kao i između pacijenata s PAB koje su dobivali dapagliflozin u odnosu na pacijente s PAB koje su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, sulfonilureja - gliklazid, inzulin) ($p = 0.011$). Također je opažena statistički značajna razlika, između svih grupa, u udjelu pacijenata kojima je tijekom studije uvedena antikoagulantna/antiagregacijska terapija odnosno terapija acetilsalicilnom kiselinom (ASKA) (p vrijednost u oba slučaja = 0.020) Tablica 12

Provedenom *Stepwise* regresijskom analizom, a vezano za novouvedenu terapiju tijekom studije, nismo utvrdili da su varijable, koje su se statistički značajno razlikovale između grupa, mogle utjecati na statističku značajnost povezanu s ishodom (nalaz transkutane tkivne oksimetrije stopala).

5.2. Usporedba vrijednosti transkutanog tlaka kisika stopala među grupama

5.2.1. Srednji transkutani tlak kisika stopala na početku

Na početku praćenja, srednja vrijednost transkutanog tlaka kisika (TcPO₂) stopala, bila je na najviša u grupi pacijenata bez PAB, koji su liječeni dapagliflozinom (51.292 mm Hg) i bila je signifikantno veća od srednje vrijednosti TcPO₂ stopala, u grupi pacijenata sa PAB koji su liječeni dapagliflozinom (46.200 mm Hg, $p = 0.002$) te signifikantno veća od srednje vrijednosti TcPO₂ stopala u grupi pacijenata sa PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) (43.404 mm Hg, $p = 0.001$). Nije nađeno signifikantno značajne razlike u srednjoj vrijednosti TcPO₂ stopala između grupe pacijenata sa PAB liječene dapagliflozinom i grupe pacijenata sa PAB liječene drugim antidijabeticima. (Tablica 13).

Tablica 13. Srednji transkutani tlak kisika stopala na početku.

GRUPA	Srednja vrijednost TcPO ₂ stopala/mm Hg	SD	N
1 Bez PAB + dapagliflozin	51.292	11.150	72
2 PAB + dapagliflozin	46.200	10.774	70

3 PAB + drugi antidijabetici	43.404	9.828	52
Ukupno	46.96	10.58	194

PAB, periferna arterijska bolest

Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)

Razlike među grupama: 1-2 $p=0.002$; 1-3 $p=0.001$; 2-3 $p=0.082$

5.2.2. Srednji transkutani tlak kisika stopala na kontroli

Na kraju praćenja, došlo je do smanjenja srednje vrijednosti TcPO₂ u svim grupama. Najvišu kontrolnu srednju TcPO₂ vrijednost stopala, imali su pacijenti bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (49.528 mm Hg), koja je bila signifikantno veća od kontrolne srednje TcPO₂ vrijednosti stopala pacijenata s PAB liječenih dapagliflozinom (42.314 mm Hg, $p = 0.002$) i signifikantno veća u odnosu na grupu s PAB koja je liječena drugim antidijabeticima (41.923 mm Hg, $p = 0.001$). Razina statističke značajnosti između navedenih grupa je ostala ista kao i na početku praćenja. Opažene razlike u srednjim vrijednostima kontrolnog TcPO₂ stopala između grupe s PAB liječene dapagliflozinom i grupe s PAB liječene drugim antidijabeticima nisu bile statistički značajne ($p = 0.495$). (Tablica 14)

Tablica 14. Srednji transkutani tlak kisika (TcPO₂) stopala na kontroli

GRUPA	Srednja vrijednost TcPO ₂ stopala/mm Hg	SD	N
1 Bez PAB + dapagliflozin	49.528	12.238	72
2 PAB + dapagliflozin	42.314	13.304	70
3 PAB + drugi antidijabetici	41.923	11.424	52
Ukupno	44.58	12.322	194

PAB, periferna arterijska bolest,

Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)

Razlike među grupama 1-2 $p=0.002$; 1-3 $p=0.001$; 2-3 $p=0.495$.

5.2.3. Smanjenje transkutanog tlaka kisika stopala na kontroli

Na kraju praćenja, najveće smanjenje u srednjoj vrijednosti TcPO₂ stopala opaženo je u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom (3.88 mm Hg), zatim u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (1.76 mm Hg), a najmanje smanjenje srednje vrijednosti TcPO₂ stopala, opaženo je u grupi s PAB koja je liječena drugim antidijabeticima (1.48 mm Hg). Nije pronađena statistički značajna razlika u smanjenju srednje vrijednosti TcPo₂ stopala među grupama (Tablica 15).

Tablica 15. Smanjenje transkutanog tlaka kisika (TcPO₂) stopala na kontroli (kraju praćenja)

GRUPA	Srednja vrijednost TcPO2 stopala/mm Hg	SD	N
1 Bez PAB + dapagliflozin	1.76	12.93	72
2 PAB + dapagliflozin	3.88	15.13	70
3 PAB + drugi antidijabetici	1.48	11.55	52
Total	2.4536082	13.41372	194

PAB, periferna arterijska bolest

Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)

Razlike među grupama: $p = 0.379$; 1-2 $p = 0.130$; 1-3 $p = 0.414$; 2-3 $p = 0.106$

5.2.4. Distribucija pacijenata s transkutanim tlakom kisika stopala, na kontroli, jednakim ili većim od 40 mm Hg i manjim od 40 mm Hg

Analizom distribucije pacijenata (donjih ekstremiteta) sa kontrolnim vrijednostima TcPO2 stopala manjim od 40 mm Hg sa jedne strane i kontrolnim TcPO2 vrijednostima od 40 mm Hg ili više, sa druge strane, opaženo je da je najveći udio pacijenata (donjih ekstremiteta) imao kontrolnu vrijednost TcPO2 stopala jednaku ili veću od 40 mmHg (145 donjih ekstremiteta ili 74.74% od ukupnog broja), dok je manji udio pacijenata (donjih ekstremiteta) imao kontrolnu vrijednost TcPO2 stopala manju od 40 mm Hg (49 donjih ekstremiteta ili 25.25% od ukupnog broja). Najveći udio pacijenata sa kontrolnom vrijednosti TcPO2 stopala manjom od 40 mm Hg, bio je u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) (17 donjih ekstremiteta; 32.69%), nešto manji u grupi pacijenata s PAB koja je dobivala dapagliflozin (21 donji ekstremitet, 30%) a najmanji udio je opažen u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (11 donjih ekstremiteta, 15.28%). Opažene razlike u udjelu pacijenata sa kontrolnom vrijednosti TcPO2 stopala manjom od 40 mm Hg su se značajno razlikovale između grupa ($p = 0.046$) ali se nisu značajno razlikovale između grupa sa PAB (2 vs. 3 $p = 0.751$). (Tablica 16, Slika 4)

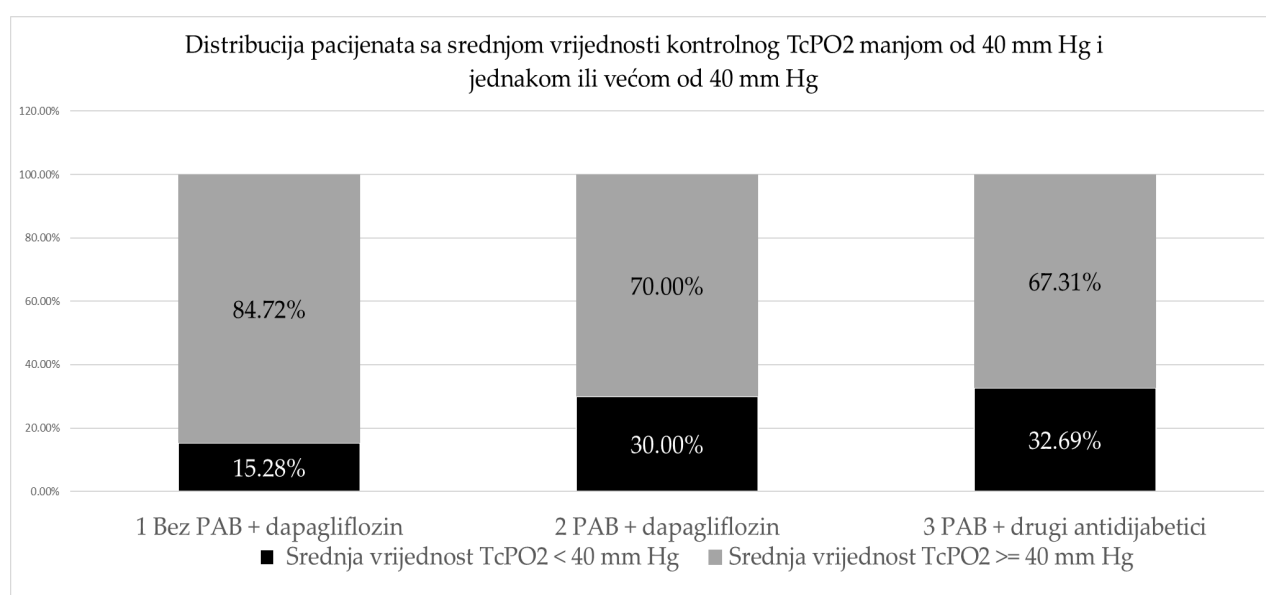
Tablica 16. Distribucija pacijenata sa transkutanom tlakom kisika (TcPO₂) stopala, na kontroli, jednakim ili većim od 40 mm Hg i manjim od 40 mm Hg

GRUPA	Srednja vrijednost TcPO ₂ < 40 mm Hg N (%)	Srednja vrijednost TcPO ₂ ≥ 40 mm Hg N (%)	Ukupno
1 Bez PAB + dapagliflozin	11 (15.28)	61 (84.75)	72
2 PAB + dapagliflozin	21 (30)	49 (70)	70
3 PAB + drugi antidijabetici	17 (32.69)	35 (67.31)	52
Ukupno	49	145	194

PAB, periferna arterijska bolest

Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)

Razlike među grupama p = 0.046; 2-3 p= 0.751



Slika 4 Distribucija pacijenata sa srednjom vrijednosti kontrolnog TcPO₂ manjom od 40 mm Hg i jednakom ili većom od 40 mm Hg

5.2.5. Transkutani tlak kisika stopala na kontroli, kod pacijenata s kontrolnim transkutanom tlakom kisika stopala manjim od 40 mm Hg

Među pacijentima sa kontrolnim transkutanom tlakom kisika (TcPo₂) stopala manjim od 40 mm Hg, najviša srednja vrijednost TcPO₂ bila je u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (31.36 mm Hg), zatim u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (28.70 mm Hg), a najniža kontrolna srednja vrijednost TcPo₂ stopala bila je u grupi s PAB koja je liječena dapagliflozinom (27.71 mm Hg). Nije pronađeno statistički značajnih razlika u kontrolnim vrijednostima TcPo₂ stopala između grupa (Tablica 17).

Tablica 17. Transkutani tlak kisika (TcPO₂) stopala, na kontroli, kod pacijenata sa kontrolnim TcPO₂ stopala manjim od 40 mm Hg.

Grupa	Srednja vrijednost TcPO ₂ stopala/mm Hg	SD	N
1 Bez PAB + dapagliflozin	31.36	7.47	11
2 PAB + dapagliflozin	27.71	11.87	21
3 PAB + drugi antidijabetici	28.70	9.10	17
Ukupno	28.87	10.00	49

PAB, periferna arterijska bolest

Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)

Razlike među grupama: 1-2 p= 0.224; 1-3 p=0.164; 2-3 p=0.384

5.2.6. Smanjenje transkutanog tlaka kisika stopala, kod pacijenata sa kontrolnim transkutanim tlakom kisika manjim od 40 mm Hg.

Među pacijentima sa kontrolnim transkutanim tlakom kisika (TcPO₂) stopala manjim od 40 mm Hg, srednja vrijednost TcPO₂ stopala se smanjila u odnosu na početnu vrijednost, u svim grupama. Najveći pad srednje vrijednosti TcPO₂ stopala opažen je u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom (15.80 mm Hg), zatim u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (12.90 mm Hg), a najmanji pad je opažen u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (9.35 mm Hg). Navedene razlike u smanjenju srednje vrijednosti TcPO₂ stopala između grupa nisu bile signifikantne. (Tablica 18, Slika 5).

