

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ»**

**«Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ.»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΡΓΥΡΙΟΥ Μ.ΧΡΗΣΤΟΥ

ΙΑΤΡΟΥ

ΛΑΡΙΣΑ 2011

Στους γονείς μου,

Στη γυναίκα μου, Μπέττυ

Σε όσους με παίδευσαν.

**« Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ
ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΥΓΕΙΑΣ »**

ΑΡΓΥΡΙΟΥ Μ.ΧΡΗΣΤΟΣ

2011

4

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής

Επιβλέπων καθηγητής

ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας

Μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

ΚΟΥΤΣΙΑΣ ΣΤΥΛΛΙΑΝΟΣ

Λέκτορας Αγγειοχειρουργικής

Μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις πιο ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου, στον εμπνευστή της ιδέας, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής **κ. Αθανάσιο Γιαννούκα** του οποίου η καθοδήγηση και οι γόνιμες συμβουλές έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην εκπόνηση αυτής της μελέτης. Θερμότατα ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή Καρδιολογίας **κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη** και τον Λέκτορα Αγγειοχειρουργικής **κ. Στυλιανό Κούτσια**, μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής για την πολύτιμη βοήθεια τους και την αμέριστη συμπαράστασή τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

I) ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

II) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

III) ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ- ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

IV) ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

V) ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

VI) ΔΙΑΓΝΩΣΗ

VII) ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ/ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.....σελ	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.....σελ	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.....σελ	20
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.....σελ	32
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.....σελ	46
ΓΡΑΦΗΜΑ 1.....σελ	22
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.....σελ	26
ΓΡΑΦΗΜΑ 3.....σελ	30
ΓΡΑΦΗΜΑ 4.....σελ	30
ΓΡΑΦΗΜΑ 5.....σελ	47
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 6,7.....σελ	48
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 8,9.....σελ	49
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 10,11.....σελ	50
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 12,13.....σελ	51
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 14,15.....σελ	52
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 16,17.....σελ	53
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 18,19.....σελ	54
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 20-23.....σελ	55
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 24-27.....σελ	56
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 28-31.....σελ	57
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 32-35.....σελ	58
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 36-39.....σελ	59
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 40-43.....σελ	60
ΓΡΑΦΗΜΑ 44.....σελ	61
ΓΡΑΦΗΜΑ 45.....σελ	62
ΓΡΑΦΗΜΑ 46.....σελ	63
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 47,48.....σελ	65

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1.....σελ	16
ΕΙΚΟΝΑ 2.....σελ	18
ΕΙΚΟΝΑ 3.....σελ	21
ΕΙΚΟΝΑ 4.....σελ	34

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΠΑΝ	:	Περιφερειακή Αρτηριακή Νόσος
ΣΔ	:	Σακχαρώδης Διαβλητης
ΣΔΠ	:	Σφυροβραχιόνιος Δείκτης Πίεσης
ΣΝ	:	Στεφανιαία Νόσος.
ΔΧ	:	Διαλείπουσα Χωλότητα.
ΑΕΕ	:	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.
ΟΕΜ	:	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

PAD	:	Peripheral Arterial Disease.
ABI	:	Ankle-Brachial Index.
IC	:	Intermittent Claudication
DM	:	Diabetes Mellitus.
CAD	:	Coronary Artery Disease.
LDL	:	Low-Density Lipoprotein.
CABG:		Coronary Artery Bypass Grafting.
PTA	:	Percutaneous Transluminal Angioplasty.
TIA	:	Transient Ischaemic Attack.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι επιβλαβείς συνέπειες της Περιφερειακής Αρτηριακής Νόσου (ΠΑΝ) επιτείνονται από μία κατάσταση ελλιπής ανίχνευσης και υποθεραπείας της νόσου. Αξιολογήσαμε τον επιπολασμό της ΠΑΝ και τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου της νόσου χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο και τον Σφυροβραχιόνιο Δείκτη Πίεσης (ΣΔΠ) στον πληθυσμό της Θεσσαλίας. Ο ΣΔΠ μετρήθηκε σε 14 Κέντρα Υγείας της περιφέρειας της Θεσσαλίας σε ένα δείγμα πληθυσμού 436 ατόμων ηλικίας 50-75 ετών από τον Φεβρουάριο έως τον Ιούνιο του 2011, με τιμές μικρότερες του 0,9 (ΣΔΠ <0,9) να θεωρούνται παθολογικές σε ένα τουλάχιστον μέλος. Ο συνολικός επιπολασμός της ΠΑΝ στον υπο μελέτη πληθυσμό υπολογίστηκε στο 6%, με το 76,9% των ασθενών να μην παρουσιάζουν συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ΠΑΝ είναι η ηλικία, το κάπνισμα και η αλληλεπίδραση της Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) με τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Τα δεδομένα της μελέτης επιβεβαιώνουν τον υψηλό επιπολασμό της νόσου στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας και επισημαίνουν την αυξημένη καρδιοαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα στους ασθενείς με ΠΑΝ. Η μέτρηση του ΣΔΠ είναι μία μη επεμβατική, μη δαπανηρή και αξιόπιστη εξέταση που δίνει την δυνατότητα στους ιατρούς της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας να αναγνωρίσουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΠΑΝ.

ABSTRACT

Peripheral arterial disease (PAD) is a manifestation of systemic atherosclerosis that is common and is associated with an increased risk of death and ischemic events, yet may be underdiagnosed in primary care practice. In the current study, we assessed the prevalence of PAD in 14 primary care clinics, patient and physician awareness of PAD and the atherosclerotic factor profiles associated with the disease in a wide region of Greece, Thessaly using ankle-brachial index (ABI) and a questionnaire. A total of 436 subjects aged 50 - 70 years were evaluated using ABI measurement from February to June 2011. The overall prevalence of PAD (PAD below 0,9) was 6 %, and 76,9 % of these patients with PAD having no symptoms of Intermittent Claudication (IC).The risk factors associated with PAD were age, smoking behavior , and the synergy of Diabetes Mellitus (DM) with Coronary Artery Disease (CAD). These data demonstrate that prevalence of PAD in primary care practices is high, yet physician awareness of the PAD diagnosis is low. Doppler ultrasound measurement for ABI determinations is a non-invasive , in expensive, reliable tool in primary care and enables general practitioners to identify patients at risk of PAD.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ) είναι ένα πολύ συχνό αθηροσκληρωτικό σύνδρομο που πλήττει οκτώ με δώδεκα εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες και σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα (Hirsch and Hiatt 2001). Οι επιπτώσεις της ΠΑΝ στον γενικό πληθυσμό είναι αρκετά σημαντικές λόγω του μεγάλου επιπολασμού της νόσου και συνεπώς των υψηλών ποσοστών καρδιοαγγειακών συμβαμάτων (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα θρομβοεμβολικά επεισόδια) με επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Συνολικά η ΠΑΝ επιφέρει τεράστιες ατομικές, οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες στις Ηνωμένες Πολιτείες, στην Ευρώπη, στην Νότια Αμερική, στην Ασία και έχει πλέον αναγνωριστεί ως αυξανόμενη επιβάρυνση της υγείας παγκοσμίως (Hirsch, Haskal et al. 2006).Χαρακτηριστικό και ενδεικτικό της 'σιωπηλής' έκφρασης της νόσου, είναι το γεγονός, ότι για κάθε συμπτωματικό ασθενή που προσέρχεται με περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσο υπολογίζεται ότι υπάρχουν άλλοι ένας με έξι ασυμπτωματικοί ασθενείς (2000) καθώς επίσης και το ότι σε μεγάλη μελέτη που έγινε βρέθηκε ότι η άγνοια τόσο των ασθενών όσο και των θεραπόντων ιατρών τους για την ύπαρξη της νόσου κυμαίνεται σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα (Hirsch, Criqui et al. 2001; Bhatt, Steg et al. 2006). Το 83% των ασθενών και το 49% των θεραπόντων ιατρών τους δεν είχαν αντιληφθεί την κατάσταση. Πολλές άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα (Schroll and Munck 1981; Leng, Papacosta et al. 2000).Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν εθνικά προγράμματα ανίχνευσης και αντιμετώπισης της ΠΑΝ (screening) στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Ωστόσο είναι πλέον απαραίτητο για όλες τις ιατρικές ειδικότητες να αξιολογούν τις διάφορες διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπείες που απαιτούνται για την ανίχνευση ενημέρωση και θεραπεία της ΠΑΝ με μοναδικό απώτερο σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

1) ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η αθηρωματική αγγειακή νόσος αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες μάστιγες του σύγχρονου κόσμου. Είναι μία συστηματική διαδικασία που περιλαμβάνει την κυκλοφορία των στεφανιαίων αγγείων, την εγκεφαλική κυκλοφορία, την κυκλοφορία των άκρων καθώς και την σπλαχνική κυκλοφορία (Hirsch, Haskal et al. 2006). Ο ορισμός της περιφερικής αποφρακτικής νόσου μπορεί να γίνει με βάση ανατομικές και λειτουργικές παραμέτρους. Ανατομικά ορίζεται σαν «αθηροσκλήρυνση». Ο όρος αθηροσκλήρυνση που δίνει και την ακριβή περιγραφή της νόσου, σημαίνει συσσώρευση λιπιδίων («αθηρο») και πάχυνση του έσω χιτώνα των αγγείων («σκλήρυνση»). Οι βλάβες αυτές αφορούν κυρίως μεγάλου και μετρίου μεγέθους αρτηρίες. Λειτουργικά θα μπορούσε να περιγραφεί σαν στένωση του αυλού του αγγείου που προκαλεί διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παροχής και αναγκών οξυγόνου στους ιστούς, που έχει σαν αποτέλεσμα συμπτώματα όπως η διαλείπουσα χωλότητα, ο περιορισμός της δραστηριότητας του ατόμου, ή ακόμα και απώλεια ιστού. Αυτοί οι δύο «ορισμοί» βοηθούν στην διάκριση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριακής νόσου σε ασυμπτωματικό και συμπτωματικό στάδιο. Η έννοια περιφερική αποφρακτική νόσος (ΠΑΝ) χρησιμοποιείται ευρέως για να υποδηλώσει την χρόνια αρτηριακή νόσο αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας της κοιλιακής αορτής, των λαγονίων αρτηριών και των αρτηριών των κάτω άκρων. Η αθηροσκλήρυνση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95%, αποτελεί το σημαντικότερο αίτιο των αρτηριακών νόσων. Σε μικρότερο ποσοστό προκαλείται από άλλα αίτια όπως καρδιογενή ή αρτηριο-αρτηριακά έμβολα, φλεγμονώδης / αυτοάνοσες αγγειίτιδες τα οποία προκαλούν νέκρωση των τοιχωμάτων των αρτηριών είναι αρκετά σπάνια.

Η κατάταξη της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριακή νόσου γίνεται με βάση δυο μεγάλες ταξινομήσεις όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2 (Dormandy and Rutherford 2000). Η κατάταξη κατά Fontaine (Fontaine Classification) χρησιμοποιεί τέσσερα στάδια. Το στάδιο I αφορά την ασυμπτωματική νόσο, τα στάδια IIa και IIb αφορούν ασθενείς με ήπια και μέτρια-σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα, το στάδιο III αφορά ασθενείς με άλγος ανάπαυσης ενώ η ύπαρξη γάγγραινας και ελκών ορίζεται ως στάδιο IV.

Πίνακας 1

Table 1 Fontaine Classification System for Peripheral Artery Disease	
Stage	History
I	Asymptomatic
IIa	Mild claudication
IIb	Moderate-severe claudication
III	Ischemic rest pain
IV	Tissue loss or ulceration

*Source: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(1 pt 2):S39.

Μια παρόμοια κατάταξη αναπτύχθηκε από τον Rutherford. Η κατάταξη κατά Rutherford (Rutherford classification) (Cimminiello 2002) (Πιν. 2) έχει τέσσερις βαθμούς και έξι κατηγορίες, είναι παρόμοια με αυτή του Fontaine, είναι πιο αναλυτική. Τα άτομα με διαλείπουσα χωλότητα διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες ενώ η απώλεια ιστού διακρίνεται σε ελάσσονα και μείζονα.

Πίνακας 2

Table 2 Rutherford's Classification of Peripheral Arterial Disease*		
Grade	Category	History
0	0	Asymptomatic
I	1	Mild claudication
I	2	Moderate claudication
I	3	Severe claudication
II	4	Ischemic rest pain
III	5	Tissue ulceration (minor)
III	6	Tissue loss/gangrene

*Source: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(1 pt 2):S39.