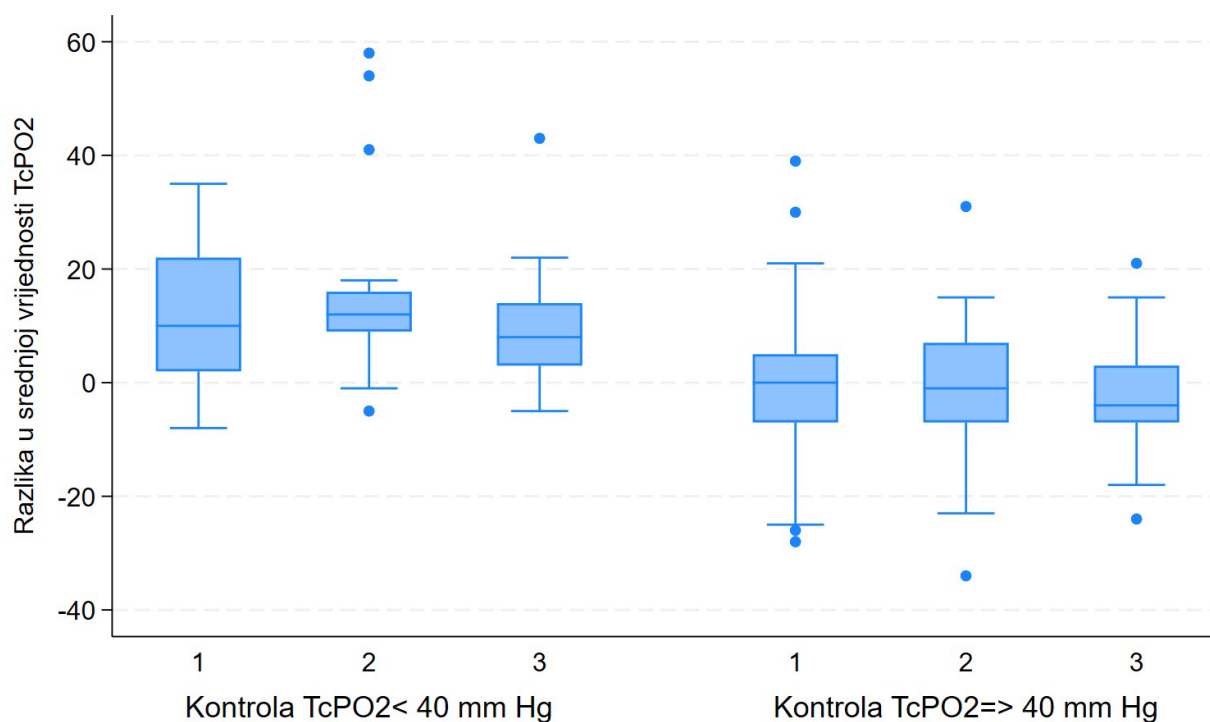
Tablica 18. Smanjenje transkutanog tlaka kisika (TcPO₂) stopala, kod pacijenata sa kontrolnom vrijednosti TcPO₂ stopala manjom od 40 mm Hg.

GRUPA	Razlika između početnog i kontrolnog srednjeg TcPO ₂ /mm Hg	SD	N
1 Bez PAD + dapagliflozin	12.909091	14.046028	11
2 PAB + dapagliflozin	15.809524	16.064305	21
3 PAB + drugi antidijabetici	9.3529412	11.999694	17
Ukupno	12.918367	14.310306	49

PAB, periferna arterijska bolest

Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)

Razlike među grupama nisu statistički značajne p >0.05; 1-2 p= 0.355; 1-3 p= 0.226; 2-3 p= 0.094



Slika 5. Promjena u srednjoj vrijednosti TcPO2 stopala na kontroli, u skupini pacijenata sa kontrolnim srednjim TcPO2 < 40 mmHg i ≥ 40 mmHg.

5.2.7. Promjene transkutanog tlaka kisika stopala tijekom praćenja, kod pacijenata sa kontrolnim transkutanom tlakom kisika ≥ 40 mm Hg

Među pacijentima kojima je kontrolna vrijednost TcPO2 stopala bila 40 mm Hg ili više, srednja vrijednost TcPO2 stopala tijekom praćenja je blago porasla u sve tri grupe pacijenata. U grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom porasla je najmanje, za 0.2459 mm Hg, u grupi pacijenata sa PAB koji su liječeni dapagliflozinom, za 1.2244 mm Hg, a u grupi sa PAB koja je liječena drugim antidijabeticima, za 2.3428 mm Hg. Nije bilo signifikantnih razlika u stupnju porasta vrijednosti TcPO2 stopala između analiziranih grupa. (Tablica 19, Slika 5.)

Tablica 19. Promjene transkutanog tlaka kisika stopala, na kontroli, kod pacijenata sa kontrolnim transkutanom tlakom kisika ≥ 40 mm Hg.

GRUPA	Razlika između početnog i kontrolnog srednjeg TcPO2/mm Hg	SD	N
1 Bez PAB + dapagliflozin	- 0.2459016	11.75677	61
2 PAB + dapagliflozin	-1.2244898	11.53304	49
3 PAB + drugi antidijabetici	-2.3428571	9.298775	35

Ukupno	-1.0827586	11.09210	-145
--------	------------	----------	------

PAB, periferna arterijska bolest
 Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)
 Razlike među grupama: 1-2 p= 0.451; 1-3 p=0.128; 2-3 p= 0.162

5.2.8. Usporedba pacijenata unutar grupa, prema smjeru promjene nalaza transkutanog tlaka kisika stopala

Tablica 20. Usporedbe unutar grupa u broju pacijenata (donjih ekstremiteta) kod kojih se kontrolna vrijednost TcPO2 povećala, smanjila ili ostala ista, u odnosu na početnu vrijednost.

GRUPA	Smjer promjene TcPO2			
	Smanjenje TcPO2	Povećanje TcPO2	TcPO2 ostao isti	N
1 Bez PAB + dapagliflozin	36	31	5	72
2 PAB + dapagliflozin	40	30	0	70
3 PAB + drugi antidijabetici	24	27	1	52
Ukupno	100	88	6	194

PAB, periferna arterijska bolest
 Drugi antidijabetici (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin)
 Razlike unutar grupa: za 1. grupu p = 0.402, za 2. grupu 0.037, za 3. grupu p = 0.590

Kada se pogleda broj pacijenata (donjih ekstremiteta) unutar samih grupa, kod kojih je došlo do smanjenja (pogoršanja) nalaza TcPO2 tijekom studije, u odnosu na pacijente (donje ekstremitete) kod kojih je došlo do povećanja (poboljšanja) nalaza TcPO2 tijekom studije, može se vidjeti da je u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom (2. grupa), statistički značajno veći broj pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja vrijednosti TcPO2, tj do pogoršanja nalaza, u odnosu na one kod kojih je došlo do povećanja vrijednosti TcPO2 tj do poboljšanja nalaza. (N = 40 prema N = 30; p = 0.037). Unutar grupe pacijenata bez PAB koja je liječena dapagliflozinom i unutar grupe pacijenata s PAB koja je liječena drugim antidijabeticima, nije nađeno statistički značajne razlike između broja pacijenata (donjih ekstremiteta) kod kojih je došlo do smanjenja vrijednosti TcPO2, u odnosu na one kod kojih je došlo do povećanja vrijednosti TcPO2 (1. grupa N = 36 prema N = 31, p = 0.402; 3. Grupa N = 24 prema N = 27, p = 0.590).

5.3. Razlike u laboratorijskim parametrima između pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja, u uporedbi s pacijentima kod kojih je došlo do pogoršanja nalaza transkutanog tlaka kisika stopala.

Tablica 21. Prikaz statistički značajnih razlika u laboratorijskim parametrima između pacijenata kod kojih nalaz TcPO2 raste (poboljšava se) u odnosu na pacijente kod kojih se nalaz TcPO2 smanjuje (pogoršava se).

	TcPO2 veća od početne (porast)			TcPO2 manja od početne (smanjenje)			P
	N	Srednja vrijednost	SD	N	Srednja vrijednost	SD	
LDL kolesterol na kontroli (mmol/L)	94	2.193	1.064	100	1.767	0.749	0.006
Ukupni kolesterol na kontroli (mmol/L)	94	4.343	2.276	100	3.898	2.039	0.0239
HDL kolesterol na početku (mmol/L)	94	1.250	0.299	100	1.297	0.374	0.006
Broj limfocita (x 10 ^{na9} /L) na početku	91	1.967	0.756	97	1.726	0.577	0.0276
Anorganski fosfati na početku (mmol/L)	92	1.072	0.173	98	1.119	0.167	0.0163
Anorganski fosfati kontrola (mmol/L)	94	1.122	0.189	100	1.192	0.180	0.0018
Apolipoprotein B (g/l)	75	0.829	0.249	81	0.746	0.200	0.0138
Albumin/kreatinin mg/mmol na početku	93	13.863	41.438	99	21.714	39.741	0.0144
Albumin/kreatinin mg/mmol na kontroli	92	9.333	27.963	98	11.773	17.567	0.0384
Kloridi na kontroli (mmol/L)	94	102.138	2.555	100	100.296	5.847	0.0103
GGT na kontroli	84	30.262	26.562	90	38.111	29.288	0.0251

Usporedbom laboratorijskih nalaza između pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja tj pogoršanja nalaza TcPO2 i pacijenata kod kojih je došlo do porasta tj poboljšanja TcPO2, opaženo je, da su srednje vrijednosti LDL kolesterola na kontroli, ukupnog kolesterola na kontroli, broja limfocita na početku, apolipoproteina B te klorida na kontroli, bile statistički značajno manje, kod pacijenata kod kojih se nalaz TcPO2 smanjio (pogoršao) u odnosu na pacijente kod kojih se nalaz TcPO2 povećao (poboljšao), ($p = 0.006$; $p = 0.0239$, $p = 0.0276$; $p = 0.0138$; $p = 0.0103$). Također je opaženo da su srednje vrijednosti HDL kolesterola na početku, koncentracije anorganskih fosfata na početku i na kontroli, omjera albumin i kreatinin na početku i na kontroli i GGT na kontroli, bile statistički značajno veće, kod pacijenata kod kojih se nalaz TcPO2 smanjio (pogoršao) u odnosu na pacijente kod kojih se nalaz TcPO2 povećao (poboljšao), ($p = 0.006$; $p = 0.0163$, $p = 0.0018$, $p = 0.0144$; $p = 0.0384$; $p = 0.0251$). (Tablica 21)

5.4. Promjene u vrijednosti pedo-brahijalnog indeksa ili indeksa gležanj nadlaktica

Kod dijela pacijenata nije uspjelo mjerenje pedo-brahijalnog indeksa (ABI) i to zbog tehničkih ograničenja uređaja, odnosno nemogućnosti uređaja da izmjeri arterijski tlak na razini gležnja, zbog oslabljenih arterijskih pulzacija. Budući da je broj neuspjelih mjerenja ABI bio značajan u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom (45.71 %) kao i u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) (53.85 %) mjerenja ABI navedenih grupa nisu uključena u analizu. U grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom bilo je ukupno 12.50 % neuspješnih mjerenja, što je nesignifikantan i prihvatljiv udio, stoga su ostala valjana mjerenja (87.50%) uključena u statističku analizu. Prema zajedničkim smjernicama “Society for Vascular Surgery” i “American Venous Forum” iz 2014. godine, promjena vrijednosti ABI od 0.15 i više smatra se klinički značajnom kao i promjena od 0.10 i više ako je došlo do promjena u kliničkom statusu. U grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (analizirana su ukupno 63 donja ekstremiteta) došlo je do minimalnog i klinički neznačajnog porasta u vrijednostima ABI tijekom praćenja, a u usporedbi prema početnim vrijednostima (porast od 0.04609375, SD 0.3567072; tj. od 1.202, SD 0.136 na početku praćenja do 1.212, SD 0.087 na kraju praćenja). (169, 170)

6. RASPRAVA

Kod oboljelih od šećerne bolesti, PAB se javlja barem dvostruko češće (57, 59), kod gotovo polovice oboljelih je asimptomatska (48, 61) i ima značajno lošiju prognozu, u smislu usporenog cijeljenja rana, razvoja gangrene i amputacija, u odnosu na pacijente s PAB, koji nemaju šećernu bolest. (60, 61) Aterosklerotski proces je izraženiji na distalnim arterijama donjih ekstremiteta tj na arterijama potkoljenica i stopala (54, 68) uz vrlo često prisutnu perifernu neuropatiju i deformitete stopala, u odnosu na pacijente s PAB koji nemaju šećernu bolest (ŠB). (48, 173, 174) Sve navedeno uz lošu regulaciju ŠB, pušenje i još prisutne druge mikrovaskularne dijabetičke komplikacije, kao što su retinopatija i nefropatija, a posebno uznapredovala KBB doprinose, razvoju DFU (ulkusa povezanog s dijabetičkim stopalom). (31) Oko 15–20% pacijenata s PAB i ŠB završi s amputacijom donjeg ekstremiteta (51) te oko 20% pacijenata oboljelih od DFU (44, 50), a čak 85% netraumatskih amputacija u podlozi imaju DFU. (51) Utjecaj mikrovaskularne bolesti stopala na rizik od amputacija, iako nerazjašnjen, ne smatra se značajnim i pomalo je zanemaren, (16) premda postoje jasni dokazi strukturnih abnormalnosti i disfunkcije mikrocirkulacije stopala kod osoba sa ŠBT2 (90-100), te dokazi da mikrovaskularne dijabetičke komplikacije (dijabetička retinopatija, nefropatija, polineuropatija), predstavljaju neovisni čimbenik rizika za amputacije donjih ekstremiteta. (71) Pacijenti sa ŠBT2 i PAB su pod vrlo visokim rizikom oboljevanja od moždanog udara, srčanog udara i smrti zbog kardiovaskularnih uzroka. (175) Petogodišnje preživljenje oboljelih od PAB i ŠBT2 koji imaju ulkus stopala sa indikacijom za amputaciju, je nešto viša od 50%, što je lošija prognoza nego kod mnogih zloćudnih bolesti. (44, 176) Uzimajući u obzir izrazito veliki broj oboljelih od ŠBT2 u svijetu, koji i dalje raste, uz rizik od 19% do 34% da će dobiti DFU tijekom svog života te starenje populacije, postaje jasno da se radi o vrlo velikom javnozdravstvenom problemu i opterećenju. (44) Stoga se posebno veliki naglasak, u praćenju i zbrinjavanju pacijenata sa ŠBT2, stavlja na prevenciju DFU, tj otkrivanje “stopala sa rizikom za DFU” uz adekvatno praćenje i skrb te maksimalne kontrole svih čimbenika kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa ŠBT2. (16)

Inhibitori natrij - glukoza kotransportera 2 ili SGLT-2 inhibitori predstavljaju skupinu lijekova koji su u početku bili namijenjeni samo za liječenje ŠBT2, a svoj antihiperглиkemički učinak ostvaruju blokadom SGLT2 kotransportera te sprječavanjem reapsorpcije glukoze u proksimalnom tubulu bubrega. Međutim, nakon objave rezultata prvih studija kardiovaskularne sigurnosti, postalo je jasno da kardioprotektivni i nefroprotektivni pleiotropni učinci ove skupine lijekova, nadmašuju njihov antihiperглиkemički učinak. Studije kardiovaskularnih ishoda kod pacijenata sa ŠBT2 i ASCVD ili prisutnim višestrukim čimbenicima rizika za ASCVD, za canagliflozin (CANVAS), empagliflozin (EMPA-REG) i dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58), pokazale su statistički značajno smanjenje rizika od hospitalizacija zbog srčanog popuštanja, i to za 33%, 35% i 27% u odnosu na placebo. (135, 139, 153) Studija CANVAS i EMPA-REG pokazale su još i statistički značajno smanjenje rizika od

velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (nefatalni moždani udar, nefatalni srčani udar, kardiovaskularna smrt) od 14% u obje studije, s tim što je u EMPA-REG studiji još dodatno utvrđeno statistički značajno smanjenje rizika za kardiovaskularnu smrtnost za 38% te za ukupnu smrtnost za 32%, u odnosu na placebo. (139, 153) Studija DECLARE-TIMI 58 nije utvrdila značajno smanjenje rizika za velike kardiovaskularne događaje, no ta je studija imala manji udio pacijenata sa utvrđenom ASCVD (40%) u odnosu na EMPA-REG (99%) i CANVAS (66%). (135) Studija DAPA-HF koja je uključivala ispitanike sa simptomatskim srčanim popuštanjem s reduciranom ejeckijskom frakcijom, od čega 45% ispitanika sa ŠBT2 te studija DELIVER, koja je uključivala ispitanike sa simptomatskim srčanim popuštanjem s očuvanom ejeckijskom frakcijom, od čega 44% ispitanika sa ŠBT2, pokazale su signifikantno smanjenje rizika za kompozitni ishod (pogoršanje srčanog popuštanja ili KV smrt) za 26% te za 18%, u odnosu na placebo, pri čemu su učinci bili konzistentni, bez obzira na prisutnost ŠBT2. (156, 157)

Meta analiza koja je analizirala 13 velikih studija kardiorenalnih ishoda, koja je uključila 90413 pacijenata s KV bolešću ili visokim KV rizikom ili KBB-om, od kojih 74 804 pacijenta sa ŠBT2, u kojima su uspoređivani SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, canagliflozin, sotagliflozin) u odnosu na placebo, pokazala je da SGLT2 inhibitori, u navedenim skupinama pacijenata, smanjuju relativni rizik za KV smrtnost i hospitalizaciju zbog srčanog popuštanja za 23% kod pacijenata sa ŠBT2 te za 21% kod pacijenata bez ŠBT2. (155)

U prethodno spomenutim studijama kardiovaskularnih ishoda CANVAS, EMPA-REG i DECLARE-TIMI 58 može se vidjeti snažan nefroprotektivni učinak, tj statistički značajno smanjenje rizika od pogoršanja bubrežne bolesti za 40%, 39% i 47% kada se usporede canagliflozin, empagliflozin i dapagliflozin, u odnosu na placebo. (135, 139, 153)

Studija CREDENCE je pokazala da canagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od kompozitnih bubrežnih ishoda (terminalna bolest bubrega, udvostručenje serumskog kreatinina, smrt zbog renalnih ili KV uzroka) i to za 30%, u odnosu na placebo, kod pacijenata sa ŠBT2 i albuminuričnom bolesti bubrega. (154) DAPA CKD istraživanje pokazalo je da dapagliflozin statistički značajno smanjuje rizik od kompozitnih bubrežnih ishoda (terminalna bolest bubrega, postojano smanjenje eGFR za $\geq 50\%$, smrt zbog renalnih ili KV uzroka) i to za 39%, u odnosu na placebo, kod pacijenata sa ŠBT2 i kroničnom bubrežnom bolesti (141) Ranije spomenuta meta analiza koja je analizirala 13 velikih studija kardiorenalnih ishoda, pokazala je da SGLT2 inhibitori koji su obuhvaćeni analizom (vidi gore) smanjuju relativni rizik za progresiju bubrežne bolesti (Smanjenje eGFR $\geq 50\%$ i/ili početak bubrežnog nadomjesnog liječenja i/ili smanjenje eGFR < 15 (ili 10 ml/min) i/ili smrt zbog renalnih uzroka) za 38% kod pacijenata sa ŠBT2 te za 31% kod pacijenata bez ŠBT2. (155)

Uzimajući u obzir vrlo visoki rizik oboljevanja od moždanog udara, srčanog udara i smrti zbog kardiovaskularnih uzroka kod pacijenata s PAB i ŠBT2 i nisko petogodišnje preživljenje, (44, 72, 173), kao i činjenicu da je unatrag desetak godina značajno porasla prevalencija srčanog popuštanja, a posebno terminalne bolesti bubrega, u populaciji bolesnika s DFU (od engl. Diabetic foot ulcer) (49), logično je da bi upravo ta skupina pacijenata sa ŠBT2, imala izrazito veliku korist od uvođenja SGLT2 inhibitora u terapiju. To su prepoznale i smjernice kako dijabetoloških tako i kardioloških i nefroloških društava, koje SGLT2 inhibitore stavljaju u prvu liniju liječenja kod pacijenata sa ŠBT2 i kroničnom bubrežnom bolesti i/ili simptomatskim srčanim popuštanjem s očuvanom ili reduciranom ejskijskom frakcijom te s utvrđenom ASCVD ili prisutnim rizičnim čimbenicima za iste, a preporuke za simptomatsko srčano popuštanje i kroničnu bubrežnu bolest su proširene i na pacijente koji ne boluju od šećerne bolesti. (159, 160, 161, 162, 163)

Studija kardiovaskularne sigurnosti za canagliflozin (CANVAS) pokazala je, da su pacijenti koji su uzimali canagliflozin imali statistički značajan, gotovo dvostruko veći relativni rizik od amputacija donjih ekstremiteta, u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo. (139) Studija CREDENCE, koja je analizirala učinak canagliflozina na renalne ishode kod pacijenata sa ŠBT2 i albuminuričnom dijabetičkom bolesti bubrega, nije pokazala značajno povećan rizik od amputacija u odnosu na placebo. (154) Među pacijentima sa ŠBT2 i PAB u DECLARE-TIMI 58 istraživanju, zabilježen je veći broj amputacija kod pacijenata koji su uzimali dapagliflozin (8.6%, N=44/521) u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo (5.6% N = 28/502), no razlika nije dosegla značajnost (HR 1.51 CI 0.94-2.42). (168) U meta analizi Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group“, koja je obuhvatila 13 velikih studija kardiorrenalnih ishoda, s ukupno 90 413 pacijenata, u kojima su uspoređivani SGLT2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, canagliflozin, sotagliflozin) u odnosu na placebo, pokazano je da SGLT2 inhibitori, statistički značajno povećavaju relativni rizik za amputacije donjih ekstremiteta i to za 15% (od 2-30%) kod osoba sa ŠBT2 i KV bolesti ili KV rizikom i/ili KBB-om. (155) U recentnim ADA/EASD smjernicama, ESC smjernicama za zbrinjavanje PAB te KDIGO smjernicama, ne spominju se amputacije donjih ekstremiteta, kao mogući neželjeni učinci SGLT2 inhibitora. S druge strane IWGDF smjernice savjetuju ne uvoditi SGLT2 inhibitore kod pacijenata s DFU ili gangrenom stopala te razmotriti njihovo privremeno ukidanje, dok rana na stopalu ne zacijeli. (16, 159, 160, 163)

U uputama o lijeku za canagliflozin, savjetuje se razmotriti ukidanje lijeka ukoliko se pojavi stanje koje može prethoditi amputaciji, kao što su ulkus, infekcija, osteomijelitis ili gangrena, dok za dapagliflozin i empagliflozin nisu navedena terapijska ograničenja, vezano uz rizik od amputacija. (164, 165, 166, 167)

Nesukladnost između različitih smjernica, vezano uz terapiju SGLT2 inhibitorima, kod pacijenata s dijabetičkim stopalom, koje mogu zbuniti kliničara u svakodnevnom radu te pokazan značajno povećan relativni rizik od amputacija kod pacijenata liječenih SGLT2 inhibitorima (155), bili su poticaj za ovo istraživanje. Cilj istraživanja bio je utvrditi dovodi li terapija SGLT2 inhibitorom dapagliflozinom, do promjena u tkivnoj oksigenaciji stopala tj u mikrocirkulaciji stopala, kod pacijenata sa ŠBT2 koji imaju PAB, u odnosu na pacijente sa ŠBT2, koji nemaju PAB i u odnosu na pacijente sa ŠBT2 koji imaju PAB i uzimaju druge antidijabetike (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin). Dodatni cilj bio je ispitati, postoje li razlike unutar grupa i među grupama, u metaboličkim parametarima, parametarima koagulacije, bubrežne i srčane funkcije, antropometrijskim parametrima, pušenju i komorbiditetima, koje se možda mogu povezati s dinamikom promjene tkivne oksigenacije stopala tj mikrocirkulacije stopala.

Tkivnu oksigenaciju tj mikrocirkulaciju stopala procjenjivali smo mjerenjem transkutane tkivne oksimetrije na stopalu (TcPO₂), kojom mjerimo parcijalni tlak kisika na površini kože stopala. Zagrijavanjem kože i potkožnog tkiva elektrodom uređaja, izazivamo lokalnu hiperemiju i povećanje kapilarnog krvnog protoka. Ovisno o tlaku kisika u kapilarama kože, kisik difundira iz kapilara kroz epidermis do elektrode/senzora, koji onda mjeri parcijalni tlak kisika na površini kože. Na taj način procjenjujemo ne samo količinu kisika koja mikrocirkulacijom dolazi do tkiva/kože stopala, nego i funkciju velikih krvnih žila koje donose kisik do arteriola stopala. (90, 104)

TcPO₂ se, u kliničkoj praksi, koristi u procjeni težine PAB, tj procjeni rizika od necijeljenja rane ili amputacije, u procjeni uspješnosti revaskularizacijskih procedura, u pomoći pri određivanju razine amputacije, kod selekcije kandidata za hiperbaričnu oksigenoterapiju i procjeni njezine uspješnosti. (107)

Izmjerena vrijednost TcPO₂ je, kao parametar ishemije, zajedno s ABI (indeks gležanj nadlaktica) i TBI (indeks palac stopalo), sastavni dio Wifi klasifikacije, koja se koristi za procjenu vjerojatnosti cijeljenja ulkusa i rizika od amputacije. (51) Prema nekim istraživanjima TcPO₂ je bolji prediktor cijeljenja ulkusa nego TBI kod pacijenata sa ŠB i kroničnim ulkusima stopala. (110) Prema konsenzusu eksperata iz 2007. godine, temeljenom na analizi istraživanja objavljenih od 1982. do 2007. godine, normalne vrijednosti transkutano mjenog tlaka kisika na stopalu, u normobaričnim uvjetima, iznose više od 50 mm Hg. Vrijednosti TcPO₂ manje od 40 mm Hg, u normobaričnim uvjetima, predstavljaju hipoksiju i povezuju se s otežanim cijeljenjem rane. (107) Prema ESC smjernicama, TcPO₂ stopala odražava tkivnu vijabilnost te je vrijednost TcPO₂ stopala manja od 30 mm Hg predložena kao dijagnostički kriterij za kroničnu ugrožavajuću ishemiju ekstremiteta (CLTI), koja predstavlja indikaciju za što raniju revaskularizaciju. (81, 176) Prema IWGDF smjernicama, vrijednost TcPO₂ jednaka ili veća od 25 mm Hg, kod pacijenata s ŠBT2 i ulkusom stopala, povećava

vjerojatnost cijeljenja rane za oko 45%, a vrijednost TcPO₂ stopala manja od 25 mm Hg, povećava vjerojatnost amputacije za oko 20%. (54)