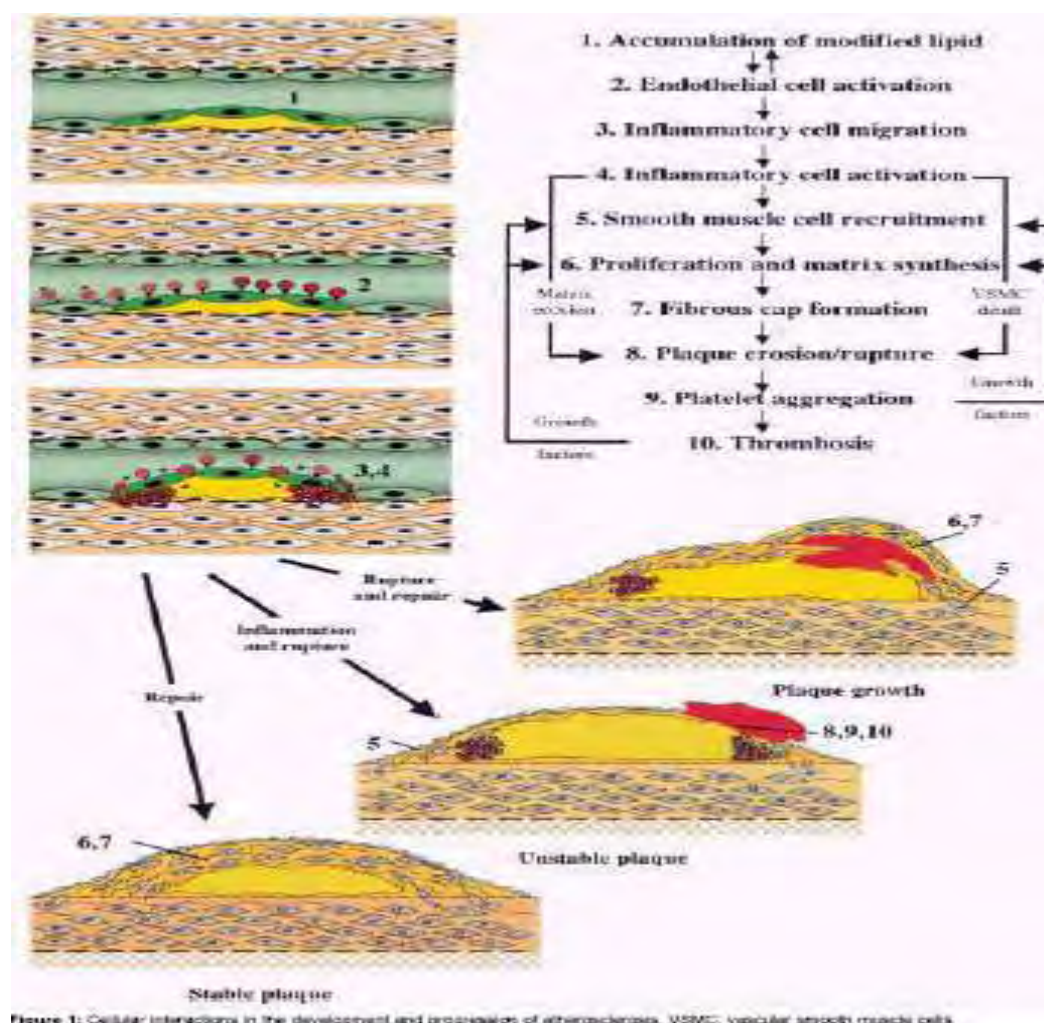
II) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αθηροσκληρωτική πλάκα των αρτηριών των κάτω άκρων δημιουργείται με τον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό όπως και στις υπόλοιπες αγγειακές κοίτες, αναπτύσσεται με αργό ρυθμό, παραμένοντας ασυμπτωματική για πολλά χρόνια ή παρουσιάζοντας ήπια συμπτωματολογία, ερμηνεύοντας έτσι την κλινική συμπτωματολογία της νόσου η οποία εμφανίζεται ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Η εντόπιση της νόσου είτε στην μικροκυκλοφορία είτε στην μακροκυκλοφορία επηρεάζει τόσο την σοβαρότητα της νόσου όσο και τον ρυθμό της εξέλιξης της. Η αθηρωμάτωση περιγράφεται επαρκώς σε τρία στάδια: α) έναρξη της βλάβης, β) εξέλιξη της βλάβης και γ) επιπλοκές της αθηρωματικής πλάκας (εικόνα 1). Στο πρώτο στάδιο παρατηρείται συσσώρευση των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων στον έσω χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου. Αυτή η φλεγμονώδης διαδικασία βασίζεται σε δύο τουλάχιστον κατηγορίες μορίων προσκόλλησης. Η πρώτη κατηγορία, οι σελεκτίνες, εμπλέκονται στην παροδική εναπόθεση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επικαλύπτουν τις αθηρωματικές βλάβες εκφράζονται μέσω της σελεκτίνης P (P-selectin). Η δεύτερη κατηγορία των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων αποτελούνται από ένα σύμπλεγμα ανοσοσφαιρινών που έχουν ως ρόλο την εντονότερη προσκόλληση αυτών στο ενδοθήλιο. Συγκεκριμένα το μόριο προσκόλλησης του αγγειακού κυττάρου (VCAM-1) που εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι υπεύθυνο για την προσκόλληση των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων. Μετά από την προσκόλληση των λευκοκυττάρων οι κυτοκίνες ενισχύουν την μετανάστευση των κυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγείου.

Ενώ οι μηχανισμοί για την έναρξη της πρώιμης αθηρωματικής πλάκας έχουν πλήρως κατανοηθεί και ερευνηθεί, τα αίτια που συντελούν στην αύξηση της εμφάνισης των μορίων προσκόλλησης και των κυτοκινών παραμένουν ακόμα μη επαρκώς

κατανοητά ενώ η επίδραση των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών είναι σαφώς στοιχειοθετημένη. Επιπροσθέτως, εναλλαγές στην αιμοδυναμική των αγγείων έχουν ενοχοποιηθεί για την ενισχυμένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης τα οποία στα πρώιμα στάδια της αθηρωμάτωσης δύναται να ελεγχθούν. Το μονοξειδίο του αζώτου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο πέραν της αγγειοδιασταλτικής του δράσης. Επιπροσθέτως, εμπλέκεται με τον πυρηνικό παράγοντα κάππα-B (kappa-B), αναχαιτίζοντας την έκφραση του γονιδίου VCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Εικόνα 1



Η φυσιολογική ομαλή αρτηριακή ροή επιτείνει την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθήλιο, αυξάνοντας έτσι την συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου επαυξάνοντας έτσι τις αντιφλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές της δράσεις. Αντιθέτως, η στροβιλώδης ροή όπως για παράδειγμα εμφανίζεται στις εκφύσεις των αρτηριών, ελαττώνει την αντιφλεγμονώδη δράση που επέρχεται μέσω του μονοξειδίου του αζώτου.

Εφόσον τα λευκοκύτταρα μεταναστεύσουν στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος μέσω της διαπίδυσης, συσσωρεύουν λιπίδια και μακροφάγα δημιουργώντας έτσι την χαρακτηριστική ιστολογική εμφάνιση (foam cells), ενεργοποιώντας την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων τα οποία θα πάρουν μέρος στον σχηματισμό των λιπιδιακών «γραμμών» (fatty streaks), μαζί με μονοκύτταρα, μακροφάγα (foam cells) και T-λεμφοκύτταρα .Το στάδιο αυτό πιστεύεται ότι είναι αναστρέψιμο ενώ δεν αναγνωρίζεται απόφραξη στο παθολογικό αγγείο. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου σταδίου, αυτό του σχηματισμού της ινώδους πλάκας (fibrous plaque), η συνεχιζόμενη φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των μακροφάγων (foam cells) και T-λεμφοκυττάρων τα οποία μεταναστεύουν από το αίμα και αυξάνουν την βλάβη. Η περαιτέρω ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση πολλών παραγόντων που προκαλούν περαιτέρω βλάβη και τελικά οδηγούν σε εστιακή νέκρωση. Αυτή η παθολογική διαδικασία προκαλεί επιπλέον αύξηση και επαναδόμηση της βλάβης , η οποία περιβάλλεται από ένα ινώδες κύπελλο (fibrous cap) που αποτελείται από έναν πυρήνα λιπιδίων, καθώς και ένα μείγμα λεμφοκυττάρων και νεκρωμένου ιστού. Η βλάβη μπορεί να προβάλλει μέσα στον αυλό του αγγείου και να προκαλέσει απόφραξη, εμφανίζεται δε, στον έσω χιτώνα του αγγείου αλλά μπορεί να επεκτείνεται και στον μέσο μυϊκό χιτώνα.

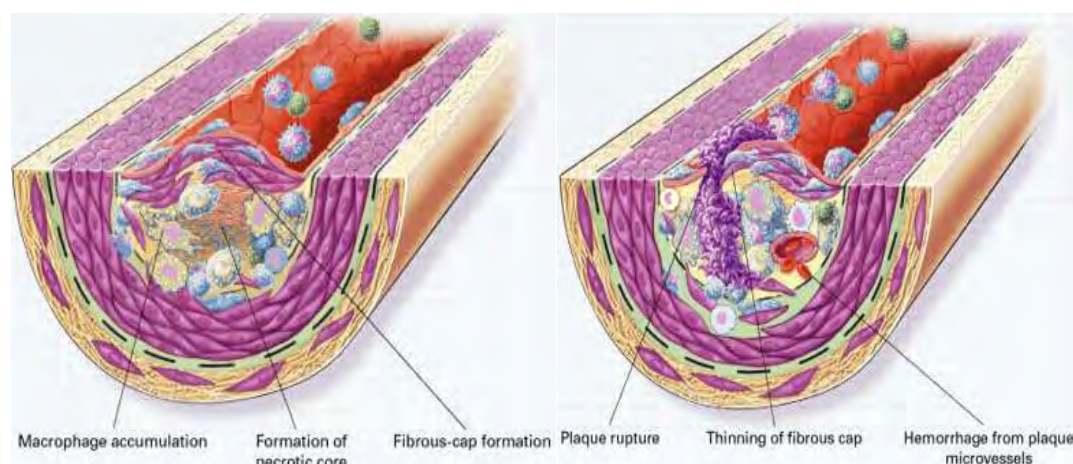
Δύο είναι οι παράγοντες που καθορίζουν εάν μία πλάκα θεωρείται ασταθής ή όχι. Ο πρώτος παράγοντας είναι το πάχος του ινώδους κυπέλλου.

Ο δεύτερος παράγοντας είναι η ποσότητα του κολλαγόνου που περιέχεται στο ινώδες κύπελλο. Συστηματικοί παράγοντες εμπλέκονται επίσης στον καθορισμό της σταθερότητας της πλάκας.

Η φλεγμονώδης αντίδραση που συντελείται μέσω των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων στο αθήρωμα μπορεί να αναχαιτίσει την σύνθεση του κολλαγόνου από τα λεία μυϊκά κύτταρα, αποδυναμώνοντας το ινώδες κύπελλο. Η συνάθροιση Τ-λεμφοκυττάρων σε σημεία ρήξεως της πλάκας σαφώς αποδεικνύει αυτήν την υπόθεση. Μεταλλοπρωτεϊνάσες παράγονται και εκκρίνονται από μακροφάγα κύτταρα εντός του αθηρώματος, αφομοιώνοντας τις ίνες κολλαγόνου του ινώδους κυπέλλου.

Παρομοίως, η ελασίνη καταβόλιζεται από τις καχεξίνες S και K οι οποίες παράγονται από τα μακροφάγα που βρίσκονται μέσα στην αθηρωματική πλάκα όπως επίσης και από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες. Τέλος η απόπτωση των λείων μυϊκών ινών από κυτοκίνες συντελεί ακόμα περισσότερο στην δημιουργία και διατήρηση κολλαγόνου του ινώδους κυπέλλου (εικόνα 2).

Εικόνα 2



Η συνέργεια του ινωδογόνου και των αιμοπεταλίων δημιουργεί ένα σύμπλεγμα αιμοπεταλίων (platelet plug) το οποίο μπορεί να εξελιχθεί με δύο τρόπους.

Πρώτον, αν το σύμπλεγμα αυτό είναι σταθερά προσκολλημένο στο τοίχωμα του αγγείου συνεχίζει η εναπόθεση αιμοπεταλιακού θρόμβου μέχρι την στένωση ή και την απόφραξη του αυλού του αγγείου

Στην δεύτερη όμως περίπτωση το σύμπλεγμα αυτό των αιμοπεταλίων είναι ασταθές και σε συνδυασμό με τις διατμητικές δυνάμεις που αναπτύσσονται στον αυλό του αγγείου αποκολλάται προτού να αποφράξει το αγγείο, ακολουθώντας την αρτηριακή ροή και εμβολίζοντας περιφερικότερα αγγεία προκαλώντας οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδική αμαύρωση ή ισχαιμία των άκρων

III) ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ- ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Επίπτωση και επιπολασμός της ΠΑΝ.

Οι περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις της αθηρωματικής νόσου περιλαμβάνουν το παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό (ΤΙΑ), το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό (ΑΕΕ), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), την στηθάγχη και την διαλείπουσα χωλότητα (ΔΧ). Έχει υπολογιστεί περίπου ότι δέκα εκατομμύρια άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής πάσχουν από περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) και τέσσερα εκατομμύρια άνθρωποι από διαλείπουσα χωλότητα (Criqui 2001; 2006).

Αν και η διάγνωση της ΠΑΝ βασίζεται στην κλινική εξέταση, στο ατομικό αγγειακό ιστορικό του αρρώστου, στην μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης (ΣΔΠ), στις μη παρεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις και στην αγγειογραφία, η πραγματική εκτίμηση του επιπολασμού της νόσου εξαρτάται από την ακριβή ερμηνεία του ορισμού της καθώς και από την τεχνική που χρησιμοποιείται για την μέτρηση της. (Πίνακας 3) (Dormandy and Rutherford 2000).

Πίνακας 3 (Dormandy and Rutherford 2000).

TABLE II.—Prevalence of IC in men in large population studies.

Study	Location	Population sample	Age (yrs)	Prevalence (%)
Hughson <i>et al.</i> , 1978 ³¹	Oxfordshire	1,716	45–69	2.2
De Backer <i>et al.</i> , 1979 ³⁸	Belgium	8,252	40–49	0.8
			50–59	2.3
Reunanen <i>et al.</i> , 1982 ³³	Finland	5,738	30–39	0.6
			40–49	1.9
			50–59	4.6
Fowkes <i>et al.</i> , 1991 ⁴²	Edinburgh, Scotland	1,592	55–74	4.5*
Stoffers <i>et al.</i> , 1991 ³⁹	Holland	3,654 men & women	45–54	0.6
			55–64	2.5
			67–74	8.8
Smith <i>et al.</i> , 1991 ⁴⁰	Scotland	10,042 men & women	40–59	1.1
Novo <i>et al.</i> , 1992 ⁴¹	Palermo	1,558 men & women	40–49	4.7
			50–59	9.2

*Overall prevalence for men and women aged 55–74 years: 4.5%.

Οι ασθενείς με ΠΑΝ μπορεί είτε να είναι ασυμπτωματικοί είτε να παρουσιάζουν άτυπα συμπτώματα οπότε και η επίπτωση και ο επιπολασμός της να κυμαίνονται σε πολύ χαμηλότερα ποσοστά. Η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας πολύ αξιόπιστος δείκτης για την ανίχνευση της συμπτωματικής ή της ασυμπτωματικής ΠΑΝ (McKenna, Wolfson *et al.* 1991). Το φυσιολογικό εύρος τιμών του ΣΔΠ είναι 0.95 - 1.5, ενώ μικρότερες ή ίσες τιμές του 0.9 υποδηλώνουν ΠΑΝ. Τιμές μικρότερες του 0.4 θεωρούνται ως προχωρημένη ισχαιμική νόσο (Carter 1972; Schroll and Munck 1981; Criqui, Fronek *et al.* 1985) (Zheng, Sharrett *et al.* 1997). Όπως προαναφέρθηκε, η αξιοπιστία των μεθόδων μετρήσεων διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην ανίχνευση της νόσου, μέθοδοι όπως συνεντεύξεις, ερωτηματολόγια για τα συμπτώματα της ΔΧ και ΣΔΠ μικρότερος ή ίσος του 0.9 (Weitz, Byrne *et al.* 1996).

Τα άτομα με ΠΑΝ έχουν συνολική θνησιμότητα 30% στα 5 χρόνια, 50% στα 10 χρόνια και 70% στα 15 χρόνια και τα ποσοστά αυτά είναι παρόμοια στους ασυμπτωματικούς ασθενείς και ασθενείς με ήπια και μέτρια συμπτώματα, ενώ η θνησιμότητα εξαρτάται από τον ΣΔΠ (Εικόνα 4) (McKenna, Wolfson *et al.* 1991; Dormandy and Rutherford 2000).