U nekim se istraživanjima, a i u kliničkoj praksi, kod mjerenja vrijednosti TcPO₂ manje od 40 mm Hg, radi povećanja osjetljivosti testa, koristi mjerenje smanjenja vrijednosti TcPO₂, nakon elevacije donjeg ekstremiteta, gdje se kao klinički pozitivan test (predikcija neuspješnog cijeljenja) uzima pad vrijednosti TcPO₂ veći od 10-15 mm Hg (104) Za naglasiti je, da nalaz TcPO₂ treba promatrati u kontekstu kliničkog stanja pacijenta te ga, po mogućnosti, kombinirati s drugim neinvazivnim metodama procjene periferne cirkulacije i/ili tkivne perfuzije/oksigenacije. (114)

Brojni su dokazi pozitivnih učinaka SGLT2 inhibitora na mikrocirkulaciju. Najsnažniji je njihov nefroprotektivni učinak, sa dokazanom redukcijom relativnog rizika za progresiju kronične bubrežne bolesti (Smanjenje eGFR \geq 50% i/ili početak bubrežnog nadomjesnog liječenja i/ili smanjenje eGFR $<$ 15 (ili 10 ml/min) i/ili smrt zbog renalnih uzroka) za 38% kod pacijenata sa ŠBT2 te za 31% kod pacijenata bez ŠBT2. (155) Povoljni učinci dapagliflozina na mikrovaskulaturu, u smislu smanjenja retinalne kapilarne hiperperfuzije i minimiziranja remodeliranja arteriola, vidljivi su već nakon 6 tjedana terapije dapagliflozinom, u usporedbi s placebo. (177) Liječenje dapagliflozinom poboljšava endotelnu funkciju nakon samo 12 tjedana terapije, u odnosu na glibenklamid. (178) Dapagliflozin je, nakon što je pridodan metforminu, tijekom perioda od 16 tjedana, poboljšao endotelnu funkciju kod pacijenata s neadekvatno kontroliranom ŠBT2 u ranoj fazi. (179) Čak i kratkotrajno liječenje dapagliflozinom, u trajanju dva dana, značajno poboljšava sistemsku endotelnu funkciju i smanjuje arterijsku krutost, neovisno o krvnom tlaku, sugerirajući direktan povoljan učinak na vaskulaturu. (180). Kod pacijenata sa ŠBT2 i ishemijskom bolesti srca, koji su liječeni metforminom i inzulinskom terapijom, dodavanje dapagliflozina u terapiju tijekom 12 tjedana, dovelo je do poboljšanja endotelne funkcije, u grupi pacijenata sa ŠBT2 i početnim HbA_{1c} većim od 7%, u usporedbi s placebo. (181) Studija koja je evaluirala mikrovaskularnu endotelnu funkciju na prstima ruku, koristeći RH-PAT (Reaktivna hiperemija – periferna arterijska tonometrija) pokazala je značajno bolju funkciju mikrovaskularnog endotela u grupi pacijenata koji su primali dapagliflozin, u odnosu na pacijente koji nisu uzimali dapagliflozin. (152)

Pretraživanjem baza literaturnih podataka, nisam pronašla da je itko do sada proučavao utjecaj SGLT2 inhibitora na mikrocirkulaciju stopala, koristeći transkutanu tkivnu oksimetriju (TcPO₂).

Kao što je bilo i očekivano, srednja vrijednost TcPO₂ stopala na početku istraživanja bila je značajno viša/bolja u grupi bez PAB u odnosu na obje grupe pacijenata s PAB ($p = 0.002$, $p = 0.001$). Nakon perioda praćenja od 119.35 dana u prosjeku, opaženo je smanjenje vrijednosti TcPO₂ tj blago

pogoršanje tkivne oksigenacije/mikrocirkulacije stopala u sve tri grupe pacijenata. U grupi pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom, smanjenje je bilo izraženije nego u grupi pacijenata bez PAB koji su liječeni dapagliflozinom (3.88 mm Hg; 1.76 mm Hg), a najmanje smanjenje vrijednosti TcPO₂ opaženo je u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin). Iako nije pronađena statistički značajna razlika u stupnju smanjenja vrijednosti TcPO₂ između grupa, postavlja se pitanje, zašto nije došlo do poboljšanja mikrocirkulacije u grupama koje su liječene dapagliflozinom, a uzimajući u obzir brojne studije koje pokazuju pozitivan učinak dapagliflozina na mikrocirkulaciju i to vrlo brzo nakon započinjanja liječenja, tj. u periodu između 42 i 112 dana. (177-181)

Za sve parametre, za koje je, na početku praćenja, postojala statistički značajna razlika među grupama, učinjena je stepwise regresijska analiza, kojom je utvrđeno, da niti jedna od varijabli, koja se statistički značajno razlikovala između grupa na početku, nije utjecala na statističku značajnost povezanu s ishodom (nalazom transkutatne tkivne oksimetrije).

Analizom novouvedene terapije tijekom studije, utvrđeno je da se proporcija pacijenata kojima je tijekom studije uvedena terapija metforminom, inzulinom, sulfonilurejom (gliklazidom), hipolipemicima (statinima), rivaroksabanom te ACE inhibitorima ili ARB-ovima ne razlikuje statistički značajno između pojedinih grupa. Pacijentima u grupi s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) uvedeno je statistički značajno više DPP-4 inhibitora, antikoagulantne/antiagregacijske terapije odnosno terapije acetilsalicilnom kiselinom (ASKA), nego pacijentima iz ostale dvije grupe ($p = 0.009$, $p = 0.020$, $p = 0.020$), međutim Stepwise regresijskom analizom, nije utvrđeno da su navedene razlike u novouvedenoj terapiji, mogle utjecati na statističku povezanost u vrijednosti kontrolnog TcPO₂.

Simultano s blagim padom vrijednosti TcPO₂ u grupi pacijenata bez PAB liječenih dapagliflozinom, opažen je minimalan i klinički neznatjan porast vrijednosti ABI, u toj skupini, što isključuje učinak makrocirkulacije na dinamiku promjene TcPO₂, u toj skupini pacijenata. (171, 172) Nažalost, nije bilo moguće učiniti usporedbu između promjene ABI i TcPO₂ za pacijente u skupinama s PAB, zbog tehničkih ograničenja. Prema kliničkim istraživanjima nije dokazano da terapija SGLT2 inhibitorima utječe na makrocirkulaciju, koja je evaluirana ABI mjerenjima, kod pacijenata s ŠBT2 te održanom i reduciranom bubrežnom funkcijom. (182)

Značajni porast u razini hemoglobina i hematokrita u grupama pacijenata liječenih dapagliflozinom, u usporedbi s grupom pacijenata liječenih drugim antidijabeticima, posljedica je povećane sinteze eritropoetina, zbog smanjenja metaboličkog opterećenja stanica proksimalnog tubula i supresije hepcidina, poznatog supresora eritropoeze. (130, 145, 146, 147) Navedeno je samo moglo poboljšati tkivnu oksigenaciju tj nalaz TcPO₂ stopala u grupama liječenim dapagliflozinom, a

ne smanjiti. (183) U post hoc analizi podataka iz EMPA-REG studije, procijenjeno je da promjene u hematokritu i hemoglobinu, kod pacijenata koji su uzimali empagliflozin, utječu na smanjenje KV smrtnosti za oko 50%, u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo. (184)

U svim grupama pacijenata je tijekom praćenja došlo do smanjivanja vrijednosti LDL i ne-HDL kolesterola, zbog optimizacije njihove hipolipemičke terapije sukladno stupnju KV rizika. Blago povišena kontrolna razina LDL kolesterola i ne-HDL kolesterola iznad ciljne vrijednosti, u svim skupinama pacijenata, unatoč preporučenoj hipolipemičkoj terapiji, je posljedica neredovitog uzimanja hipolipemičke terapije, kod malog broja pacijenata. Signifikantno viša razina kontrolnog LDL i ne-HDL kolesterola u grupi pacijenata bez PAB koja je liječena dapagliflozinom, u odnosu na grupu s PAB liječenu dapagliflozinom, je posljedica manje striktne hipolipemičke terapije sukladno umjerenom i visokom stupnju KV rizika u skupini pacijenata bez PAB, u odnosu na vrlo visoki KV rizik u skupini pacijenata s PAB. (185) Terapija SGLT2 inhibitorima dovodi do neto povećanja razine LDL kolesterola, ali se njihov ukupni učinak na metabolizam lipida smatra povoljnim, zbog drugih višestrukih korisnih učinaka, kao što su, smanjenje akumulacije lipida u visceralnom masnom tkivu, regulacije razine serumskih lipoproteina, promjene odnosa LDL čestica u povoljnom smjeru itd. (186) Istraživanja su pokazala da snižavanje LDL kolesterola poboljšava mikrovaskularnu funkciju u koži, kod pacijenata s disglukemijom i koronarnom arterijskom bolesti (187). Signifikantno niže vrijednosti LDL i ne - HDL kolesterola u grupi pacijenata s PAB koja je liječena dapagliflozinom, u odnosu na grupu pacijenata bez PAB, koja je liječena dapagliflozinom, mogla je samo povoljno utjecati na mikrocirkulaciju kože stopala, kod pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom, u odnosu na grupu pacijenata bez PAB koja je liječena dapagliflozinom.

Značajno viša srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) na početku praćenja, opažena je u grupi pacijenata bez PAB u usporedbi sa grupama pacijenata s PAB, što se podudara s rezultatima globalne epidemiološke analize, koja je pokazala da su pacijenti sa ŠB i s ulkusom stopala (DFU), bili mršaviji u odnosu na pacijente sa ŠB a bez ulkusa stopala. (45)

Tijekom praćenja došlo je do blagog smanjenja ITM-a u grupama koje su liječenje dapagliflozinom, dok je u grupi pacijenata s PAB liječenih drugim antidijabeticima (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) došlo je do minimalnog porasta ITM-a. Iako su se smanjile razlike između grupa bez PAB i s PAB liječene dapagliflozinom te između grupe bez PAB liječene dapagliflozinom i grupe s PAB liječene drugim antidijabeticima, zadržana je statistička značajnost ($p = 0.010$, $p = 0.029$), pri čemu najviši srednji ITM ima grupa bez PAB (29.936 kg/m²), potom grupa s PAB liječena dapagliflozinom (28.604 kg/m²) te potom grupa s PAB liječena drugim antidijabeticima (26.573 kg/m²). Dobro je poznat učinak SGLT2 inhibitora na redukciju tjelesne mase, koja u prosjeku iznosi od 2 do 4 kg i koja se temelji na gubitku kalorija zbog glukozuričkog

učinka lijeka. (136, 137) S druge strane blagi porast ITM-a u grupi pacijenata s PAB koja je liječena drugim antidijabeticima, može se objasniti, započinjanjem ili intenzifikacijom terapije inzulinom ili sulfonilurejom, kod nekih pacijenata, zbog nezadovoljavajuće glukoregulacije, a koja nije dovela do značajne promjene u vrijednosti HbA1c između grupa. (159, 188) Debljina je dobro poznat rizični čimbenik za mikrovaskularnu disfunkciju u različitim djelovima tijela, uključujući i mikrocirkulaciju kože, pri čemu se opseg mikrovaskularne disfunkcije povećava s porastom tjelesne mase. (189, 190)

Istraživanje koje je pratilo incidenciju ulkusa stopala na 135 042 pacijenta sa ŠBT2, pokazalo je da se rizik za razvoj ulkusa stopala počinje povećavati kod vrijednosti ITM manjeg od 25 kg/m² i većeg od 34.9 kg/m², i to se odnosilo i na podskupinu pacijenata s PAB i na podskupinu pacijenata s perifernom neuropatijom. (191) Zaključno, u grupama pacijenata koji su liječeni dapagliflozinom, moglo je doći samo do poboljšanja funkcije mikrocirkulacije, a u grupi pacijenata s PAB koji su liječeni drugim antidijabeticima, porast tjelesne mase je iznosio 0.002 kg što je minimalno i s upitnom relevantnošću učinka na mikrocirkulaciju stopala.

Analizom distribucije pacijenata (donjih ekstremiteta) po grupama čija je kontrolna vrijednost TcPO₂ bila niža od 40 mm Hg, što bi upućivalo na hipoksiju stopala, dobili smo statistički značajne razlike između grupa ($p = 0.046$), pri čemu je najmanji udio hipoksičnih stopala bio je u grupi bez PAB (15.28%), što je i očekivano, dok među grupama s PAB nije pronađeno značajne razlike u udjelu hipoksičnih stopala (32.69% prema 30%, $p=0.751$).

Kao što je prethodno spomenuto, u nekim se istraživanjima i u kliničkoj praksi, kod mjerenja TcPO₂ manjeg od 40 mm Hg, radi povećanja osjetljivosti testa, koristi mjerenje smanjenja vrijednosti TcPO₂, nakon elevacije donjeg ekstremiteta, gdje se kao klinički pozitivan test (predikcija neuspješnog cijeljenja) uzima pad vrijednosti TcPO₂ veći od 10-15 mm Hg. (104) Posebnom analizom pacijenata s patološkim kontrolnim TcPO₂ koji upućuje na hipoksiju stopala (TcPO₂ < 40 mm Hg), može se vidjeti da obje skupine pacijenata s PAB, ispunjavaju kriterije za tešku ishemiju (TcPO₂ < 30 mm Hg), prema Wifi klasifikaciji, kao i za CLTI (kroničnu ugrožavajuću ishemiju stopala), pri čemu nije nađena statistički značajna razlika između grupe s PAB koja je uzimala dapagliflozin i grupe s PAB koja je uzimala druge antidijabetike ($p=0.384$). Kada je analiziran intenzitet smanjenja TcPO₂ među tim pacijentima, opaženo je klinički značajno smanjenje TcPO₂ ($\geq 10-15$ mmHg) u grupama koje su liječene dapagliflozinom (12.909 mm Hg i 15.809 mm Hg) pri čemu je smanjenje u grupi s PAB koja je liječena dapagliflozinom čak veće od 15 mm Hg, a razlika prema grupi pacijenata s PAB koja je liječena s drugim antidijabeticima nije značajna ali je blizu značajnosti (15.809 mm Hg prema 9.352 mm Hg, $p= 0.094$).

Analizom pacijenata čija je kontrolna vrijednost TcPO₂ normalna (≥ 40 mm Hg), opažen je blagi porast u vrijednostima TcPO₂ (0.24 do 2.34 mm Hg) tj. blago poboljšanje mikrocirkulacije ali bez statistički značajne razlike među grupama.

Kada se unutar svake od grupa usporede pacijenti kod kojih je došlo do smanjenja tj. pogoršanja nalaza TcPO₂ u odnosu na pacijente kod kojih je došlo do porasta tj. poboljšanja nalaza TcPO₂, vidimo da je unutar grupe pacijenata s PAB koji su liječeni dapagliflozinom, statistički značajno više pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja, nego pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja nalaza TcPO₂ (N = 40 prema N = 30, p = 0.037). Unutar grupe bez PAB i grupe s PAB koja je liječena drugim antidijabeticima, nije nađeno značajnih razlika između udjela pacijenata kojima se pogoršao, u odnosu na pacijente kojima se poboljšao nalaz TcPO₂.

Zbog premalog broja pacijenata u podgrupama, unutar grupe s PAB koja je liječena dapagliflozinom, da bi se izvršila adekvatna statistička analiza, napravljena je usporedba srednjih vrijednosti laboratorijskih nalaza, ABI, antropometrijskih parametara te navika pacijenta (pušenje) između pacijenata iz sve tri grupe, kod kojih je došlo do smanjenja nalaza TcPO₂ u odnosu na pacijente iz sve tri grupe, kod kojih je došlo do porasta nalaza TcPO₂.

Pacijenti koji su imali pogoršanje nalaza mikrocirkulacije, imali su značajno nižu koncentraciju LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, apolipoproteina B, klorida u serumu i broja limfocita u krvi te značajno višu albuminuriju, koncentraciju HDL kolesterola, anorganskih fosfata i GGT-a u serumu, nego pacijenti kojima se nalaz mikrocirkulacije poboljšao. Nije nađeno statistički značajne razlike za sve druge promatrane parametre.

Značajno niža koncentracija LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, apolipoproteina B te značajno viša koncentracija HDL kolesterola kod pacijenata kod kojih se nalaz TcPO₂ smanjio (pogoršao) u odnosu na pacijente kod kojih se nalaz TcPO₂ povećao (poboljšao), možda se mogu objasniti činjenicom da su pacijenti s PAB, zbog vrlo visokog KV rizika, liječeni intenzivnije hipolipemičkom terapijom te su na kontroli imali značajno niže vrijednosti LDL kolesterola u odnosu na skupinu bez PAB. U tom smislu niža kontrolna koncentracija LDL kolesterola i apolipoproteina B odražava pacijente s PAB, koji imaju veći rizik od amputacija te u tom smislu ne iznenađuje pogoršanje nalaza TcPO₂.

Pacijenti kojima se vrijednost TcPO₂ pogoršavala imali su statistički značajno veću albuminuriju i na početku i na kraju praćenja, u odnosu na pacijente kojima se vrijednost TcPO₂ poboljšavala. Albuminurija, je jedna od manifestacija dijabetičke bolesti bubrega i predstavlja mikrovaskularnu komplikaciju šećerne bolesti te značajno povećava rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. (9, 192) Mikroalbuminurija u ŠBT2 odražava generalizirani poremećaj mikrovaskularne funkcije povezan s mehanizmima ovisnim o endotelu. (193) Proteinurija je vrlo

snažan prediktor budućeg rizika od amputacija donjih ekstremiteta, neovisno o glomerularnoj filtraciji, kod pacijenata s PAB i ŠBT2. (194)

Srednje koncentracije anorganskih fosfata na početku i na kontroli, bile su unutar granica normale ali statistički značajno veće, kod pacijenata kod kojih se nalaz TcPO₂ smanjio (pogoršao) u odnosu na pacijente kod kojih se nalaz TcPO₂ povećao (poboljšao). Navedeni nalaz se podudara s kliničkim istraživanjima u kojima se više vrijednosti fosfata u serumu povezuju sa kardiovaskularnim morbiditetom te s mikrovaskularnom disfunkcijom. Naime pokazana je povezanost između visoko normalnih vrijednosti fosfata u serumu i rizika od smrti i KV događaja kod pacijenata koji su prethodno preboljeli srčani udar. (195) Također je pokazano da visokonormalne vrijednosti fosfata u serumu, kod zdravih mladih osoba, mogu predstavljati rizični faktor za koronarnu bolest u kasnijoj dobi, što se objašnjava postupnom kalcifikacijom stijenki krvnih žila i njihovom povećanom krutošću. (196) Visokonormalne vrijednosti fosfata u serumu, također su, prema nekim istraživanjima, povezane s mikrovaskularnom disfunkcijom kod opće populacije (197)

Srednje vrijednosti broja limfocita u krvi na početku istraživanja bile su statistički značajno manje, kod pacijenata kod kojih se nalaz TcPO₂ smanjio (pogoršao) u odnosu na pacijente kod kojih se nalaz TcPO₂ povećao (poboljšao). Niži broj limfocita je čest nalaz tijekom sustavnog inflamatornog odgovora te istraživanja sugeriraju da nizak broj limfocita ima svoju ulogu u procesu ubrzane ateroskleroze. Istraživanja također pokazuju i povezanost nižeg broja limfocita sa lošijim ishodima kod srčanog popuštanja, kronične ishemijske bolesti srca i akutnog koronarnog sindroma. (198) Povećan omjer neutrofilnih granulocita i limfocita te trombocita i limfocita, kod pacijenata s DFU, koreliraju s osteomijelitisom, povećanim rizikom od amputacija i septičkih komplikacija. (199)

Vrijednosti klorida, na kontrolnom pregledu, bile su statistički značajno niže kod pacijenata s pogoršanjem nalaza TcPO₂ u odnosu na pacijente s poboljšanjem nalaza TcPO₂. Postoje klinička istraživanja koja dovode u vezu niže razine klorida u serumu s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom, poglavito sa srčanim popuštanjem. (200, 201, 202)

Srednja vrijednost gama glutamiltransferaze (GGT) je bila statistički značajno viša kod pacijenata s pogoršanjem nalaza TcPO₂, u odnosu na pacijente s poboljšanjem TcPO₂. Klinička istraživanja povezuju GGT, sa povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom, prezentirajući GGT biomarkerom oksidativnog stresa povezanog s metabolizmom glutationa pa čak i proaterogenim markerom zbog indirektnosti povezanosti s oksidacijom LDL kolesterola. (203, 204)

Osim lipida, koji su iatrogeno bili sniženi kod bolesnika kod kojih se pogoršavao nalaz mikrocirkulacije tkivne oksigenacije stopala, svi ostali parametri, koji su imali značajnu povezanost

sa pogoršanjem mikrocirkulacije stopala, potvrđeni su u istraživanjima, kao pokazatelji povećanog kardiovaskularnog rizika a neki i povećanog rizika od amputacija. Ovaj rezultat govori u prilog važnosti evaluacije dinamike promjene nalaza TcPO₂ u procjeni ugroženosti stopala kod pacijenata sa ŠBT2.

Rezultati istraživanja ukazuju da među pacijentima sa ŠBT2 i PAB, terapija dapagliflozinom značajno češće dovodi do pogoršanja, nego do poboljšanja mikrocirkulacije tj. tkivne oksigenacije stopala uz klinički značajan intenzitet pogoršanja nalaza.

Potrebna su daljnja istraživanja, na većem broju pacijenata i s većim brojem “ugroženih stopala”, kako bi se pokušao rasvijetliti utjecaj SGLT2 inhibitora na mikrocirkulaciju i tkivnu oksigenaciju stopala te dodatno analizirati koji su to anamnestički, metabolički, antropometrijski i terapijski parametri po kojima se razlikuju pacijenti kod kojih SGLT2 inhibitori dovode do suprotnih učinaka na mikrocirkulaciju. Jedno od mogućih objašnjenja možda leži u terapiji drugim antidijabeticima koje su pacijenti uzimali od ranije u sve tri grupe pacijenata, kao što su npr DPP4-inhibitori, koji su pokazali antiaterosklerotski i vaskuloprotektivni učinak u kliničkim i eksperimentalnim studijama ili metformin, koji je pokazao da poboljšava inzulinsku osjetljivost mišićne mikrovaskulature kod ispitanika s inzulinskom rezistencijom te kapilarnu perfuziju u miševa s dijabetesom. (203 - 205)

Ovo istraživanje ima nekoliko potencijalnih ograničenja. Prvo, provedeno je u jednoj bolnici, s relativno malim brojem pacijenata, koji vjerojatno nisu reprezentativni za čitavu populaciju sa ŠBT2 i PAB. Stoga bi podaci trebali biti potvrđeni u prospektivnim studijama s većim brojem pacijenata. Drugo, pacijenti su praćeni tijekom relativno kratkog vremenskog perioda. Treće, budući da je ovo istraživanje uključilo samo Europsku populaciju bijele rase, nedostaju podaci za druge rase ili etničke skupine. Četvrto, učinjeno je samo jedno kontrolno mjerenje TcPO₂, što bi moglo predstavljati ograničenje, posebno ukoliko su promjene TcPO₂ male. Peto, relativno mali broj ispitanika povezan je s nižom statističkom snagom studije, čime je otežano otkrivanje značajnih učinaka i povezanosti, posebno kod velike varijabilnosti i rasapa rezultata.

7. ZAKLJUČCI

Iako su prethodne studije pokazale pozitivan učinak SGLT2 inhibitora na mikrocirkulaciju, rezultati ove studije ukazuju na to da je učinak dapagliflozina na mikrocirkulaciju stopala heterogen. Kod pacijenata sa hipoksijom stopala ($TcPO_2 < 40$ mm Hg), a to je bila manjina pacijenata (25.25%), u grupama liječenim dapagliflozinom, došlo je do klinički značajnog smanjenja vrijednosti $TcPO_2$, (klinički značajno smanjenje $TcPO_2 \geq 10 - 15$ mm Hg), koje je bilo izraženije u grupi pacijenata s PAB (15.809 mm Hg) nego u grupi pacijenata bez PAB (12.909 mm Hg) ali bez statistički značajne razlike. U usporedbi grupa s PAB, pogoršanje nalaza mikrocirkulacije bilo je izraženije u grupi koja je uzimala dapagliflozin (15.809 mm Hg), nego u grupi koja je uzimala druge antidijabetike (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin) (9.352 mm Hg), ali razlika nije dosegla značajnost. ($p = 0.094$). Kod pacijenata koji su imali uredan nalaz mikrocirkulacije stopala ($TcPO_2 \geq 40$ mmHg), što je bila većina pacijenata (74.74%), došlo je do minimalnog poboljšanja mikrocirkulacije stopala (0.24, 1.22, 2.34 mm Hg), bez značajne razlike između grupa. Analizom smjera promjene $TcPO_2$ unutar svake grupe, utvrđen je značajno veći broj pacijenata, kod kojih se mikrocirkulacija pogoršala, nego onih kod kojih se mikrocirkulacija poboljšala, u grupi pacijenata s PAB, koja je liječena dapagliflozinom, ($p = 0.037$). U ostalim grupama nije utvrđena značajna razlika između navedenih podgrupa. Zbog nedovoljnog broja pacijenata, za statističku analizu po svakoj grupi, analizirane su razlike u laboratorijskim i antropometrijskim parametrima, ABI te navikama pacijenata (pušenje) kod svih pacijenata, koji su bili podijeljeni prema smjeru promjene nalaza $TcPO_2$. Pacijenti koji su imali pogoršanje nalaza mikrocirkulacije, imali su značajno nižu koncentraciju LDL kolesterola, ukupnog kolesterola, apolipoproteina B, klorida u serumu i broja limfocita u krvi te značajno višu albuminuriju, koncentraciju HDL kolesterola, anorganskih fosfata i GGT-a u serumu, nego pacijenti kojima se nalaz mikrocirkulacije poboljšao. Nije nađeno statistički značajne razlike za sve druge promatrane parametre. Većina parametara, koji su imali značajnu povezanost s pogoršanjem mikrocirkulacije stopala, potvrđeni su u istraživanjima, kao pokazatelji povećanog kardiovaskularnog rizika a neki i povećanog rizika od amputacija. Ovaj rezultat govori u prilog važnosti evaluacije dinamike promjene nalaza $TcPO_2$ u procjeni ugroženosti stopala kod pacijenata sa ŠBT2. Rezultati istraživanja ukazuju da među pacijentima sa ŠBT2 i PAB, terapija dapagliflozinom značajno češće dovodi do pogoršanja, nego do poboljšanja mikrocirkulacije tj. tkivne oksigenacije stopala uz klinički značajan intenzitet pogoršanja nalaza. Antidijabetička, hipolipemička i antiagregacijska/antikoagulantna terapija koja je uvedena nekolicini pacijenata tijekom studije, nije imala značajan utjecaj na dinamiku promjena $TcPO_2$. Potrebna su daljnja istraživanja, na većem broju pacijenata i sa većim brojem “ugroženih donjih ekstremiteta”, kako bi se pokušao rasvijetliti utjecaj SGLT2 inhibitora na mikrocirkulaciju i tkivnu oksigenaciju stopala.