Εικόνα 3 (Dormandy and Rutherford 2000)

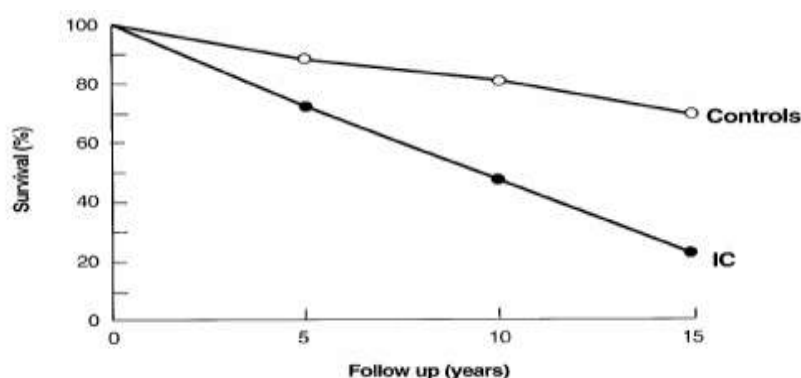


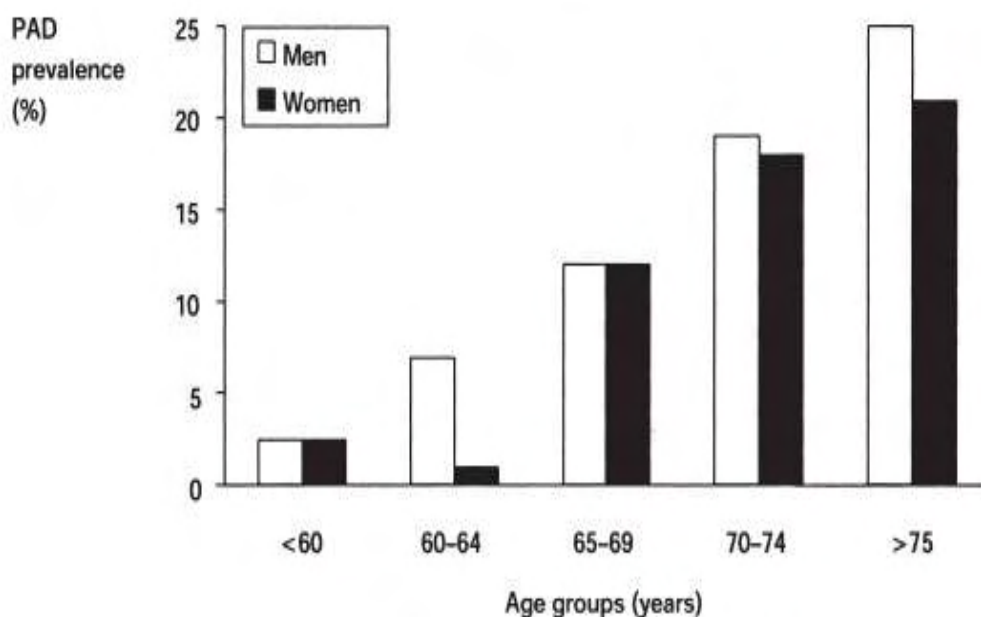
Fig. 12.—Survival of patients with intermittent claudication and matched controls.

Τα περισσότερο διαδεδομένα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση της ΠΑΝ είναι το τροποποιημένο Edinburgh group's WHO / Rose ερωτηματολόγιο και το San Diego ερωτηματολόγιο (Leng and Fowkes 1992; de Vries, Ouwendijk et al. 2005). Όσον αναφορά το πρώτο ερωτηματολόγιο, η ευαισθησία αναφέρεται ότι είναι 91% και η ειδικότητα 99% για την διάγνωση της ΔΧ (Leng and Fowkes 1992) (Cimminiello 2002). Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν την συμπτωματική και την ασυμπτωματική ΠΑΝ χρησιμοποιώντας τον ΣΔΠ. Ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής ΠΑΝ ήταν 25.5% ανάμεσα στους 1537 ανθρώπους που συμμετείχαν στην μελέτη της συστολικής υπέρτασης των ηλικιωμένων (Systolic Hypertension In The Elderly Program - SHEP) (Newman, Sutton-Tyrrell et al. 1993). Η πρόσφατη εκτεταμένη μελέτη 6969 ατόμων άνω των 50 ετών με ιστορικό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που έγινε στις Ηνωμένες Πολιτείες (USA PARTNERS PROGRAM) έδειξε στον πληθυσμό ότι το 29% έπασχε από ΠΑΝ ενώ το 13% είχε μόνο ΠΑΝ ενώ ο επιπολασμός της νόσου ίδιος και στα δύο φύλλα (Hirsch, Criqui et al. 2001). Επίσης οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΠΑΝ διατρέχουν περίπου τριπλάσιο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με ομάδα πληθυσμού ίδιας ηλικίας μη έχοντας ΠΑΝ (Criqui, Langer et al. 1992). Ο επιπολασμός της διαλείπουσας χωλότητας (ΔΧ) στους ανθρώπους άνω των 50 ετών αναφέρεται ότι είναι 2-7% στους άνδρες και 1-2% στις γυναίκες (Criqui, Fronck et al. 1985; Fowkes 1988). Ωστόσο, ο επιπολασμός της ΔΧ υποεκτιμά την ΠΑΝ η οποία είναι δύο με πέντε φορές πιο συχνή συμπερασματικά

όπως διαπιστώνεται από την φυσική ιστορία της ΔΧ (Criqui, Fronck et al. 1985). Ο επιπολασμός της ΠΑΝ έχει άμεση συσχέτιση με την ηλικία. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Σαν Ντιέγκο των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής ο επιπολασμός της νόσου στις ηλικίες μικρότερες των 60 ετών ήταν 2.5% ενώ αυξήθηκε στο 8.3% στους ανθρώπους ηλικίας 60-69 ετών και 18.8% στις ηλικίες άνω των 70 ετών (Criqui and Denenberg 1998).

Υπάρχουν ωστόσο μελέτες οι οποίες αναδεικνύουν την επίπτωση της ΠΑΝ στον γενικό πληθυσμό, όπως είναι η μελέτη Framingham με 61% και 54% στους άνδρες και τις γυναίκες αντιστοίχως ηλικίας μεταξύ 65-74 (Kannel and McGee 1985). Η μελέτη του Εδιμβούργου (Edinburgh Artery Study) επίσης παρουσίασε 9% επίπτωση βασιζόμενη στο ερωτηματολόγιο του παγκοσμίου οργανισμού υγείας (WHO questionnaire) (Leng, Lee et al. 1996), η μελέτη του Bowlin και των συνεργατών του υπολόγισε την επίπτωση στο 43.1% ανά 1000 κατοίκους και σε άλλες δύο μεγάλες μελέτες όπως η μελέτη του Dagenais και των συνεργατών του (Quebec Cardiovascular Study) με 4570 ανθρώπους και η προοπτική μελέτη των ιατρών (Physician's Health Study) με 22071 ανθρώπους έδειξαν παρόμοια ποσοστά επίπτωσης (Dagenais, Maurice et al. 1991; Camargo, Stampfer et al. 1997).

Γράφημα 1 (Criqui and Denenberg 1998)



Η ΠΑΝ ΣΤΟΝ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Η πλειονότητα των επιδημιολογικών μελετών αναφέρεται στους άνδρες. Στην μελέτη Framingham ο Kannel και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν τα ίδια ποσοστά επίπτωσης όπως οι άνδρες κατά δέκα χρόνια αργότερα. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες προστατεύονται από την νόσο μέχρι την εμμηνόπαυση (Kannel and McGee 1985).

Συνολικά, 4.7% των ανδρών και 1.9% των γυναικών παρουσίαζαν σημαντικό βαθμού ΠΑΝ σε άλλη μία μελέτη του Criqui και των συνεργατών του (Criqui and Denenberg 1998). Παρομοίως, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Φιλανδία, σε σύνολο 5738 ανδρών και 5224 γυναικών ηλικίας 30-59 ετών ο επιπολασμός των συμπτωμάτων της ΠΑΝ ήταν 2.1% στους άνδρες και 1.8% στις γυναίκες ενώ η συχνότητα της ΠΑΝ στις διαβητικές γυναίκες ήταν υψηλότερη συγκρινόμενη με τους διαβητικούς άνδρες (Reunanen, Takkinen et al. 1982). Παρά ταύτα, σε άλλη μελέτη 7715 ατόμων ηλικίας άνω των 55 ετών, ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν υψηλότερος (20.5%) στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες (16.9%) ενώ η ΔΧ ανευρεθεί 2.2% στους άνδρες και 1.2% στις γυναίκες (Meijer, Hoes et al. 1998).

Ενώ ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται μικρότερος στις γυναίκες, η διαφορά αυτή μειώνεται στις ηλικίες άνω των 60 ετών, σύμφωνα με μελέτη του Vogt και των συνεργατών του (Vogt, Wolfson et al. 1992). Όλες οι παραπάνω μελέτες αναδεικνύουν την σημαντικότητα ανίχνευσης της ΠΑΝ και στα δύο φύλα.

ΠΑΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

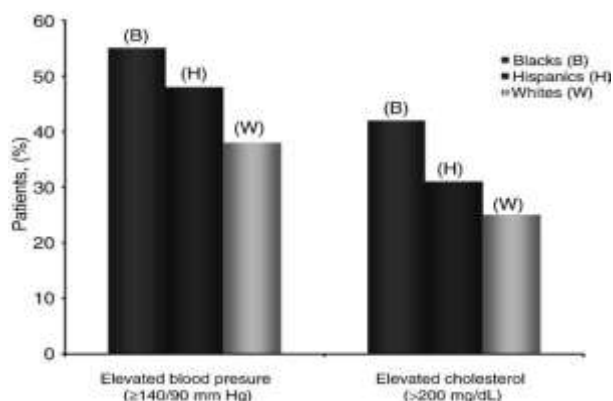
Υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ της ΠΑΝ, της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και των εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων (ΑΕΕ) αν και η έκταση της αλληλοσυσχέτισης εξαρτάται από την ευαισθησία των μεθόδων μετρήσεων. Ενώ

κάποιοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να προβλέψουν την καρδιαγγειακή θνητότητα, ο ΣΔΠ αποτελεί ισχυρό δείκτη πρόβλεψης καρδιαγγειακής θνητότητας, θνησιμότητας και συνολικής θνητότητας, ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων κινδύνου (Leibson, Ransom et al. 2004; Ostergren, Sleight et al. 2004; Resnick, Lindsay et al. 2004; Golomb, Dang et al. 2006; McDermott 2006). Υπάρχει άμεση συσχέτιση της ΠΑΝ με την καρδιαγγειακή νόσο καθώς σύμφωνα με μελέτες οι ασθενείς με ΠΑΝ έχουν έξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ο κίνδυνος αυτός δεκαπλασιάζεται στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΠΑΝ (Ciriqi, Langer et al. 1992). Επίσης, σε έναν αριθμό μελετών, ο επιπολασμός των ασθενών με ΑΕΕ και γνωστή ΠΑΝ κυμαίνεται από 0.5%-15% συνεκτιμώντας το ατομικό αναμνηστικό (Dormandy, Mahir et al. 1989). Άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής κατέληξε ότι στους ασθενείς με ΠΑΝ, 29.4% των ανδρών και το 21.2% των γυναικών έπασχαν ταυτόχρονα ΑΕΕ ή ΣΝ (Ciriqi, Denenberg et al. 1998). Σε μελέτη 1000 ασθενών άνω των 55 ετών βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πάχους του ενδοθηλίου των καρωτίδων με τον χαμηλό ΣΔΠ (Bots, Hofman et al. 1994) κάτι που επιβεβαιώνεται και από την μελέτη του Burke και των συνεργατών του η οποία όμως περιελάμβανε ασθενείς με συμπτωματικοί ΠΑΝ (Burke, Evans et al. 1995) και του Cheng και των συνεργατών του που συσχέτισαν την στένωση των καρωτίδων άνω του 70% σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΠΑΝ (Cheng, Wu et al. 1999). Στην μελέτη του Aronow και Αηη, το 58% των ασθενών με ΠΑΝ είχαν ιστορικό καρδιακού νοσήματος (Aronow and Αηη 1994). Τέλος, ο Leng και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι ακόμα και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με ΠΑΝ διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών επιπλοκών (Leng, Lee et al. 1996).

ΠΑΝ ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Οι περισσότερες μελέτες για την ανίχνευση και τον επιπολασμό της ΠΑΝ έχουν βασιστεί περισσότερο στην λευκή φυλή. Στην μελέτη ARIC, ο Zheng και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι από ένα δείγμα Αμερικανών της Αφρικής ότι αυτοί είχαν υψηλότερα ποσοστά παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση και διαβήτη παρά ταύτα μικρότερο επιπολασμό ΠΑΝ (Zheng, Sharrett et al. 1997). Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγει και η έρευνα του Εθνικής Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών στην οποία οι Αφροαμερικάνοι είχαν υψηλότερο επιπολασμό της ΠΑΝ σε σχέση με τους λευκούς (Selvin and Erlinger 2004; Rosero, Kane et al. 2010). Αντιθέτως ο Khawaja και οι συνεργάτες του σε ένα δείγμα πληθυσμού 2229 ατόμων συμπέραναν ότι Αμερικάνοι Αφρικανικής καταγωγής συσχετιζόντουσαν με υψηλότερο κίνδυνο ΠΑΝ υπολογίζοντας τους ήδη αποδεδειγμένους παράγοντες κινδύνου ενώ όταν συνυπολογιζόντουσαν φλεγμονώδης δείκτες(αντιδραστική πρωτεΐνη C, επίπεδα ινωδογόνου) για τον καθορισμό της ΠΑΝ, ο δείκτης κινδύνου για την νόσο μειώνονταν σημαντικά (Khawaja, Bailey et al. 2007). Στην ανασκόπηση του Bennett και των συνεργατών του, ενώ οι Νότιοι Ασιάτες είχαν χειρότερο προφίλ παραγόντων κινδύνου όμως χαμηλότερα ποσοστά ΠΑΝ και αυτό μπορεί να ερμηνευτεί πιθανότατα επειδή έχουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης συγκρινόμενοι με τον γενικό πληθυσμό λόγω καρδιακών νοσημάτων (Bennett, Silverman et al. 2009). Μελέτη που προέκυψε από το εθνικό πρόγραμμα ανίχνευσης της αθηρωμάτωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες και συμμετείχαν τρεις διαφορετικές εθνικότητες έδειξε ότι υπάρχει αυξημένο ποσοστό παραγόντων κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση στους Αφροαμερικάνους και στους Ισπανικής καταγωγής Αμερικάνους σε σχέση με τους λευκούς, ενώ οι τελευταίοι παρουσίασαν μεγαλύτερα επίπεδα υπερχοληστεριναιμίας.

Γράφημα 2.(Meadows, Bhatt et al. 2009).



Η ΠΑΝ ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΑΤΟΜΑ(ΠΡΩΙΜΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ)

Η συμπτωματική ΠΑΝ είναι μάλλον σπάνια μεταξύ των νέων ανθρώπων(Hallett, Greenwood et al. 1985).Οι περισσότερες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν εστιάσει σε ομάδες ανθρώπων άνω των 60 ετών. Παρά ταύτα η αθηρωμάτωση είναι μία εξελικτική διαδικασία του οργανισμού και επιπλέον η ΠΑΝ στα νέα άτομα δεν σχετίζεται πάντα με την αθηρωμάτωση. Προσφάτως αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν υψηλό επιπολασμό νεανικής αθηρωμάτωσης ανάμεσα στις γυναίκες(Valentine, Hansen et al. 1995). Η ΠΑΝ σε νεαρά άτομα συνήθως σχετίζεται με ραγδαία εξέλιξη (κακοήθης αθηρωμάτωση) (McCready, Vincent et al. 1984; Levy, Hornung et al. 1994; Levy 2002).

IV) ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ηλικία

Στην μελέτη Framingham και NHANES οι ασθενείς άνω των 65 και 70 ετών αντιστοίχως είναι υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΑΝ (Hirsch, Haskal et al. 2006). Ο επιπολασμός της νόσου ήταν 4.3% στους συμμετέχοντες άνω των 40 ετών και 14.5% στην ομάδα ατόμων άνω των 70 ετών (Criqui, Fronek et al. 1985).

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ο μοναδικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της ΠΑΝ. Παραμένει άγνωστη η αιτία της πιο ισχυρής συσχέτισης του καπνίσματος και ΠΑΝ συγκριτικά με το κάπνισμα και την στεφανιαία νόσο(Kannel and Shurtleff 1973). Οι καπνιστές έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ΠΑΝ από ότι οι μη καπνίζοντες και εμφανίζονται με ανάλογη συμπτωματολογία μία δεκαετία νωρίτερα. Υπάρχει μία δόσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ των πακέτων τσιγάρων που καταναλώνονται και του κινδύνου της ΠΑΝ (Fowkes, Housley et al. 1992; Newman, Siscovick et al. 1993; Hooi, Stoffers et al. 1998; Meijer, Grobbee et al. 2000; Hooi, Kester et al. 2001; Selvin and Hirsch 2008). Επιπροσθέτως, οι καπνιστές έχουν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης, μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης κρίσιμης ισχαιμίας και ακρωτηριασμού και μειωμένα ποσοστά βατότητας μοσχευμάτων σε αρτηριακές παρακάμψεις συγκριτικά με τους μη καπνίζοντες. Τόσο οι ενεργοί καπνιστές όσο και αυτοί που έχουν διακόψει το κάπνισμα είναι σε αυξημένο κίνδυνο. Παρά ταύτα οι πρώην καπνιστές έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν κρίσιμη ισχαιμία και έχουν βελτιωμένη επιβίωση (Hughson, Mann et al. 1978; Quick and Cotton 1982; Faulkner, House et al. 1983; Jonason and Ringqvist 1985; Jonason and Bergstrom 1987).

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αυξάνει 1.5-4 φορές παραπάνω τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής και ασυμπτωματικής ΠΑΝ και συντελεί σε αυξημένο κίνδυνο καρδιοαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας (2003; Selvin, Marinopoulos et al. 2004; McDermott, Liu et al. 2005). Στην μελέτη NHANES ,26% του δείγματος πληθυσμού με ΠΑΝ έπασχαν από ΣΔ, ενώ στην μελέτη Edinburgh Artery Study,ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν αυξημένος στους ασθενείς που έπασχαν από ΣΔ σε σχέση με τους νορμογλυκαιμικούς (MacGregor, Price et al. 1999; Selvin and Hirsch 2008). Επίσης στην συγχρονική μελέτη του Walters και των συνεργατών του (Walters, Gatling et al. 1992), ο επιπολασμός της ΠΑΝ στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ήταν 8,7% ενώ στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι 23,5%.Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για ΠΑΝ πιο ισχυρό στις γυναίκες παρά στους άνδρες και ο επιπολασμός της ΠΑΝ είναι υψηλότερος στους Αφροαμερικάνους και στους Ισπανούς της Αμερικής διαβητικούς (Kannel and McGee 1985; Smith, Milani et al. 2004; Wattanakit, Folsom et al. 2005). Ο διαβήτης με συνοδό την ελλιπή περιποίηση των άκρων αποτελεί την συνηθέστερη αιτία ακρωτηριασμού στις Ηνωμένες Πολιτείες (2003; Selvin).

Υπερλιπιδαιμία

Στην μελέτη Framingham,υψηλά επίπεδα χοληστερόλης συσχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο ΔΧ. Στην μελέτη NHANES, μεγαλύτερο από 60% των ασθενών με ΠΑΝ πάσχουν από υπερλιπιδαιμία, ενώ στην εθνικό πρόγραμμα ανίχνευσης της ΠΑΝ των Ηνωμένων Πολιτειών PARTNERS, ο επιπολασμός της υπερλιπιδαιμίας στους ασθενείς με ΠΑΝ ήταν 77% (2003 Selvin,Selvin and Hirsch 2008). Η υπερλιπιδαιμία αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης ΠΑΝ κατά 10% για κάθε 10mg/dl αύξηση της χοληστερόλης στον ορό. Το 2001 το Εθνικό Πρόγραμμα Ενημέρωσης και Θεραπείας της χοληστερόλης στους ενήλικες αναγνώρισε την ΠΑΝ ως παράγοντα κινδύνου ανάλογο με την Στεφανιαία Νόσο (2001).

Υπέρταση

Σχεδόν κάθε μελέτη της ΠΑΝ έχει αποδείξει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της νόσου με την υπέρταση καθώς 50%-92% των ασθενών με ΠΑΝ πάσχουν από υπέρταση (Olin 2005). Ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΧ στους ασθενείς με υπέρταση σε άνδρες και σε γυναίκες αυξάνει 2.5-4 φορές περισσότερο (Kannel and McGee 1985). Σε μελέτη βασισμένη σε πρόγραμμα παρακολούθησης συστολικής υπέρτασης σε ηλικιωμένους, το 5.5% των συμμετεχόντων παρουσίασαν ΣΔΠ μικρότερο του 0.9 (Newman, Tyrrell et al. 1997).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό της ΠΑΝ είναι η εθνικότητα και η καταγωγή, η χρόνια νεφρική νόσος, οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας, η γενετική προδιάθεση, οι φλεγμονώδεις και μολυσματικοί παράγοντες, η αναλογία περιφέρειας-λεκάνης, το μεταβολικό σύνδρομο και τα επίπεδα της αντιδρώσας πρωτεΐνης C, της β₂-σφαιρίνης, της κυστατίνης C, της λιποπρωτεΐνης α και της ομοκυστεΐνης στον ορό. Φαίνεται ότι η άσκηση και η κατανάλωση αλκοόλ (πχ κρασί) σε μικρά ποσά, είναι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες δηλαδή ασκούν προστατευτική δράση (Γράφημα 3 και 4) (Albert and Ridker 1999; Ridker, Stampfer et al. 2001; McDermott, Green et al. 2003; McDermott, Greenland et al. 2003; Smith, Milani et al. 2004; Bartholomew and Olin 2006; Wilson, Kimura et al. 2007; Fung, Wilson et al. 2008).

Γράφημα 3 (McDermott, Greenland et al. 2003;)

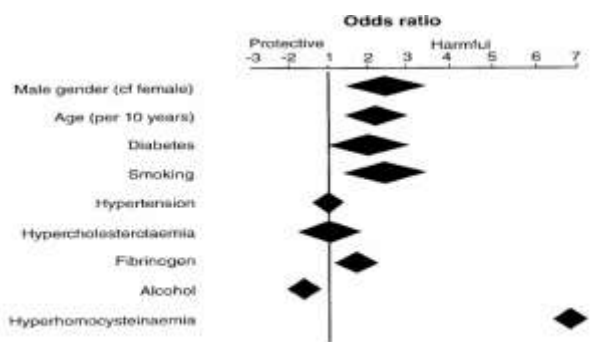


Fig. 11.—Range of odds ratios for risk factors for the progression of local disease in the legs.

Γράφημα 4 (McDermott, Greenland et al. 2003;)

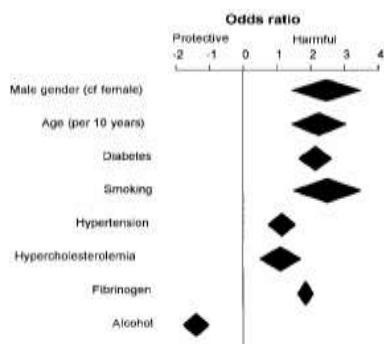


Fig. 8.—Range of odds ratios for risk factors for developing intermittent claudication.

V) ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΠΑΝ μπορεί να παρουσιάζεται με πολλές μορφές εκδηλώσεων και συμπτωμάτων. Η πλειονότητα των ασθενών με ΠΑΝ δεν έχουν εκδήλωση συμπτωμάτων ισχαιμικού άκρου και επομένως χαρακτηρίζονται ως 'ασυμπτωματικοί'. Επειδή συνήθως οι ασθενείς δεν αναφέρουν τον πόνο ως σύμπτωμα, θα πρέπει να τίθεται από τον ιατρό συγκεκριμένα η ερώτηση για το αν έχουν οποιαδήποτε ενόχληση στο περπάτημα. Οι ασθενείς με αορτολαγόνια νόσο μπορεί να παρουσιάζουν δυσφορία ή ενοχλήσεις στην άρθρωση του ισχίου, στον γλουτό, στον μηρό ή απλούστερα ένα αίσθημα

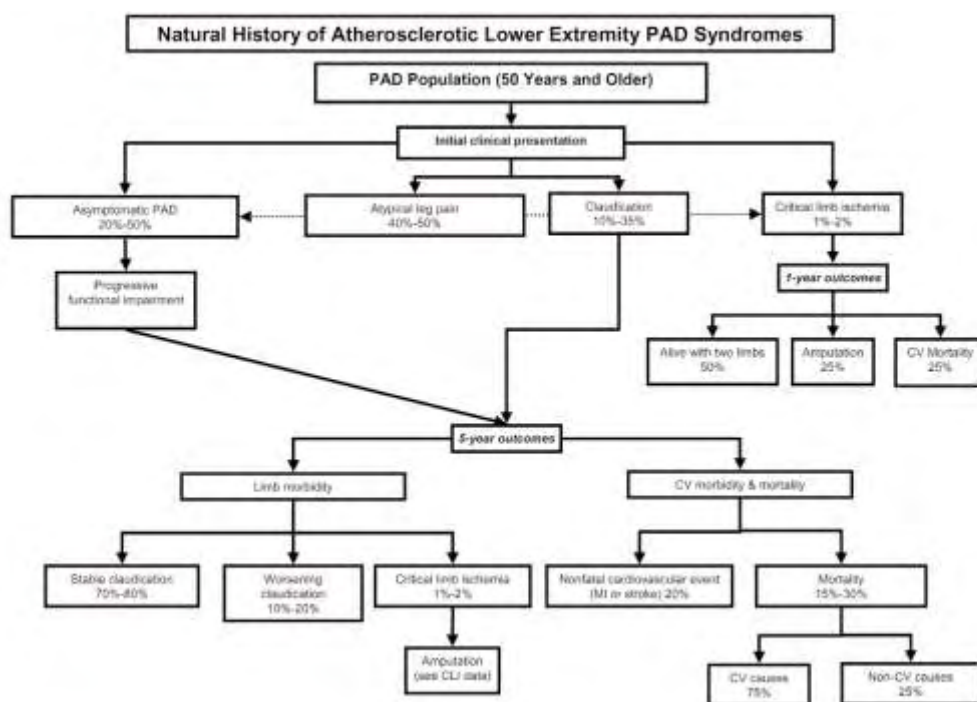
αδυναμίας και καταβολής δυνάμεων ύστερα από βάδιση. Αν η βάδιση του ασθενούς συνεχιστεί για τόση ώρα ώστε ο πόνος γίνει αρκετά ισχυρός, τότε δεν θα μπορεί να περπατήσει τουλάχιστον για τα επόμενα 15-20 λεπτά λόγω της συσσώρευσης γαλακτικού οξέως και θα αναγκαστεί να καθίσει. Η ενόχληση στην ΔΧ εμφανίζεται συνήθως ανατομικά ένα επίπεδο κάτω από το σημείο της στένωσης, για παράδειγμα στένωση της μηριαίας και της ιγνυακής αρτηρίας πιθανότατα να εμφανιστεί με άλγος γαστροκνημίας.

Από την πλευρά της βιωσιμότητας του άκρου, οι ασθενείς με ΠΑΝ έχουν πολύ καλή πρόγνωση διότι η ΔΧ παραμένει στάσιμη στο 70%-80% των ασθενών για περισσότερο από μία δεκαετία (Hirsch, Haskal et al. 2006). Στο υπόλοιπο 20-30% των ασθενών μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή ΔΧ ή κρίσιμη ισχαιμία του άκρου και ανάγκη άμεσης επαναιμάτωσης ή σπάνια σε ακρωτηριασμό (Dormandy and Rutherford 2000; Hirsch, Haskal et al. 2006). Η διαλείπουσα χλωλότητα (ΔΧ) αθηρωματικής αιτιολογίας πρέπει να διαχωρίζεται από άλλες νόσους που δημιουργούν άλγος κατά την άσκηση και προκαλούν «ψευδοχλωλότητα». Στις πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της κρίσιμης των άκρων συμπεριλαμβάνονται το άλγος ηρεμίας, τα ισχαιμικά έλκη και η γάγγραινα .Η πρόγνωση είναι φτωχή ιδιαίτερα στους ασθενείς στους οποίους η νόσος εξελίσσεται ραγδαία σε κρίσιμη ισχαιμία, όπως φαίνεται και στον πίνακα 4.

Το άλγος ηρεμίας συνήθως αρχίζει στα δάκτυλα και στον άκρο πόδα, επιδεινώνεται με το σκέλος υπερευρωμένο (ιδιαίτερα το βράδυ όταν ο ασθενής είναι κλινήρης) και υφύεται στην όρθια θέση. Όσο επιδεινώνεται η ισχαιμία τόσο περισσότερο οι ασθενείς αισθάνονται παραισθησίες, ψυχρά άκρα μυϊκή αδυναμία και ακαμψία του άκρου ποδός και του αστραγάλου. Αγγειακές νόσοι εκτός της αθηρωματικής ΠΑΝ που μπορούν να προκαλέσουν ΔΧ είναι το σύνδρομο παγίδευσης της ιγνυακής αρτηρίας, η κυστική νόσος του έξω χιτώνα των αρτηριών, η ινομυϊκή δυσπλασία των λαγονίων αρτηριών ή των αρτηριών των κάτω άκρων και οι διάφορες αγγειίτιδες

όπως η αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα (νόσο του Buerger), η αγγειίτιδα Takayasu και η γιγαντοκυτταρική αγγειίτιδα.