8. LITERATURA

1. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151–e199 43.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at:<https://www.diabetesatlas.org>
3. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2014; 37 (Supplement_1): S81–S90.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1): S20–S42.)
5. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2289-304. doi: 10.2337/diacare.28.9.2289. PMID: 16123508.
6. Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:275-97. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130138. PMID: 21034223; PMCID: PMC3381938.
7. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr 9-15;365(9467):1333-46. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X. PMID: 15823385.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S179–S218.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S219-S230. doi: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574; PMCID: PMC10725805.
10. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):884-895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398179.
11. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22 Suppl 1:3-15.
12. Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S231–S243.
13. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. PMID: 29925789; PMCID: PMC6032159.

14. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–1682
15. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154
16. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar;40(3):e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657. Epub 2023 May 27. PMID: 37243927.
17. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–154
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
19. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014;14:528
20. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208–3215
21. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–2293
22. Sosenko JM, Gadia MT, Fournier AM, O’Connell MT, Aguiar MC, Skyler JS. Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *Am J Med* 1986;80:1031–1034
23. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2015;30:1193–1203
24. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350
25. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1448-53. doi: 10.2337/diacare.24.8.1448. PMID: 11473085.

26. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the Diabetic neuropathy Study Group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:77–87
27. O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:621–633
28. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011;7:573–583
29. Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci* 2013;36:439–449
30. Barada A, Vučković Rebrina S, Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Medix* 2009; Pregledni članak.
31. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584
32. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2942–2947
33. Martin CL, Albers JW; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37: 31–38
34. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017;60:980–988
35. Callaghan BC, Reynolds EL, Banerjee M, et al. Dietary weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology. *Obesity (Silver Spring)* 2021; 29:2108–2118
36. Tang Y, Shah H, Bueno Junior CR, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2021; 44:164–173
37. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208–3215
38. Afshinnia F, Reynolds EL, Rajendiran TM, et al. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1392–1404

39. Lu Y, Xing P, Cai X, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. *Front Public Health* 2020;8:534372
40. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022;98:31–43
41. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:79–92
42. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 2017;88:1958–1967
43. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61:914–918
44. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439. PMID: 28614678.
45. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017 Mar;49(2):106-116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27585063.
46. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
47. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1784-7.
48. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747-55. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0. Epub 2008 Feb 23. PMID: 18297261; PMCID: PMC2292424.
49. Meloni M, Piaggese A, Uccioli L. From a Spark to a Flame: The Evolution of Diabetic Foot Disease in the Last Two Decades. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024 Mar 12:15347346241238480. doi: 10.1177/15347346241238480. Epub ahead of print. PMID: 38470358.

50. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:21-6. doi: 10.1002/dmrr.2266. PMID: 22271718.
51. Mills JL, Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, *et al*. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220–34.e1–2.
52. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell D, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, *et al*. Classification of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *DMRR*. 2023.
53. Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, *et al*. The infected diabetic foot: re-evaluating the Infectious Diseases Society of America diabetic foot infection classification. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(8):1573-9.
54. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, Boyko EJ, Conte MS, Humphries M, Kirksey L, McGinagle KC, Nikol S, Nordanstig J, Rowe V, Russell D, van den Berg JC, Venermo M, Schaper N. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar;40(3):e3686. doi: 10.1002/dmrr.3686. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37726988.
55. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
56. Liu W, Yang C, Chen, Lei F, Qin J-J, Liu H, *et al*. Global death burden and attributable risk factors of peripheral artery disease by age, sex, SDI regions, and countries from 1990 to 2030: results from the Global Burden of Disease study 2019. *Atherosclerosis* 2022;347:17–27.
57. Gregg, E.W.; Sorlie, P.; Paulose-Ram, R.; Gu, Q.; Eberhardt, M.S.; Wolz, M.; Burt, V.; Curtin, L.; Engelgau, M.; Geiss, L. 1999–2000 national health and nutrition examination survey. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population \geq 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004, 27, 1591–1597.
58. Sun, H.; Saeedi, P.; Karuranga, S.; Pinkepank, M.; Ogurtsova, K.; Duncan, B.B.; Stein, C.; Basit, A.; Chan, J.C.; Mbanya, J.C.; *et al*. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>. Erratum in: *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023, 204, 110945. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359

59. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021;50(5):323-30.
60. Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon W M, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2843-9.
61. Lazzarini PA, Cramb SM, Golledge J, Morton JI, Magliano DJ, Van Netten JJ. Global trends in the incidence of hospital admissions for diabetes-related foot disease and amputations: a review of national rates in the 21st century. *Diabetologia* 2023;66:267–87.
62. Kumar, V., Abbas, A.K. & Aster, J. C. (2013). *Robbins Basic Pathology* (9th ed.). Elsevier Saunders. 335-8
63. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894–899
64. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med* 2004; 116:236–240
65. Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, et al. Critical limb ischemia: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2002–15.
66. Misra S, Shishehbor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al. Perfusion assessment in critical limb ischemia: principles for understanding and the development of evidence and evaluation of devices: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e657–72.
67. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014 Dec;31(4):378-88. doi: 10.1055/s-0034-1393976. PMID: 25435665; PMCID: PMC4232437.
68. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1433-7. doi: 10.2337/diacare.24.8.1433. PMID: 11473082.
69. Ferraresi R, Mauri G, Losurdo F, Troisi N, Brancaccio D, Caravaggi C, Neri L. BAD transmission and SAD distribution: a new scenario for critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Oct;59(5):655-664. doi: 10.23736/S0021-9509.18.10572-6. Epub 2018 May 22. PMID: 29786411

70. Manu CA, Freedman B, Rashid H, Winkley K, Edmonds ME. Peripheral arterial disease located in the feet of patients with diabetes and foot ulceration demands a new approach to the assessment of ischemia. *Int J Low Extrem Wounds* 2022;21:397–404.
71. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, Bedimo RJ, Butt AA, Marconi VC, Sico JJ, Tindle HA, Bonaca MP, Aday AW, Freiberg MS. Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation. *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):449-458. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31280589; PMCID: PMC6682431
72. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857. PMID: 37622663
73. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116: 1509–26.
74. Porras CP, Bots ML, Teraa M, van Doorn S, Vernooij RWM. Differences in symptom presentation in women and men with confirmed lower limb peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:602–12.
75. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101–9.
76. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal exercise programs for patients with peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e10–33.
77. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890–909.
78. Aday AW, Kinlay S, Gerhard-Herman MD. Comparison of different exercise ankle pressure indices in the diagnosis of peripheral artery disease. *Vasc Med* 2018;23: 541–8.
79. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018;23:116–25.

80. Herraiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Solera-Martínez M. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2020;315:81–92.
81. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, Bura-Rivière A, De Backer J, Deglise S, Della Corte A, Heiss C, Kałużna-Oleksy M, Kurpas D, McEniery CM, Mirault T, Pasquet AA, Pitcher A, Schaubroeck HAI, Schlager O, Sirnes PA, Sprynger MG, Stabile E, Steinbach F, Thielmann M, van Kimmenade RRJ, Venermo M, Rodriguez-Palomares JF; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179. PMID: 39210722.
82. Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(5):377-83.
83. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2016 Aug;21(4):382-9. doi: 10.1177/1358863X16645854. Epub 2016 May 10. PMID: 27165712.
84. Hoyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;58:231–8.
85. Sprynger M, Rigo F, Moonen M, Aboyans V, Edvardsen T, de Alcantara ML, Brodmann M, Naka KK, Kownator S, Simova I, Vlachopoulos C, Wautrecht JC, Lancellotti P; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Nov 1;19(11):1195-1221.
86. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 2007;334:1257.
87. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415–24.
88. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;153:325–34.

89. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular Disease Increases Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Mar;40(3):534-540. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312859. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32075418
90. Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3244.
91. Mauricio, D.; Gratacòs, M.; Franch-Nadal, J. Diabetic microvascular disease in non-classical beds: The hidden impact beyond the retina, the kidney, and the peripheral nerves. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023, 22, 314. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02056-3>. PMID: 37968679; PMCID: PMC10652502.
92. Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, Minnella D, Corbelli A, Morisi R, De Iaco A, Faglia E. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia.* 2016 Jul;59(7):1542-1548. doi: 10.1007/s00125-016-3961-0. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27121168.
93. Mullarkey C, Brownlee M. Biochemical basis of microvascular disease. *Chronic Complications of Diabetes.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994:20-29.
94. Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin capillary circulation severely impaired in toes of patients with IDDM, with and without late diabetic complications. *Diabetologia.* 1995;38(4):474-480.
95. Nabuurs-Franssen MH, Houben AJ, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45(8):1164-1171.
96. Rayman G, Hassan A, Tooke JE. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 292(6513):87-90.
97. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction noninvasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1):11.
98. Vas PRJ, Green AQ, Rayman G. Small fibre dysfunction, microvascular complications and glycaemic control in type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetologia.* 2012;55(3):795-800.
99. Rayman G, Malik RA, Sharma AK, Day JL. Microvascular response to tissue injury and capillary ultrastructure in the foot skin of type I diabetic patients. *Clin Sci (Lond).* 1995;89(5):467-474
100. Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2010;33(1):174-176.
101. Ansel JC, Armstrong CA, Song I, et al. Interactions of the skin and nervous system. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1997;2(1):23-26.

102. Krishnan STM, Baker NR, Carrington AL, Rayman G. Comparative roles of microvascular and nerve function in foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1343-1348.
103. Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G. Neurovascular factors in wound healing in the foot skin of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3058-3062.
104. Bacharach, J.M.; Rooke, T.W.; Osmundson, P.J.; Gloviczki, P. Predictive value of transcutaneous oxygen pressure and amputation success by use of supine and elevation measurements. *J. Vasc. Surg.* 1992, 15, 558–563. PMID: 1538514.
105. Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, Jelly P, Thakur K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Sci Rep*. 2021 Jan 26;11(1):2189. doi: 10.1038/s41598-021-81886-1. PMID: 33500533; PMCID: PMC7838311.
106. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59(1):220034.e1-2.
107. Fife, C.E.; Smart, D.R.; Sheffield, P.J.; Hopf, H.W.; Hawkins, G.; Clarke, D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: Con-sensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb. Med.* 2009, 36, 43–53.
108. Andrews KL, Dib MY, Shives TC, Hoskin TL, Liedl DA, Boon AJ. Noninvasive arterial studies including transcutaneous oxygen pressure measurements with the limbs elevated or dependent to predict healing after partial foot amputation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013 May;92(5):385-92. doi: 10.1097/PHM.0b013e3182876a06. PMID: 23478457.
109. Noori N, Haruno L, Schroeder I, Vrahas M, Little M, Moon C, Lin C. Preoperative Transcutaneous Oxygen Perfusion Measurements in Predicting Atraumatic Wound Healing After Major Lower Extremity Amputation. *Orthopedics*. 2022 May-Jun;45(3):174-180. doi: 10.3928/01477447-20220128-05. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35112967.
110. M Kalani, K Brismar, B Fagrell, J Ostergren, G Jörneskog; Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers.. *Diabetes Care* 1 January 1999; 22 (1): 147–151.
111. Rajagopalan C, Viswanathan V, Rajsekar S, Selvaraj B, Daniel L. Diabetic foot ulcers - comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2018;38:179-84.
112. Chuter V, Schaper N, Hinchliffe R, Mills J, Azuma N, Behrendt CA, Boyko EJ, Conte MS, Humphries M, Kirksey L, McGinagle KC, Nikol S, Nordanstig J, Rowe V, David R, van den Berg JC, Venermo M, Fitridge R. Performance of non-invasive bedside vascular testing in the