Πίνακας 4(Hirsch, Haskal et al. 2006)



Οι συνηθέστερες κλινικές καταστάσεις που παρουσιάζουν παρόμοια συμπτωματολογία και μπορούν να μιμηθούν την ΔΧ είναι η στένωση των σπονδύλων της σπονδυλικής στήλης, η σοβαρή φλεβική στάση, το χρόνια σύνδρομο διαμερίσματος, η οστεοαρθρίτιδα, οι φλεγμονώδεις νόσοι των μυών και η οσφυϊκή ριζοπάθεια. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να πάσχουν ταυτόχρονα από ΠΑΝ και σπονδυλοπάθεια οπότε μόνο ένα ολοκληρωμένο και λεπτομερές ιστορικό μπορεί να αναδείξει ποιο νόσημα πρωτίστως ευθύνεται για τα συμπτώματα του ασθενούς(Young, Moore et al. 1996).

VII) ΔΙΑΓΝΩΣΗ

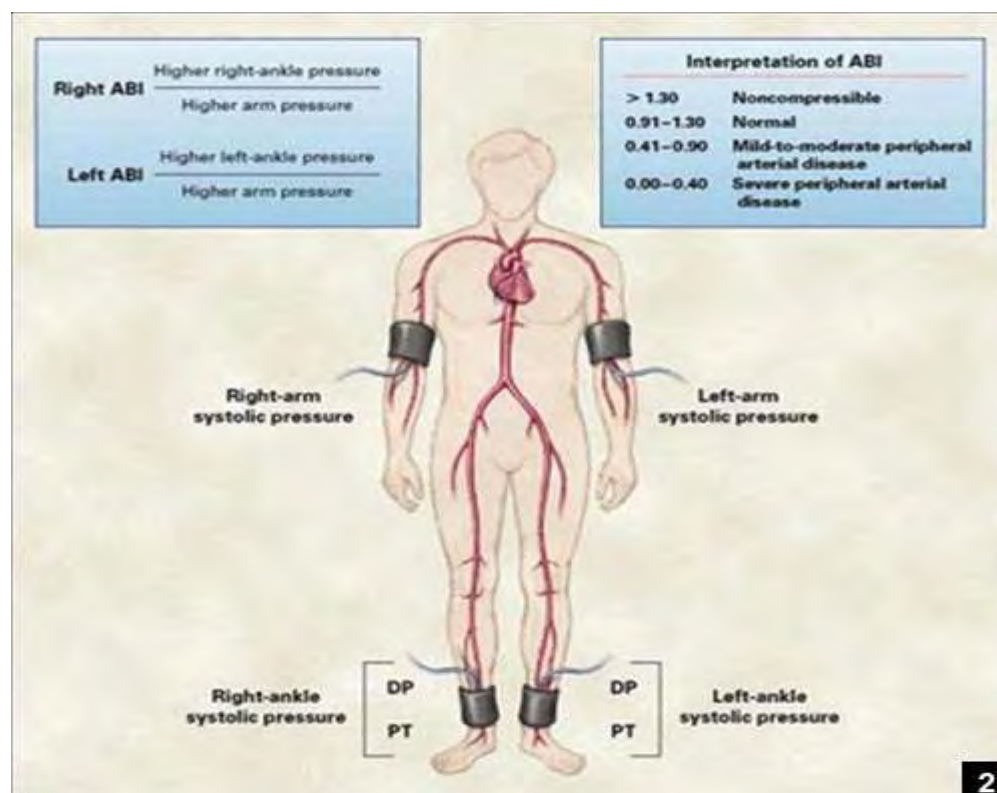
Η κλινική εξέταση έχει να προσφέρει πολλές πληροφορίες στην διάγνωση της ΠΑΝ. Διαφορά άνω των 20mmHg στην μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στα δύο άνω άκρα υποδηλώνει νόσο της ανωνύμου ή της υποκλειδίου ή της μασχαλιαίας αρτηρίας. Επίσης στην κλινική εξέταση πρέπει να σημειωθούν τυχόν φυσημάτα καθώς και αν αυτά είναι συστολικά, διαστολικά ή και τα δύο. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση σε μεγάλο αριθμό ασθενών απέδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ετήσιου ρυθμού οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των φυσημάτων των καρωτίδων αρτηριών (Pickett, Jackson et al. 2008). Η κοιλιακή αορτή πρέπει να ψηλαφάται και αν ανευρίσκεται διογκωμένη πρέπει να διενεργείται υπερηχογράφημα κοιλίας. Η μηριαία, η ιγνυακή, η οπίσθια κνημιαία και η ραχιαία αρτηρία του ποδός πρέπει να ψηλαφώνται και να κατηγοριοποιούνται κλινικά. Ενώ η ραχιαία του ποδός απουσιάζει στο 12% των περιπτώσεων, η μη ψηλάφηση της οπίσθιας κνημιαίας δεν είναι φυσιολογικό εύρημα.

Σφυροβραχιόνιος δείκτης πίεσης

Ο ΣΔΠ είναι ο λόγος της συστολικής πίεσης στα σφυρά με την συστολική πίεση στον βραχίονα (Εικόνα 1). ΣΔΠ μικρότερος του 0.9 υποδηλώνει ότι ο ασθενής πάσχει από ΠΑΝ. Χαμηλός ΣΔΠ έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης θνητότητας (Criqui, Coughlin et al. 1985; McKenna, Wolfson et al. 1991; Vogt, Cauley et al. 1993; Newman, Tyrrell et al. 1997; Newman, Shemanski et al. 1999; Resnick, Lindsay et al. 2004). Η θνητότητα των ασθενών με ΣΔΠ μικρότερο από 0.9 στην πενταετία είναι 25% (Newman, Tyrrell et al. 1997). Ασθενείς με ΣΔΠ μικρότερο του 0.9 έχουν διπλάσιες πιθανότητες να πάσχουν από ιστορικό οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης και καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με αυτούς που έχουν ΣΔΠ μεταξύ 1-1.5 (Newman, Siscovick et al. 1993;

Zheng, Sharrett et al. 1997). Στην προοπτική μελέτη 10 ετών του Criqui και των συνεργατών του οι ασθενείς με ΠΑΝ, ανεξαρτήτως ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνητότητας συγκριτικά με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας (Criqui, Langer et al. 1992). Η μελέτη BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) έδειξε ότι οι πολυαγγειακοί ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και ΠΑΝ διατρέχουν 4.9 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σχετικά με τους υγιείς (Burek, Sutton-Tyrrell et al. 1999).

Εικόνα 4 (Hiatt 2001)



Η μέτρηση του ΣΔΠ δεν μπορεί να εντοπίσει το ανατομικό επίπεδο της αθηρωματικής βλάβης παρά ταύτα είναι ακριβής, εύχρηστη και σχετίζεται με τον βαθμό της αρτηριακής απόφραξης και όχι με την κλινική συμπτωματολογία του ατόμου. Επίσης, η διαγνωστική αξία του ΣΔΠ είναι περιορισμένη σε νοσήματα που καθιστούν τον αυλό των αγγείων ασυμπίεστο (Σακχαρώδης Διαβήτης, χρόνια

νεφρική ανεπάρκεια) (Kreidy and Hajjar 1997; Edmonds 2000). Σε αυτές τις περιστάσεις η αυξημένη (άνω του 1.40) τιμή του ΣΔΠ είναι ψευδής. Στην μελέτη Strong Heart Study, τιμές ΣΔΠ άνω του 1.40 συσχετιζόντουσαν ανεξαρτήτου αιτίας, με αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής θνητότητας (Resnick, Lindsay et al. 2004). Σε περιπτώσεις ασυμπίεστων αγγείων στην περιοχή των σφυρών, δύναται να χρησιμοποιηθεί ο δάκτυλο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης (Dormandy and Rutherford 2000; Hirsch, Haskal et al. 2006).

Πληθυσμογραφία

Παρέχει σημαντικά οφέλη για την διάγνωση της ΠΑΝ σε αγγειολογικά εργαστήρια μικρής εμβέλειας όπως και σε ιατρεία, για την παρακολούθηση ασθενών με κρίσιμη ισχαιμία και κίνδυνο ακρωτηριασμού, όπως επίσης ασθενών μετά από επαναιμάτωση του μέλους. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου ανήκουν η έλλειψη αξιοπιστίας της σε πολύ περιφερικές στενώσεις, στην αδυναμία εντόπισης της ανατομικής περιοχής της βλάβης και μη χρησιμοποίηση της σε ασυμπίεστα αγγεία.

Έγχρωμη Υπερηχοτομογραφία

Το έγχρωμο υπερηχοτομογράφημα Doppler είναι μία ασφαλής και φθηνή μέθοδος να εκτιμήσουμε με ακρίβεια την σοβαρότητα και να εντοπίσουμε ακριβώς την περιοχή της στένωσης ή της απόφραξης, παρέχοντας μας λεπτομέρειες για το ποσοστό της στένωσης ή το μήκος της απόφραξης. Έχει επίσης δυνατότητα να μας δώσει πληροφορίες για την ποιότητα της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, το υπερηχοτομογράφημα Doppler είναι ασφαλής λύση για την παρακολούθηση ασθενών μετά από αγγειοπλαστική ή αρτηριακή παράκαμψη καθώς μπορεί να εντοπίσει κάποια πρώιμη παθογένεια στην αρτηριακή ροή (Olin, Kaufman et al. 2004).

Μαγνητική Αγγειογραφία

Η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) της αορτής και των περιφερικών αρτηριών πραγματοποιείται πολύ γρήγορα με άριστη ποιότητα εικόνων. Η ποιότητα της MRA (ή της αξονικής αγγειογραφίας) είναι τόσο καλή που έχει σχεδόν αντικαταστήσει την διαγνωστική ψηφιακή αγγειογραφία στην επιλογή του είδους της θεραπευτικής παρέμβασης του ασθενούς. Με τα σημερινά δεδομένα η τρισδιάστατη MRA με σκιαγραφικό έχει 90% περίπου ευαισθησία και 97% ειδικότητα στην ανίχνευση των αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων των αρτηριών των κάτω άκρων σε σχέση με την αφαιρετική ψηφιακή αγγειογραφία.

Αξονική Αγγειογραφία (CTA).

Η απεικονιστική αυτή εξέταση παρέχει υψηλής ευκρίνειας εικόνες σε ελάχιστο χρόνο. Πλεονεκτεί της ψηφιακής αγγειογραφίας ως προς την απεικόνιση σε πολλαπλές τομές, την ανάδειξη μαλακών ιστών και ανατομικών περιοχών κοντά στην βλάβη. Υπερτερεί της MRA στην ευκρίνεια στον χώρο, επηρεάζεται λιγότερο από τεχνικές λειτουργίες του μηχανήματος και έχει την δυνατότητα να απεικονίσει την ασβεστοποίηση και μεταλλικές προθέσεις όπως ενδοαυλικά μοσχεύματα. Η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι άνω των 95% για την ανίχνευση της στένωσης και άνω των 50% για την ακριβή εντόπιση των αποφράξεων (Sun 2006). Τα δύο σημαντικότερα μειονεκτήματα της CTA συγκρινόμενη με την MRA είναι η επιβάρυνση της ακτινοβολίας και η ανάγκη χρησιμοποίησης ιωδιούχου σκιαγραφικού.

Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία (DSA)

Η εκτεταμένη χρήση της υπερηχοτομογραφίας, της MRA και CTA έχει μερικώς αντικαταστήσει την διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με αγγειογραφία, εν μέρει διότι είναι πιο παρεμβατική ως εξέταση και επιπλέον λόγω της μειωμένης αξιοπιστίας της. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της DSA είναι η κατ' επιλογήν εξέταση και

αξιολόγηση του αγγείου και η ανάκτηση πληροφοριών όπως διαφορές πιέσεων και η δυνατότητα διαδερμικής αγγειοπλαστικής.

Μειονεκτήματα όμως της εξέτασης είναι η ακτινοβολία, η χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού καθώς και επιπλοκές που μπορεί να σχετίζονται με την παρακέντηση και τον καθετηριασμό του αγγείου.

VIII) ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι δύο πρωταρχικοί στόχοι στην θεραπεία των ασθενών με ΠΑΝ είναι η μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας της νόσου και η βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με αυτήν.

Διακοπή καπνίσματος

Είναι σαφώς αποδεδειγμένο ότι οι ασθενείς που διακόπτουν το κάπνισμα έχουν μειωμένα ποσοστά επιδείνωσης της ΠΑΝ, της κρίσιμης ισχαιμίας των άκρων, του ακρωτηριασμού και οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου των ισχαιμικών επεισοδίων και της συνολικής επιβίωσης (Jonason and Bergstrom 1987). Είναι πολύ σημαντικό να κατανοήσει ο ασθενής με ΠΑΝ την σημαντικότητα της διακοπής του καπνίσματος για την βελτίωση της γενικότερης φυσικής του κατάστασης, την διατήρηση του σκέλους και την επιβίωσή του (Hobbs and Bradbury 2003; Hobbs, Wilmlink et al. 2005).

Σωματική άσκηση

Πολυάριθμες συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική άσκηση είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης των ασθενών με ΔΧ (Gardner and Poehlman 1995; Regensteiner, Steiner et al. 1996; Regensteiner, Gardner et al. 1997; Stewart, Hiatt et al. 2002). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΠΑΝ

συνιστούν άσκηση υπο παρακολούθηση διάρκειας τουλάχιστον 30-45 λεπτά ως πρώτη γραμμή θεραπείας στους ασθενείς με ΔΧ, τρεις φορές την εβδομάδα για δώδεκα εβδομάδες το λιγότερο (Dormandy and Rutherford 2000; Hirsch, Haskal et al. 2006).

Έλεγχος γλυκαιμικού προφίλ.

Ενώ η υπεργλυκαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων στους ασθενείς με ΠΑΝ, δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν ότι ο σχολαστικός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα συνδέεται άμεσα με την ελαχιστοποίηση του κινδύνου της ΠΑΝ (2003). Στη μελέτη Prospective Diabetes Study, η εντατική ρύθμιση του σακχάρου μείωσε τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη και της θνησιμότητας, ενώ δεν υπήρξε σημαντική μείωση στον κίνδυνο μείωσης των ακρωτηριασμών στους ασθενείς με ΠΑΝ (1998). Παρά ταύτα, καλός γλυκαιμικός έλεγχος (A1C-7%) πρέπει να είναι ο στόχος όλων των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και ΠΑΝ προκειμένου να αποφύγουν τις επιπλοκές τις μικροαγγειοπάθειας.

Αντιλιπιδαιμική θεραπεία

Σύμφωνα με το εθνικό πρόγραμμα επιμόρφωσης των νέων για την χοληστερόλη (Adult Treatment Panel III), η ΠΑΝ θεωρείται ίδιου υψηλού κινδύνου όπως και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και συνεπώς ο στόχος είναι η μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης ορού κάτω από 100mg/dl. Στην μελέτη Heart Protection Study που συμμετείχαν 20536 υψηλού κινδύνου ασθενείς και έλαβαν αντιλιπιδαιμική θεραπεία, παρατηρήθηκε 24% σχετική μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην υποομάδα του συνολικού δείγματος των ατόμων, οι ασθενείς με ΠΑΝ είχαν παρόμοια καρδιαγγειακά οφέλη και αυτή η συσχέτιση ισχύει και για το δείγμα του πληθυσμού με επίπεδα χοληστερόλης ορού κάτω από 100mg/dl (2002). Ανεξαρτήτως των επιδράσεων στην μείωση της χοληστερόλης στον ορό, οι στατίνες

έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την απόσταση και την ταχύτητα βάδισης των ασθενών με ΠΑΝ (McDermott, Guralnik et al. 2003). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς υποθεραπεία με στατίνες, έχουν μικρότερη πτώση της ικανότητας βάδισης ετησίως συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν (McDermott, Giri et al. 2006). Άλλες μελέτες αξιολογώντας τον ρόλο των στατινών στην ΔΧ και στην ικανότητα βάδισης, παρουσίασαν μέτρια επίδραση(Mohler, Hiatt et al. 2003; Mondillo, Ballo et al. 2003). Οι τελευταίες συστάσεις προτείνουν την διατήρηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο αίμα κάτω από 100mg/dl στους ασθενείς με ΠΑΝ και κάτω από 70mg/dl στους ασθενείς υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο επειδή οι ασθενείς με ΠΑΝ θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου ασθενείς, η διατήρηση των επιπέδων LDL χοληστερόλης κάτω από 70mg/dl σε αυτούς τους ασθενείς είναι θεμιτή.

Θεραπεία της υπέρτασης.

Αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να χορηγείται στους υπερτασικούς ασθενείς με ΠΑΝ με στόχο την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε τιμές κάτω των 140/90mmHg για μη διαβητικούς ή κάτω των 130/80mmHg για διαβητικούς ή ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο για την μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού θανάτου (Dormandy and Rutherford 2000; Hirsch, Haskal et al. 2006). Παρόλο που ο κύριος στόχος είναι η καλύτερη δυνατή ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ανεξαρτήτου κατηγορίας αντιυπερτασικής ουσίας, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE inhibitors) έχουν θετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα εκτός της ικανότητας της ρύθμισης της υπέρτασης (Stumpe 1992; Lonn, Yusuf et al. 2001; Clement, De Buyzere et al. 2004). Στην μελέτη HOPE, δείγμα ασθενών με ιστορικό αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη και έναν ακόμη καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου έλαβαν ραμιπρίλη και παρατηρήθηκε ότι είχαν 22% μείωση στα επεισόδια OEM, ισχαιμικών επεισοδίων και καρδιαγγειακών θανάτων σε σχέση με

την ομάδα ασθενών που έλαβαν placebo (Yusuf, Sleight et al. 2000) .Παρόμοια καρδιοαγγειακά οφέλη παρατηρήθηκαν και σε μελέτη 12218 ασθενών με ΠΑΝ και καρδιοαγγειακή νόσο που έλαβαν καπτοπρίλη (Fox 2003).

Αντιθρομβωτική θεραπεία

Ασπιρίνη

Ενώ η ασπιρίνη έχει ένδειξη στην δευτερογενή πρόληψη των ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιοαγγειακά νοσήματα και στην νόσο των καρωτίδων, πρόσφατες μελέτες έχουν αμφισβητήσει την αποτελεσματικότητά της στην ΠΑΝ (Sobel and Verhaeghe 2008; Berger, Krantz et al. 2009; Fowkes, Price et al. 2010). Παρά ταύτα τα πρωτόκολλα θεραπείας της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας (American College of Cardiology/American Heart Association) όπως και η εταιρία για την ομόφωνη αντιμετώπιση της ΠΑΝ(TASC II) υποστηρίζουν την χρήση της ασπιρίνης στην ΠΑΝ(Hirsch, Haskal et al. 2006; Norgren, Hiatt et al. 2007). Στην μελέτη Antithrombotic Trialists Collaboration που συμμετείχαν 135000 ασθενείς από 287 προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες υπήρξε 22% μείωση των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη καθώς και 23% μείωση σε δείγμα 9214 ασθενών με ΠΑΝ υπο αγωγή με ασπιρίνη. Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε και στους ασθενείς με ΔΧ και σε αυτούς που υπεβλήθησαν σε αρτηριακή παράκαμψη ή αγγειοπλαστική (2002).

Τέλος, η μετα-ανάλυση του Berger και των συνεργατών του έδειξε μία τάση στην μείωση των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων(Berger, Krantz et al. 2009) και η μελέτη AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis) δεν κατάφερε να συσχετίσει την μείωση αγγειακών επεισοδίων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς υπο αγωγή με ασπιρίνη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Fowkes, Price et al. 2010).

Θειενοπυριδίνες.

Θειενοπυριδινικές ουσίες όπως η τικλοπιδίνη και η κλοπιδογρέλη αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της δισφοφωρικής αδενοσίνης. Η κλοπιδογρέλη χρησιμοποιείται ως εναλλακτική θεραπεία της ασπιρίνης στην ΠΑΝ.

Η αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης στοιχειοθετήθηκε στην μελέτη CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) όπου παρατηρήθηκε 8.7% μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 19185 υψηλού κινδύνου ασθενείς και 23.8% μείωση σχετικού κινδύνου σε δείγμα πληθυσμού 6452 ασθενών με ΠΑΝ (1996). Ενώ στην μελέτη του Yusuf και των συνεργατών του ο συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης βρέθηκε αποτελεσματικός στην ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ,στην μελέτη CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization,Management,and Avoidance) ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ΠΑΝ, δεν κατάφερε να αποδειχθεί κάποιο όφελος(Yusuf, Zhao et al. 2001; Bhatt, Fox et al. 2006).

Βαρφαρίνη

Στην μελέτη WAVE(Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation) που συμμετείχαν 2161 ασθενείς με ΠΑΝ, ο συνδυασμός βαρφαρίνης και ασπιρίνης δεν είχε μεγαλύτερο θεραπευτικό όφελος συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που λάμβανε μόνο ασπιρίνη, αντιθέτως ενοχοποιήθηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αιμορραγιών(Anand, Yusuf et al. 2007).

Πεντοξυφιλίνη

Η πεντοξυφιλίνη είναι παράγωγο της μεθύλ-ξανθίνης με αιμορρολογικές ιδιότητες. Δρα βελτιώνοντας την ευκαμψία των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση και προσκόλληση των ουδετερόφιλων κυττάρων και μειώνοντας το ιξώδες του αίματος (Strano, Davi et al. 1984; Rao, Simel et al.

1990; Franzini, Sellak et al. 1995). Παρά ταύτα πρόσφατη μελέτη δεν υποστήριξε τον μηχανισμό αυτόν δράσης(Dawson, Zheng et al. 2002) όπως και άλλες μελέτες που δεν έχουν ανεπαρκή δεδομένα για την ευρεία χορήγησή της στην ΔΧ (Hiatt 2001). Δύναται να χορηγηθεί επιφυλακτικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν σιλοσταζόλη, στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στην άσκηση και σε αυτούς που είναι υποψήφιοι για επεμβάσεις επαναιμάτωσης ή για συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές (Porter, Cutler et al. 1982; Hood, Moher et al. 1996; De Sanctis, Cesarone et al. 2002).

Σιλοσταζόλη

Η σιλοσταζόλη είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, βελτιώνει τα συμπτώματα της ΔΧ έχοντας αντιαιμοπεταλιακή και αγγειοδιασταλτική δράση, αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στον ορό μειώνοντας ταυτόχρονα τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα (Thompson, Zimet et al. 2002). Έχοντας ίδιο μηχανισμό δράσης όπως η μιλρινόνη, αντενδείκνυται στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (Hirsch, Haskal et al. 2006). Ο Dawson και οι συνεργάτες του σε συγκριτική μελέτη δύο ομάδων ασθενών που ελάμβαναν σιλοσταζόλη και πεντοξυφιλίνη απέδειξαν ότι η ομάδα ασθενών υπο θεραπεία με σιλοσταζόλη είχαν βελτιωμένη ικανότητα βάδισης τόσο στην συνολική απόσταση βάδισης όσο και στην βάδιση χωρίς συμπτώματα πόνου (Dawson, Cutler et al. 2000). Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και μία μετα-ανάλυση οκτώ διπλών-τυφλών μελετών που σύγκριναν την σιλοσταζόλη με placebo (Thompson, Zimet et al. 2002).

Επαναιμάτωση

Οι τρεις απόλυτες ενδείξεις επαναιμάτωσης ασθενών με ΠΑΝ είναι το άλγος ηρεμίας, τα ισχαιμικά έλκη ή η γάγγραινα και η ΔΧ η οποία επηρεάζει αρνητικά τον τρόπο ζωής του ασθενούς (White 2007; Gray, Conte et al. 2008)

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρωταρχικός σκοπός της μελέτης είναι η ανίχνευση ασθενών με ασυμπτωματική ΠΑΝ και ο καθορισμός του επιπολασμού της νόσου στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στη Θεσσαλία. Δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης είναι να αξιολογήσει τόσο την επίγνωση των ιατρών για την ΠΑΝ όσο και την ενημέρωση των ασθενών για την νόσο τους καθώς αυτά αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση για την αποτελεσματική θεραπεία. Επίσης, σε κάθε ασθενή συνυπολογίστηκαν οι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση και εξετάστηκε η συσχέτιση τους με την πρόκληση της ΠΑΝ.

Αποφασίστηκε η συγκεκριμένη μελέτη να περιλαμβάνει αρχικά όλα τα Κέντρα Υγείας της Θεσσαλίας, με μελλοντική προοπτική να επεκταθεί στα ευρύτερα διαμερίσματα της Ελληνικής Επικράτειας.

Τα Κέντρα Υγείας της Θεσσαλίας αφορούν αυτά του Νομού Λάρισας, του Νομού Μαγνησίας, του Νομού Τρικάλων και του Νομού Καρδίτσας και συνολικά είναι δεκαοκτώ. Στην Λάρισα υπάρχουν τα Κέντρα Υγείας της Αγιάς, των Γόννων, της Ελασσόνας, του Τύρναβου και των Φαρσάλων. Στην Μαγνησία, τα Κέντρα Υγείας του Αλμυρού, της Αργαλαστής, του Βελεσίνου, της Ζαγοράς, της Σκοπέλου, της Σκιάθου και το Περιφερικό Ιατρείο της Αλοννήσου. Στα Τρίκαλα βρίσκονται τα Κέντρα Υγείας της Καλαμπάκας, της Πύλης και της Φαρκαδώνας και στην Καρδίτσα ανήκουν αυτά του Μουζακίου, του Παλαμά και των Σοφάδων.

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Κατά την διάρκεια της έρευνας που πραγματοποιήθηκε από τον Φεβρουάριο έως τον Ιούνιο του 2011 σε 14 Κέντρα Υγείας της Θεσσαλίας, συνολικά 436 ασθενείς ηλικίας 50-75 ετών συμμετείχαν στην μελέτη. Η διαδικασία συγκέντρωσης του πληθυσμού των ατόμων επιτεύχθηκε κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους διευθυντές των Κέντρων Υγείας και αποστολής ενημερωτικών εντύπων που εξηγούσαν ακριβώς τον σκοπό της μελέτης, τα πληθυσμιακά της κριτήρια, τους λόγους για τους οποίους εκπονείται και την διαδικασία που θα ακολουθηθεί. Η ενημέρωση ολοκληρωνόταν με τον καθορισμό ημερομηνίας διεξαγωγής της μελέτης, εφόσον ο πληθυσμός της περιοχής ήταν επαρκώς ενημερωμένος.



ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο το οποίο συντάχθηκε για την συγκεκριμένη μελέτη (πίνακας 5) και περιείχε 17 ερωτήσεις που αφορούσαν προσωπικά στοιχεία ασθενών (όνομα, φύλο, ηλικία, τόπος διαμονής), στοιχεία από το ατομικό ιατρικό καθώς και το κοινωνικό ιστορικό. Τέλος υπήρχαν και δύο ερωτήσεις που σχετιζόντουσαν με της επίγνωση της νόσου και αφορούσαν τόσο τους συμμετέχοντες στην μελέτη όσο και τους θεράποντες ιατρούς. Παράλληλα σε όλο τον πληθυσμό των ερωτηθέντων έγινε υπολογισμός του ΣΔΠ χρησιμοποιώντας μια φορητή συσκευή υπερηχοτομογράφου Doppler 5-mHz(Hadeco Minidor ES-100VX) Η μέτρηση πραγματοποιείται με τον ασθενή ήρεμο σε κατακεκλιμένη θέση για τουλάχιστον 5 min, καταγράφοντας τη συστολική αρτηριακή πίεση της βραχιόνιας αρτηρίας των άνω άκρων όπως επίσης και της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας και της ραχιαίας αρτηρίας του ποδός των κάτω άκρων με τη βοήθεια του κλασσικού σφυγμομανομέτρου και του φορητού ηχοβολέα Doppler. Ο ΣΔΠ υπολογίζεται για

κάθε μέλος χωριστά διαιρώντας την υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης των σφυρών του κάθε άκρου με την υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης της βραχιονίου αρτηρίας. Ο εξεταζόμενος θεωρούταν ότι πάσχει από ΠΑΝ εάν ο ΣΔΠ ήταν $\leq 0,9$ σε ένα τουλάχιστον μέλος.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου (ΠΑΝ) χωρίς να έχει διαγνωστεί στους 436 ασθενείς που μελετήθηκαν καταγράφηκαν οι ακόλουθες μεταβλητές: ηλικία ,φύλο, κάπνισμα (σε πακέτα ανά έτος),σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και διάρκεια θεραπείας των νοσημάτων αυτών. Ταυτόχρονα εξετάσθηκε από το ατομικό ιστορικό η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου (αντιμετώπιση με CABG ή PTA), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Τέλος μελετήθηκε η λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, η ύπαρξη χωλότητας(δεξιά ή αριστερά) καθώς και αν ο ασθενής είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε αρτηριακή χειρουργική επέμβαση. Έγινε αρχικά στατιστική επεξεργασία στο σύνολο του δείγματος που συλλέχθηκε και στη συνέχεια ξεχωριστά για τους ασθενείς που έχουν και δεν έχουν ΠΑΝ σύμφωνα με το κριτήριο του ΣΔΠ που προαναφέρθηκε. Η στατιστική ανάλυση έγινε με SPSS 17.0.