- prediction of wound healing or amputation among people with foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar;40(3):e3701. doi: 10.1002/dmrr.3701. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493206.
113. Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, Uccioli L. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabet Med.* 2005 Apr;22(4):460-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01446.x. PMID: 15787673.
 114. Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, García-Morales EA, Flores-Escobar S, De Benito-Fernández L, Alfayate-García J, Sánchez-Ríos JP, Puras-Mallagray E, Malo-Benages EJ, Ramírez-Ortega M, Redondo-López S, Cecilia-Matilla A, Lázaro-Martínez JL. Determining the Best Noninvasive Test for Peripheral Arterial Disease Diagnosis to Predict Diabetic Foot Ulcer Healing in Patients Following Endovascular Revascularization. *Healthcare (Basel).* 2024 Aug 20;12(16):1664. doi: 10.3390/healthcare12161664. PMID: 39201221; PMCID: PMC11353590.
 115. Woo Y, Suh YJ, Lee H, Jeong E, Park SC, Yun SS, Kim JY. TcPO₂ Value Can Predict Wound Healing Time in Clinical Practice of CLTI Patients. *Ann Vasc Surg.* 2023 Apr;91:249-256. doi: 10.1016/j.avsg.2022.11.020. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36503018.
 116. Maufus M, Sevestre-Pietri MA, Sessa C, Pignon B, Egelhofer H, Dupas S, Nguyen P, Genty C, Pernod G. Critical limb ischaemia and the response to bone marrow-derived cell therapy according to tcPO₂ measurement. *Vasa.* 2017 Jan;46(1):23-28. doi: 10.1024/0301-1526/a000590. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869551.
 117. Nishio H, Minakata K, Kawaguchi A, Kumagai M, Ikeda T, Shimizu A, Yokode M, Morita S, Sakata R. Transcutaneous oxygen pressure as a surrogate index of lower limb amputation. *Int Angiol.* 2016 Dec;35(6):565-572. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26871392.
 118. Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, Mills JL Sr, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *J Vasc Surg.* 2016 Feb;63(2 Suppl):29S-36S.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.004. PMID: 26804365.
 119. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):964-974. doi: 10.2337/dc19-1614. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32139380.
 120. Hering J, Angelkort B, Keck N, Wilde J, Amann B. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot. *Vasa.* 2010;39(1):67-75.

121. Tsai CY, Chu SY, Wen YW, Hsu LA, Chen CC, Peng SH, et al. The value of Doppler waveform analysis in predicting major lower extremity amputation among dialysis patients treated for diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(2):181-8.
122. Zhang S, Wang S, Xu L, He Y, Xiang J, Tang Z. Clinical outcomes of transmetatarsal amputation in patients with diabetic foot ulcers treated without revascularization. *Diabetes Therapy.* 2019;10(4):1465-72.
123. Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(8):1475-82.
124. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do DD, Vögele J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischaemia. *Vasc Med.* 2006;11(2):69-74.
125. Bunt TJ, Holloway GA. TcPO₂ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. *Ann Vasc Surg.* 1996;10(3):224-7.
126. Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol.* 2018 Aug;55(8):781-788. doi: 10.1007/s00592-018-1145-8. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29707757; PMCID: PMC6060900.
127. van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. Editor's Choice - The Prognostic Value of the WIfI Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(3):362-71
128. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):939-44.
129. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res.* 2015 Mar;12(2):78-89. doi: 10.1177/1479164114561992. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616707; PMCID: PMC5886707.
130. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 20;8:777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861. PMID: 34988095; PMCID: PMC8720766.
131. Defronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* (2013) 36:3169–76. 10.2337/dc13-0387

132. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jun;16(6):317-336. doi: 10.1038/s41581-020-0256-y. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152499; PMCID: PMC7242158.
133. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes.* (2013) 62:3324–8. 10.2337/db13-0604
134. Michaël J.B. van Baar, Charlotte C. van Ruiten, Marcel H.A. Muskiet, Liselotte van Bloemendaal, Richard G. IJzerman, Daniël H. van Raalte; SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 1 August 2018; 41 (8): 1543–1556.
135. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357
136. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obes Metab.* (2015) 17:581–90. 10.1111/dom.12459
137. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* (2017) 13:11–26. 10.1038/nrneph.2016.170
138. Lambers Heerspink H, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Original Article : Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* (2013) 15:853–62. 10.1111/dom.12127
139. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erondou, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D.R.; et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 644–657.
140. Škrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* (2014) 57:2599–602. 10.1007/s00125-014-3396-4
141. Heerspink HJL, Stefansson BV, CorreaRotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383: 1436–1446
142. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* (2016) 375:323–34. 10.1056/NEJMoa1515920

143. Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, Corna D, Buelli S, Zanchi C, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI insight*. (2018) 3:98720. 10.1172/jci.insight.98720
144. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. (2021) 17:319–34. 10.1038/s41581-021-00393-8
145. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, Patinha D, Franzén S, Palm F. Acute SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Ren Physiol*. (2015) 309:F227–34. 10.1152/ajprenal.00689.2014
146. Stefánsson B V, Heerspink HJL, Wheeler DC, Sjöström CD, Greasley PJ, Sartipy P, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. (2020) 34:1–7. 10.1016/j.jdiacomp.2020.107729
147. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. (2020) 105:E1056–63. 10.1210/clinem/dgaa057
148. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. (2018) 44:457–64. 10.1016/j.diabet.2018.09.005
149. Takagi S, Li J, Takagaki Y, Kitada M, Nitta K, Takasu T, et al. Ipragliflozin improves mitochondrial abnormalities in renal tubules induced by a high-fat diet. *J Diabetes Investig*. (2018) 9:1025–32. 10.1111/jdi.12802
150. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. (2017) 104:298–310. 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
151. Durante W, Behnammanesh G, Peyton KJ. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 16;22(16):8786. doi: 10.3390/ijms22168786. PMID: 34445519; PMCID: PMC8396183.
152. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, Nishimura H, Suzuki T, Miyamoto F, Kajiwara K, Jinnouchi T. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med*. 2018 Aug 1;57(15):2147-2156. doi: 10.2169/internalmedicine.0701-17. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29607968; PMCID: PMC6120841.
153. Sprenger, L.; Mader, A.; Larcher, B.; Mächler, M.; Vonbank, A.; Zanolin-Purin, D.; Leiberer, A.; Muendlein, A.; Drexel, H.; Saely, C.H. Type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in

- peripheral artery disease versus coronary artery disease. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2021, 9, e002407. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002407>. PMID: 34782334; PMCID: PMC8593703.
154. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306 248. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al.;
 155. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMCID: PMC7613836.
 156. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008
 157. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.
 158. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435
 159. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S158–S178.
 160. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.

161. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
162. European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639
163. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3538–3700
164. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin>
165. Invokana 100 mg film-coated tablets Invokana 300 mg film-coated tablets (06/08/2020) Available, online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf
166. Forxiga 10 mg Film-Coated Tablets (07 March 2024). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7607/smpc> (accessed on 30 May 2024).
167. Jardiance 10 mg Film-Coated Tablets, (14 September 2023). Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5441/smpc#gref> (accessed on 30 May 2024).
168. Bonaca, M.P.; Wiviott, S.D.; Zelniker, T.A.; Mosenzon, O.; Bhatt, D.L.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Goodrich, E.L.; Furtado, R.H.D.M.; Wilding, J.P.; et al. Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients with and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation* 2020, 142, 734–747.
169. Bulum, T.; Brkljačić, N.; Ivančić, A.T.; Čavlović, M.; Prkačin, I.; Tomić, M. In Association with Other Risk Factors, Smoking Is the Main Predictor for Lower Transcutaneous Oxygen Pressure in Type 2 Diabetes. *Biomedicines* 2024, 12, 381.
170. Schönborn, M.; Gregorczyk-Maga, I.; Batko, K.; Bogucka, K.; Maga, M.; Płotek, A.; Pasięka, P.; Słowińska-Solnica, K.; Maga, P. Circulating Angiogenic Factors and Ischemic Diabetic Foot Syndrome Advancement—A Pilot Study. *Biomedicines* 2023, 11, 1559.
171. Burke, D.T.; Armour, D.J.; McCargo, T.; Al-Adawi, S. Change over time of the ankle brachial index. *Wound Med.* 2019, 28, 100174.
172. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, Lurie F, Henke PK, Gloviczki ML, Eklöf BG, Stoughton J, Raju S, Shortell CK, Raffetto JD, Partsch H, Pounds LC, Cummings ME, Gillespie DL, McLafferty RB, Murad MH, Wakefield TW, Gloviczki P; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous

Forum. *J Vasc Surg.* 2014 Aug;60(2 Suppl):3S-59S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.04.049. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24974070.

173. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1036-42.
174. Yang, S.L.; Zhu, L.Y.; Han, R.; Sun, L.L.; Li, J.X.; Dou, J.T. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J. Diabetes* 2016, 9, 133–140. 172
175. Yammine K, Hayek F, Assi C. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 2020;72(6):2197-207.
176. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51:52s–68s.
177. Ott, C.; Jumar, A.; Striepe, K.; Friedrich, S.; Karg, M.V.; Bramlage, P.; Schmieler, R.E. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017, 16, 26.
178. Sposito, A.C.; Breder, I.; Soares, A.A.S.; Kimura-Medorima, S.T.; Munhoz, D.B.; Cintra, R.M.R.; Bonilha, I.; Oliveira, D.C.; Breder, J.C.; Cavalcante, P.; et al. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: A randomized active-controlled trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021, 20, 74.
179. Shigiyama, F.; Kumashiro, N.; Miyagi, M.; Ikehara, K.; Kanda, E.; Uchino, H.; Hirose, T. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017, 16, 84.
180. Solini, A.; Giannini, L.; Seghieri, M.; Vitolo, E.; Taddei, S.; Ghiadoni, L.; Bruno, R.M. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: A pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017, 16, 138.
181. Zainordin, N.A.; Hatta, S.F.W.M.; Shah, F.Z.M.; Rahman, T.A.; Ismail, N.; Ismail, Z.; Ghani, R.A. Effects of Dapagliflozin on Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes with Established Ischemic Heart Disease (EDIFIED). *J. Endocr. Soc.* 2019, 4, bvz017.
182. Kourtidou C, Rafailidis V, Varouktsi G, Kanakis E, Liakopoulos V, Vyzantiadis TA, Savopoulos C, Marinaki S, Stangou M, Tziomalos K. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Markers of Vascular Damage. *J Pers Med.* 2023 Mar 16;13(3):536.
183. GEOFFREY F. BIRCHARD, Optimal Hematocrit: Theory, Regulation and Implications, *American Zoologist*, Volume 37, Issue 1, February 1997, Pages 65–72

184. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015, *373*, 2117–2128.
185. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
186. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites*. 2021 Feb 1;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087. PMID: 33535652; PMCID: PMC7912792.
187. Settergren M, Böhm F, Rydén L, Pernow J, Kalani M. Lipid lowering versus pleiotropic effects of statins on skin microvascular function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *J Intern Med.* 2009 Nov;266(5):492-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02128.x. Epub 2009 May 7. PMID: 19563393
188. Jansen HJ, Hendriks JC, de Galan BE, Penders G, Tack CJ, Vervoort G. Contribution of change in glycosylated haemoglobin to insulin-associated weight gain: results of a longitudinal study in type 2 diabetic patients. *Endocrine*. 2011 Apr;39(2):190-7. doi: 10.1007/s12020-010-9423-4. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21069577.
189. Sorop, O.; Olver, T.D.; van de Wouw, J.; Heinonen, I.; van Duin, R.W.; Duncker, D.J.; Merkus, D. The microcirculation: A key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2017, *113*, 1035–1045.
190. Andreieva, I.O.; Riznyk, O.I.; Myrnyi, S.P.; Surmylo, N.N. State of Cutaneous Microcirculation in Patients with Obesity. *Wiad. Lek.* 2021, *74*, 2039–2043.
191. Sohn MW, Budiman-Mak E, Lee TA, Oh E, Stuck RM. Significant J-shaped association between body mass index (BMI) and diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 May;27(4):402-9. doi: 10.1002/dmrr.1193. PMID: 21360633.
192. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with diabetes. diabetesjournals.org/care Chronic Kidney Disease and Risk Management S227 Downloaded from http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/47/Supplement_1/S219/740379/dc24s011.pdf by guest on 07 December 2024 mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a metaanalysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673

193. Schmeddel O, Schroeter ML, Harvey JN. Microalbuminuria in Type 2 diabetes indicates impaired microvascular vasomotion and perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Dec;293(6):H3424-31. doi: 10.1152/ajpheart.00558.2007. Epub 2007 Oct 12. PMID: 17933972.
194. Shin JI, Grams ME, Coresh J, Chang AR, Matsushita K. Proteinuria and Risk of Lower-Extremity Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Diabetes Care*. 2019 Sep;42(9):e146-e147. doi: 10.2337/dc19-0764. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31308019; PMCID: PMC6702610.
195. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2627-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198. Erratum in: *Circulation*. 2007 Dec 4;116(23):e556. PMID: 16246962.
196. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA: Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 20: 397–404, 2009
197. Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, Kooman JP, Webers CA, Stehouwer CDA, Ix JH. Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Nov 7;14(11):1626-1633. doi: 10.2215/CJN.02610319. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31540930; PMCID: PMC6832044
198. Núñez J, Miñana G, Bodí V, Núñez E, Sanchis J, Husser O, Llàcer A. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(21):3226-33. doi: 10.2174/092986711796391633. PMID: 21671854
199. Serban D, Papanas N, Dascalu AM, Kempler P, Raz I, Rizvi AA, Rizzo M, Tudor C, Silviu Tudosie M, Tanasescu D, Pantea Stoian A, Gouveri E, Ovidiu Costea D. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Diabetic Foot Ulcer and Potential New Therapeutic Targets. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024 Jun;23(2):205-216. doi: 10.1177/15347346211057742. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34791913.
200. De Bacquer D, De Backer G, De Buyzere M, Kornitzer M. Is low serum chloride level a risk factor for cardiovascular mortality? *J Cardiovasc Risk*. 1998 Jun;5(3):177-84. PMID: 10201555.
201. Zandijk AJL, van Norel MR, Julius FEC, Sepehrvand N, Pannu N, McAlister FA, Voors AA, Ezekowitz JA. Chloride in Heart Failure: The Neglected Electrolyte. *JACC Heart Fail*. 2021 Dec;9(12):904-915.
202. Arora N. Serum Chloride and Heart Failure. *Kidney Med*. 2023 Feb 10;5(4):100614. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100614. PMID: 36911181; PMCID: PMC9995484.

203. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol.* 2010 Winter;13(1):36-41. doi: 10.1111/j.1751-7141.2009.00054.x. PMID: 20021625.
204. Turgut O, Tandogan I. Gamma-glutamyltransferase to determine cardiovascular risk: shifting the paradigm forward. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(3):177-81. doi: 10.5551/jat.6189. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21041983.

9. SAŽETAK

Kod oboljelih od šećerne bolesti (ŠB) višestruko je povećan rizik od razvoja periferne arterijske bolesti (PAB) uz značajno lošiju prognozu, u smislu usporenog cijeljenja rana, razvoja gangrene i amputacija, u odnosu na pacijente s PAB a bez ŠB uz jednaki kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. SGLT2 inhibitori, osim antihiperглиkemijskog učinka, značajno smanjuju rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, hospitalizacije zbog srčanog popuštanja, kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta te od progresije kronične bubrežne bolesti. Iako SGLT2 inhibitori pokazuju brojne povoljne učinke na mikrocirkulaciju, terapija SGLT2 inhibitorima povećava rizik za amputacija donjih ekstremiteta, no preporuke stručnih društava vezane uz terapiju SGLT2 inhibitorima, kod pacijenata s DFU nisu usuglašene. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi, dolazi li do promjena u mikrocirkulaciji tj. tkivnoj oksigenaciji stopala, koja je mjerena transkutanom tkivnom oksimetrijom (TcPO₂), kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB te bez PAB-a uz usporedbu s pacijentima koji imaju PAB a uzimaju druge antidijabetike (metformin, DPP-4 inhibitori, gliklazid, inzulin). Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je učinak SGLT-2 inhibitora dapagliflozina na mikrocirkulaciju stopala heterogen. Kod pacijenata sa hipoksijom stopala (TcPO₂ < 40 mm Hg), koji su liječeni dapagliflozinom došlo je do klinički značajnog smanjenja vrijednosti TcPO₂, koje je bilo izraženije u grupi pacijenata s PAB (15.809 mm Hg) nego u grupi pacijenata bez PAB (12.909 mm Hg) ali bez statistički značajne razlike. Međutim, smanjenje nalaza TcPO₂ za 10-15 mm Hg smatra se klinički značajnim tijekom procjene rizika od amputacije. Smanjenje nalaza TcPO₂ bilo je također izraženije u grupi s PAB koja je uzimala dapagliflozin (15.809 mm Hg), nego u grupi s PAB koja je uzimala druge antidijabetike (9.352 mm Hg), ali razlika nije dosegla značajnost. (p = 0.094). Kod pacijenata koji su na početku i na kontroli imali uredan nalaz mikrocirkulacije stopala (TcPO₂ ≥ 40mmHg), a uzimali su dapagliflozin, došlo je do minimalnog poboljšanja mikrocirkulacije stopala (0.24, 1.22 mm Hg), bez značajne razlike između grupa. U grupi pacijenata s PAB koji su uzimali dapagliflozin, utvrđen je statistički značajno veći broj pacijenata kod kojih se mikrocirkulacija pogoršala (p = 0.037), dok u grupi bez PAB liječenoj dapagliflozinom i grupi s PAB liječenoj drugim antidijabeticima nije nađena značajna razlika između navedenih podgrupa. Ovi rezultati govore u prilog važnosti evaluacije dinamike promjene nalaza TcPO₂ u procjeni ugroženosti stopala kod pacijenata sa ŠBT2 i PAB. Rezultati istraživanja ukazuju da među pacijentima sa ŠBT2 i PAB terapija dapagliflozinom značajno češće dovodi do pogoršanja, nego do poboljšanja mikrocirkulacije tj. tkivne oksigenacije stopala uz klinički značajan intenzitet pogoršanja nalaza. Potrebna su daljnja istraživanja, na većem broju pacijenata s PAB i TcPO₂ < 40 mm Hg kako bi se pokušao rasvijetliti utjecaj SGLT2 inhibitora na mikrocirkulaciju i tkivnu oksigenaciju stopala te potencijalni rizik od amputacija.

10. SUMMARY

Patients with diabetes mellitus (DM) have a several-fold increased risk of developing peripheral arterial disease (PAD), with a significantly worse prognosis in terms of delayed wound healing, gangrene and amputation, compared to patients with PAD and without DM, with the same cardiovascular morbidity and mortality. SGLT2 inhibitors not only have a blood glucose-lowering effect, but also significantly reduce the risk of major adverse cardiovascular events, hospitalization for heart failure, cardiovascular and all-cause mortality, and progression of chronic kidney disease. Although SGLT2 inhibitors show numerous beneficial effects on microcirculation, SGLT2 inhibitor therapy increases the risk of lower limb amputation, but professional society recommendations on SGLT2 inhibitor therapy in patients with DFU are not harmonized. The aim of this study was to determine, whether there are changes in microcirculation, i.e. oxygenation of the foot tissue as measured by transcutaneous tissue oximetry (TcPO₂), in type 2 diabetic patients with PAD and without PAD compared to patients with PAD taking other antidiabetic drugs (metformin, DPP-4 inhibitors, gliclazide, insulin). The results of our study show that the effect of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on the microcirculation of the feet is quite heterogeneous. In patients with foot hypoxia (TcPO₂ < 40 mm Hg) treated with dapagliflozin, there was a clinically significant decrease in TcPO₂ values, which was more pronounced in the group of patients with PAD (15.809 mm Hg) than in the group of patients without PAD (12.909 mm Hg), but without a statistically significant difference. However, a decrease in TcPO₂ of 10-15 mm Hg is considered clinically significant when assessing the risk of amputation. The decrease in TcPO₂ values was also more pronounced in the group with PAD taking dapagliflozin (15.809 mm Hg) than in the group with PAD taking other antidiabetic drugs (9.352 mm Hg), but the difference did not reach significance. (p = 0.094). In patients with normal foot microcirculation (TcPO₂ ≥ 40mmHg) at baseline and follow-up who were taking dapagliflozin, there was minimal improvement in foot microcirculation (0.24, 1.22 mm Hg), with no significant difference between the groups. In the group of patients with PAD taking dapagliflozin, a significantly higher number of patients with worsening microcirculation was found (p = 0.037), while in the group without PAD treated with dapagliflozin and the group with PAD treated with other antidiabetic drugs, no significant difference was found between the mentioned subgroups. These results emphasise the importance of evaluating the dynamics of changes in TcPO₂ findings when assessing foot risk in patients with T2DM and PAD. The results of the study suggest that dapagliflozin therapy worsens rather than improves microcirculation, i.e. tissue oxygenation of the feet, in patients with T2DM and PAD, with the intensity of the worsening being clinically significant. Further studies in a larger number of patients with PAD and TcPO₂ < 40 mm Hg are needed to clarify the effects of SGLT2 inhibitors on microcirculation and tissue oxygenation of the feet and the potential risk of amputation.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Božena Bradarić
Datum i mjesto rođenja: 28. svibnja 1974., Split
Mjesto stanovanja: Nova cesta 113, 10 000 Zagreb
E-mail: bozena.bradaric@gmail.com
Mobitel 098702284

OBRAZOVANJE

21. listopada 2004. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2004. Poslijediplomski magistarski znanstveni studij Sveučilišta u Splitu, smjer Klinička medicina
14. prosinca 2006. Položen stručni ispit
2014. Poslijediplomski doktorski studij u Splitu, smjer Klinička medicina utemeljena na dokazima
25. veljače 2016. Položen specijalistički ispit iz interne medicine

RADNO ISKUSTVO

prosinac 2004. - prosinac 2005. Liječnik pripravnik KBC Split
prosinac 2006 - listopad 2010. Službeni liječnik Muškog rukometnog kluba Metalac Zagreb
siječanj 2007. - travanj 2007. Rad u ordinaciji obiteljske medicine u Preseki, DZ Vrbovec
travanj 2007. - listopad 2007. Rad u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć Karlovac
listopad 2007 - Liječnik sekundarac u Poliklinici za dijabetes, Sveučilišne Klinike za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac
2010. – 2014. Liječnik specijalizant interne medicine za Sveučilišnu Kliniku za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, KB Merkur.

Veljača 2015. -

Liječnik specijalist u Sveučilišnoj klinici za dijabetes,
endokrinologiju i bolesti metabolizma, Vuk Vrhovac, KB
Merkur

ČLANSTVA

2004 -	Hrvatski liječnički zbor
2008 -	Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma
2019 -	Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju
2019 -	Europsko endokrinološko društvo
2023 -	Hrvatsko endokrinološko društvo

PUBLIKACIJE

1. Bradarić, Božena; Šekerija, Mario; Ljubičić, Antonela; Ajduković, Dea; Prašek, Manja Da li je učestalost gestacijskog dijabetesa u porastu? // *Acta clinica Croatica*. 2009. str. 24-24
2. Gredelj Šimec, Njetočka; Borovečki, Ana; Letilović, Tomislav; Kardum-Skelin, Ika; Mlinarić, M.; Bradarić, Božena; Jakšić, Branimir; Planinc-Peraica, Ana Diseminirana zigomatoza kog bolesnika liječenog zbog hemofagocitnog sindroma // *Liječnički vjesnik: glasilo Hrvatskog liječničkog zbora. Supplement / Anić, Branimir (ur.)*. 2012. str. 110-110b
3. Gašparov, Slavko; Bradarić, Božena; Korać, Petra; Jakir, Ana; Šoklić, Bruno; Planinc-Peraica, Ana; Ostojić Kolonić, Slobodanka; Dominis, Mara Klasični Hodgkinov limfom - prognostičko značenje mikrookoliša // *Liječnički vjesnik: glasilo Hrvatskog liječničkog zbora. Supplement / Anić, Branimir (ur.)*. 2012. str. 92-92
4. Petricevic M, Knezevic J, Samoukovic G, Bradaric B, Safradin I, Mestrovic M, Papestiev V, Hodalin A, Madzar T, Mihalj M, Rotim A, Biocina B. Diagnosis and Management of Acquired von Willebrand Disease in Heart Disease: A Review of the Literature. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Apr;68(3):200-211. doi: 10.1055/s-0038-1673670. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30458570.
5. Bebek J, Baković D, Bradarić B, Bulum T. Diabetes insipidus secondary to craniopharyngioma. *Liječnički vjesnik [Internet]*. 2022 [pristupljeno 27.08.2024.];144(Suppl 7):15-15. <https://doi.org/10.26800/LV-144-supl7-15>

6. Bradarić, B.; Bulum, T.; Brkljačić, N.; Mihaljević, Ž.; Beniće, M.; Bradarić Lisić, B. The Influence of Dapagliflozin on Foot Microcirculation in Patients with Type 2 Diabetes with and without Peripheral Arterial Disease—A Pilot Study. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 1127. <https://doi.org/10.3390/ph17091127>

PROJEKTI

2021. godine aktivno sam sudjelovala na projektu „Jačanje kompetencija zdravstvenog osoblja u prevenciji šećerne bolesti i njenih komplikacija” kojeg je sufinancirala Europska unija iz Europskog socijalnog fonda.