	<p>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ</p>	
---	--	---

« Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:

ΑΑ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΦΥΛΟ: ΑΝΔΡΑΣ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:

ΓΥΝΑΙΚΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ:

4.ΚΑΠΝΙΣΜΑ: (pack/years)

5.ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ:

6.ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ:

7.ΥΠΕΡΤΑΣΗ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ:

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ:

8. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

9. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

10. ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

11. ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΧΩΛΟΤΗΤΑ: ΑΡ μέτρα

ΔΕ

μέτρα

12. ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΤΑ ΚΑΤΩ ΜΕΛΗ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

13. ΛΗΨΗ ΑΝΤΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

14. ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΥΠΟ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

15. ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ:

ΔΕΞΙΑ ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ: mmHg

ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ: mmHg

ΟΚ: mmHg

ΟΚ: mmHg

ΠΚ: mmHg

ΠΚ: mmHg

ΣΒΔ: mmHg

ΣΒΔ: mmHg

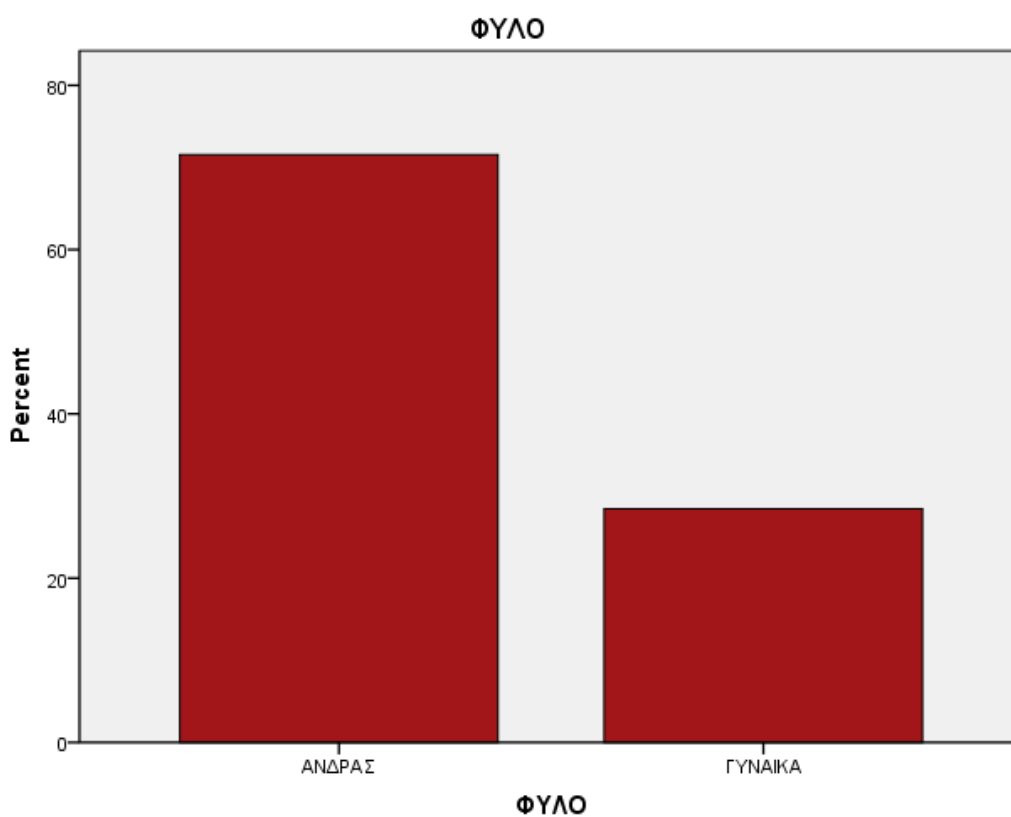
16. ΕΙΣΤΕ ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΩΣΤΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑΣ; ΝΑΙ ΟΧΙ

17. ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΟΤΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΠΑΣΧΕΙ ΑΠΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

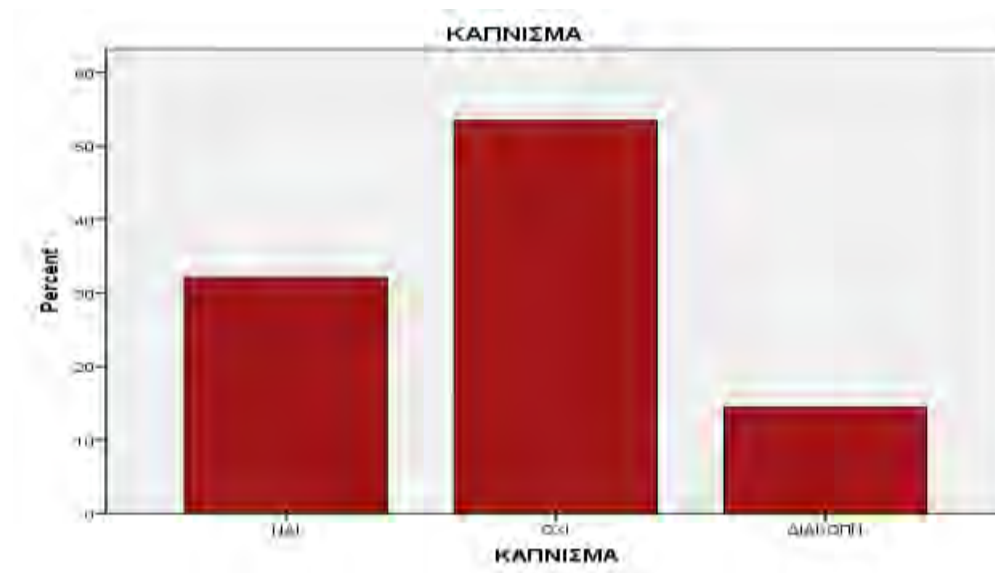
Στους πίνακες και τα γραφήματα που ακολουθούν φαίνονται τα πλήθη και ποσοστά για όλες τις κατηγορίες κάθε μεταβλητής (π.χ. Άνδρας και Γυναίκα για τη μεταβλητή Φύλο). Ειδικότερα μετά την περιγραφή για το ΚΑΠΝΙΣΜΑ, το Σ.Δ, τη ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ και την ΥΠΕΡΤΑΣΗ φαίνονται και η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η μέγιστη και ελάχιστη τιμή για τις μεταβλητές ΠΑΚΕΤΑ, ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ, έτη θεραπείας ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ και έτη θεραπείας για την ΥΠΕΡΤΑΣΗ αντίστοιχα. Αυτά τα περιγραφικά στοιχεία παρουσιάζονται τέλος και για την ηλικία. Έτσι όπως φαίνεται στο γράφημα 5 στο δείγμα μας 312 (71,6%) ήταν άνδρες ενώ οι 124 (28,4%) ήταν γυναίκες η μέση ηλικία δε αυτών ήταν τα 66,96 έτη.

Γράφημα 5 Φύλο



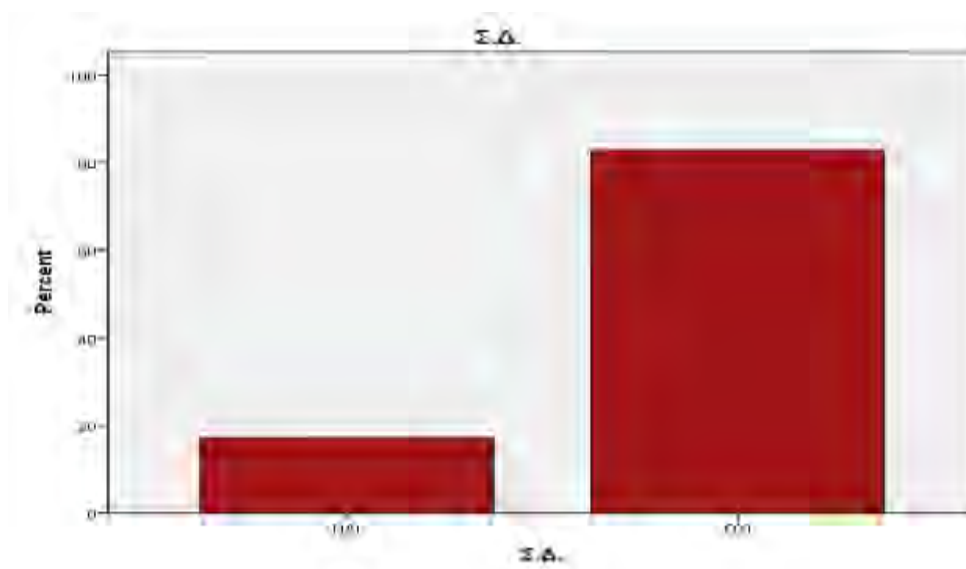
Όσον αφορά στην καπνιστική συνήθεια 140 άτομα (32%) ήταν ενεργοί καπνιστές οι οποίοι κάπνιζαν 30πακέτα/έτος κατά μέσο όρο, 233 άτομα (53,40) ήταν μη καπνιστές ενώ 63 από αυτούς (14,4%) το είχαν κόψει (γράφημα 6).

Γράφημα6



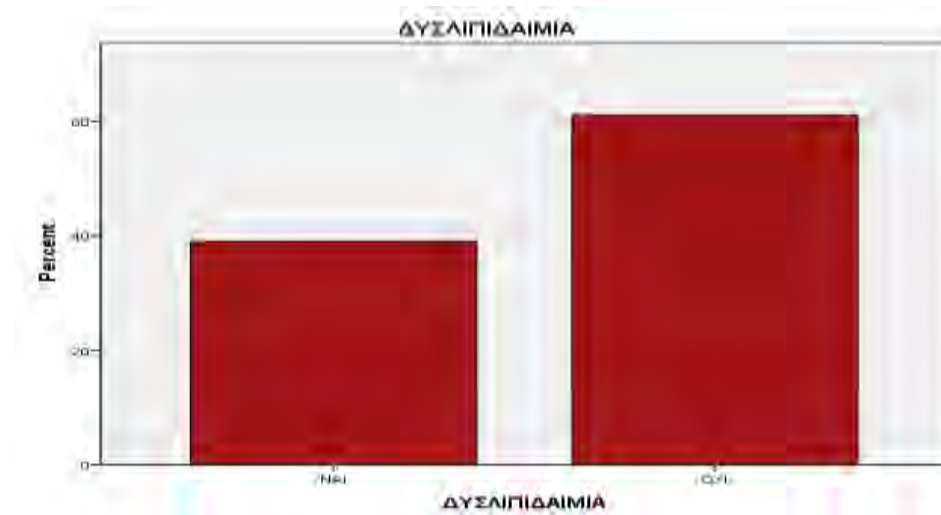
Αντίστοιχα για τον σακχαρώδη διαβήτη 75 άτομα (17,2%) έπασχαν από ΣΔ με μέσο όρο διάρκειας 9,5 χρόνια ,ενώ 361 από αυτούς (82,2%) όχι (γράφημα 7).

Γράφημα 7



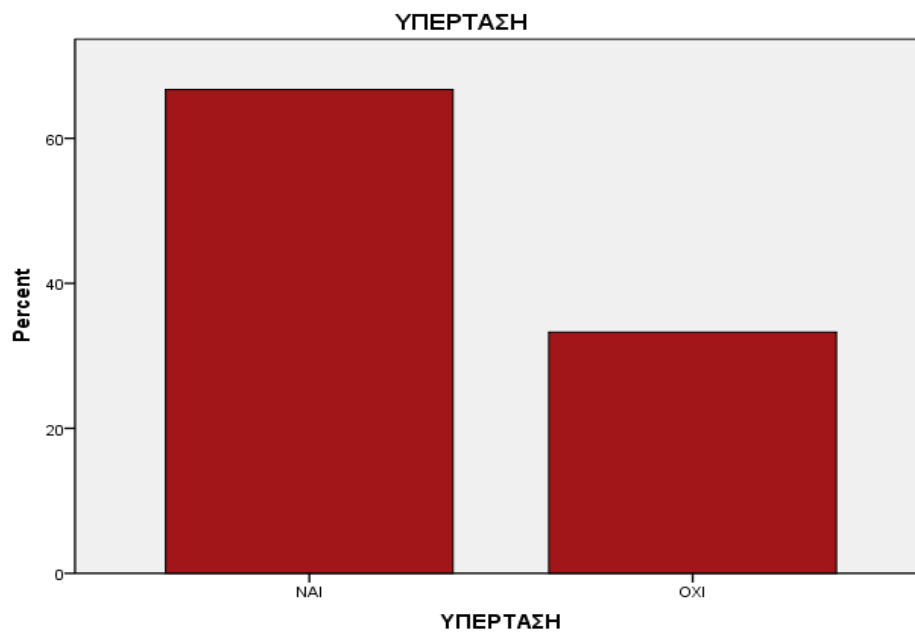
170(39%) ασθενείς έπασχαν από δυσλιπιδαιμία με μέση διάρκεια θεραπείας 7 χρόνια ενώ οι υπόλοιποι 266 (61%) όχι (γράφημα 8).

Γράφημα 8



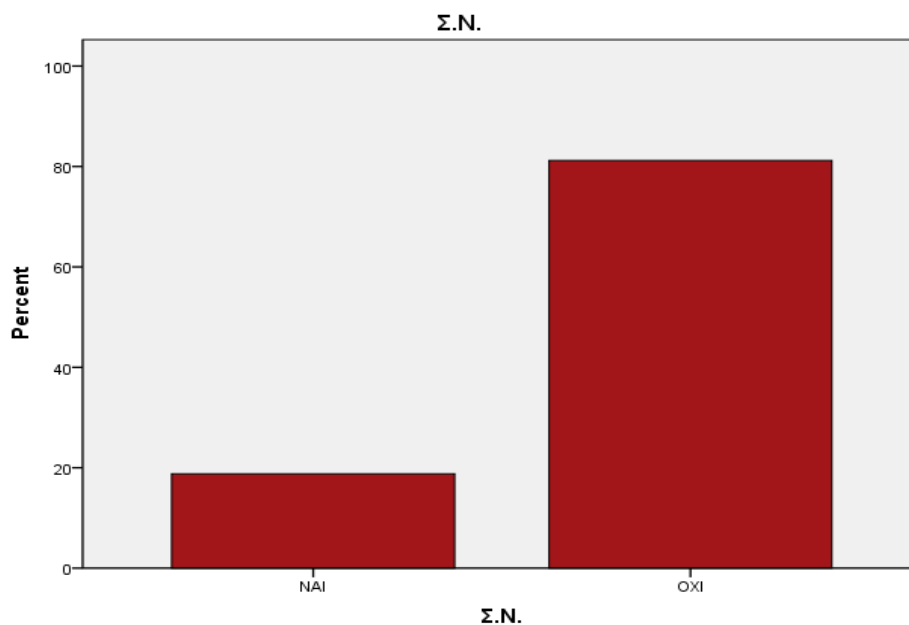
Ποσοστό 66,7% των ασθενών ήταν υπέρτασικοί με μέσο χρόνο 8,4 έτη (γράφημα 9).

Γράφημα 9

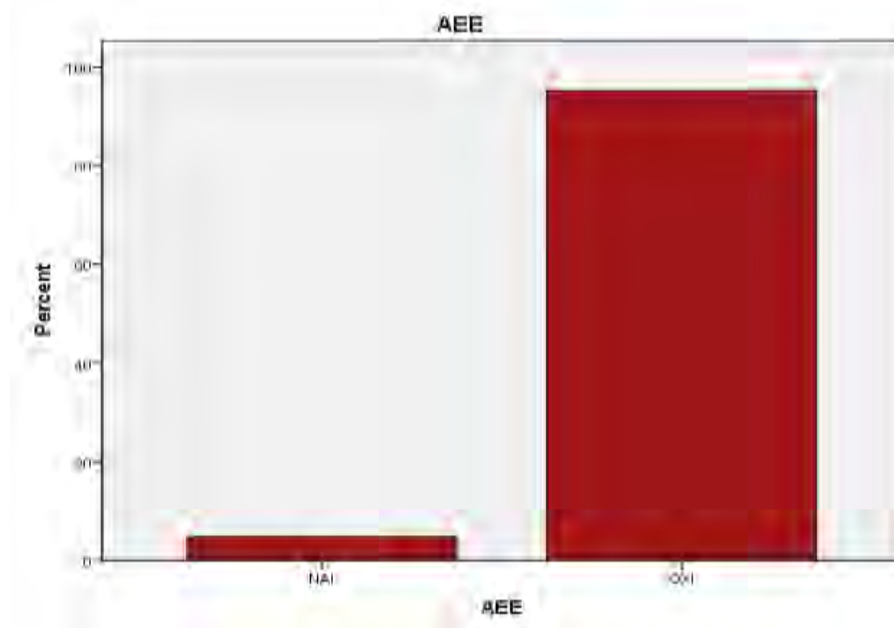


Η στεφανιαία νόσος ήταν παρούσα σε ποσοστό 18,8% (82άτομα)των ασθενών (γράφημα 10),ενώ ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν οι 21 (4,8%) από τους 436 (γράφημα 11).

Γράφημα 10 ΣΝ

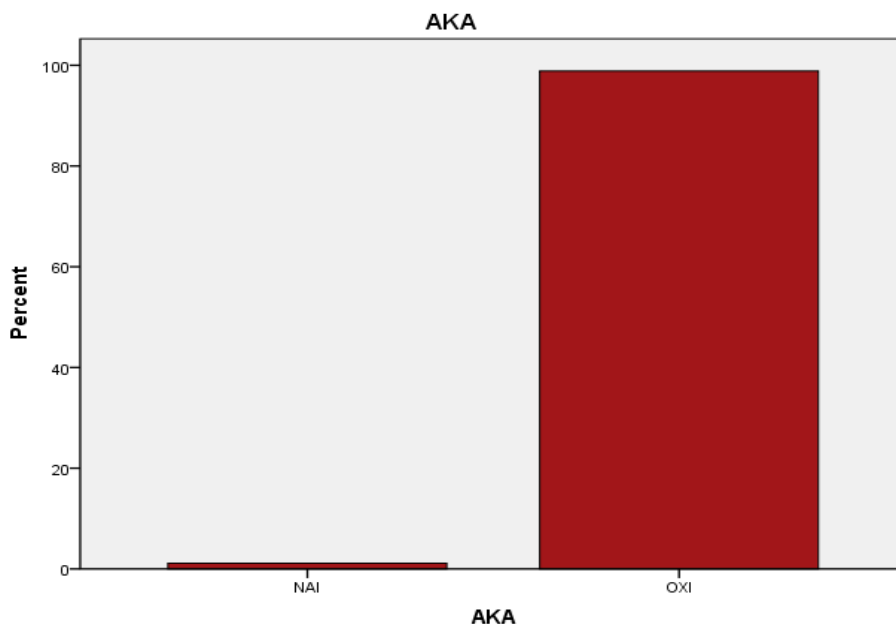


Γράφημα 11 ΑΕΕ



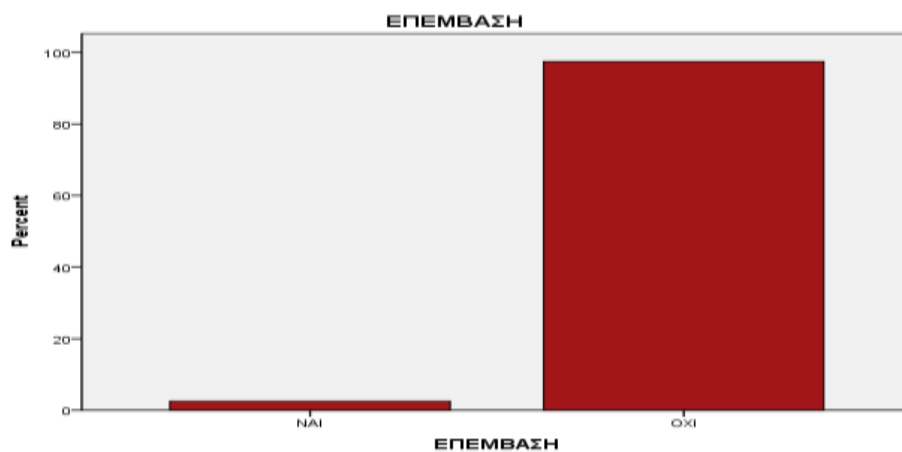
Στο γράφημα 12 φαίνεται το ποσοστό των ασθενών που είχαν γνωστό ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (1,1%).

Γράφημα 12 ΑΚΑ

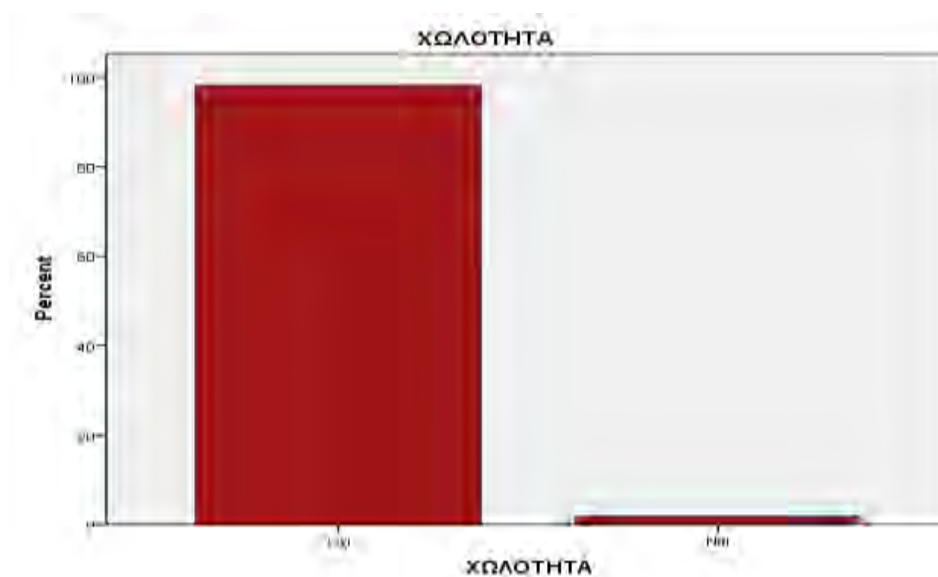


Εξίσου μικρά ήταν τα ποσοστά των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε κάποιου είδους αρτηριακή επέμβαση (2,5%) καθώς και των ασθενών με χωλότητα (1,8%) (γραφήματα 13 και 14 αντίστοιχα).

Γράφημα 13 επέμβαση

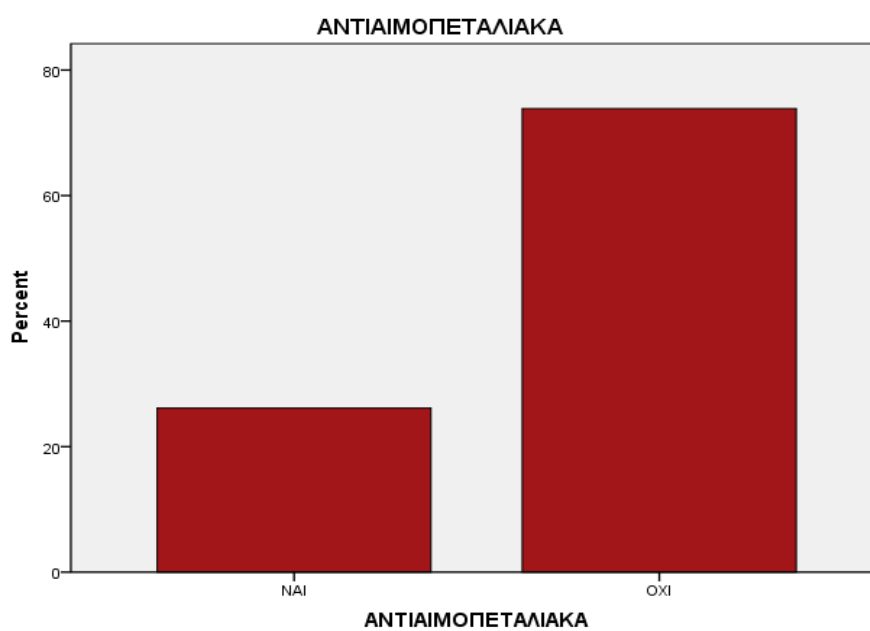


Γράφημα 14 χωλότητα



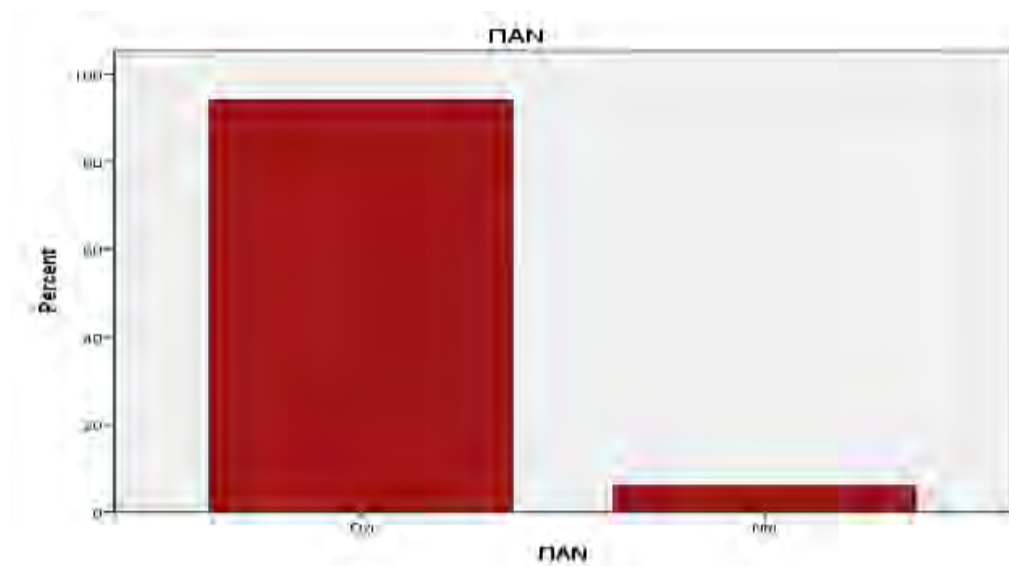
Τέλος ,οι ασθενείς που ελάμβαναν κάποιου είδους αντιαμοπεταλιακής θεραπείας ήταν 114 δηλαδή ποσοστό 26,1%.(γράφημα 15).

Γράφημα 15 αντιαμοπεταλλικά



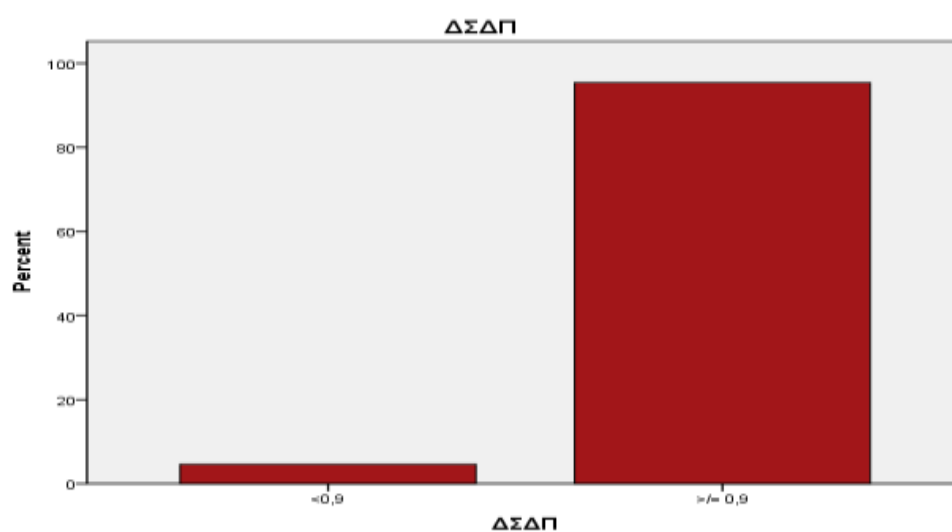
Ο επιπολασμός της ΠΑΝ στο δείγμα του πληθυσμού που εξετάσαμε ήταν 6% (26 άτομα επί συνόλου 436) (γράφημα16).

Γράφημα 16 επιπολασμός της ΠΑΝ

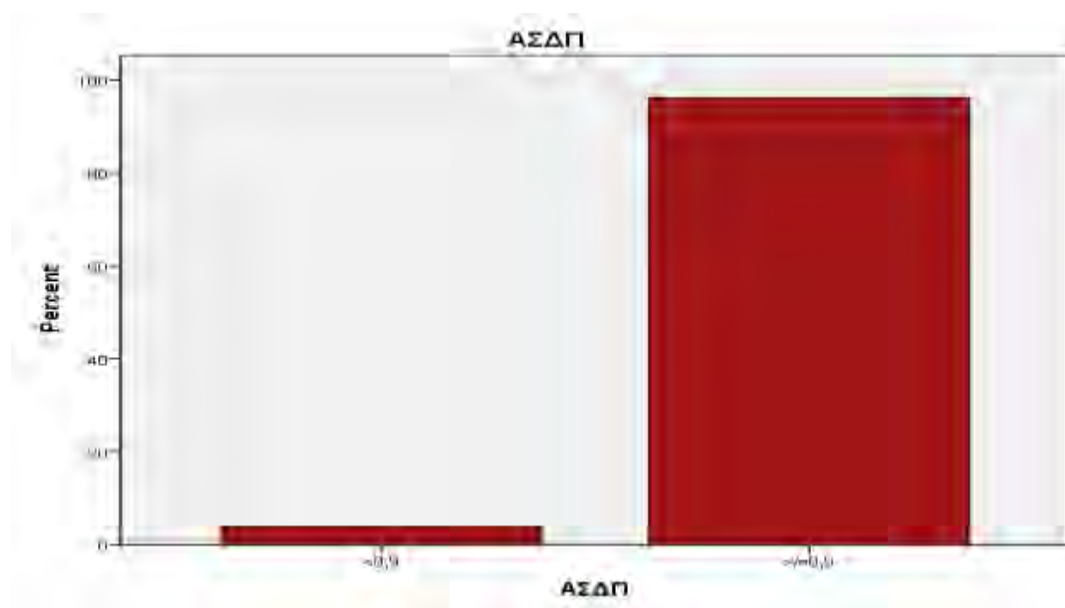


Ο ΣΔΠ ήταν θετικός ($\leq 0,9$) σε ποσοστό 4,6% στο δεξί κάτω άκρο και 3,9% στο αριστερό(γραφήματα 17 και 18).

Γράφημα 17 ΔΣΔΠ

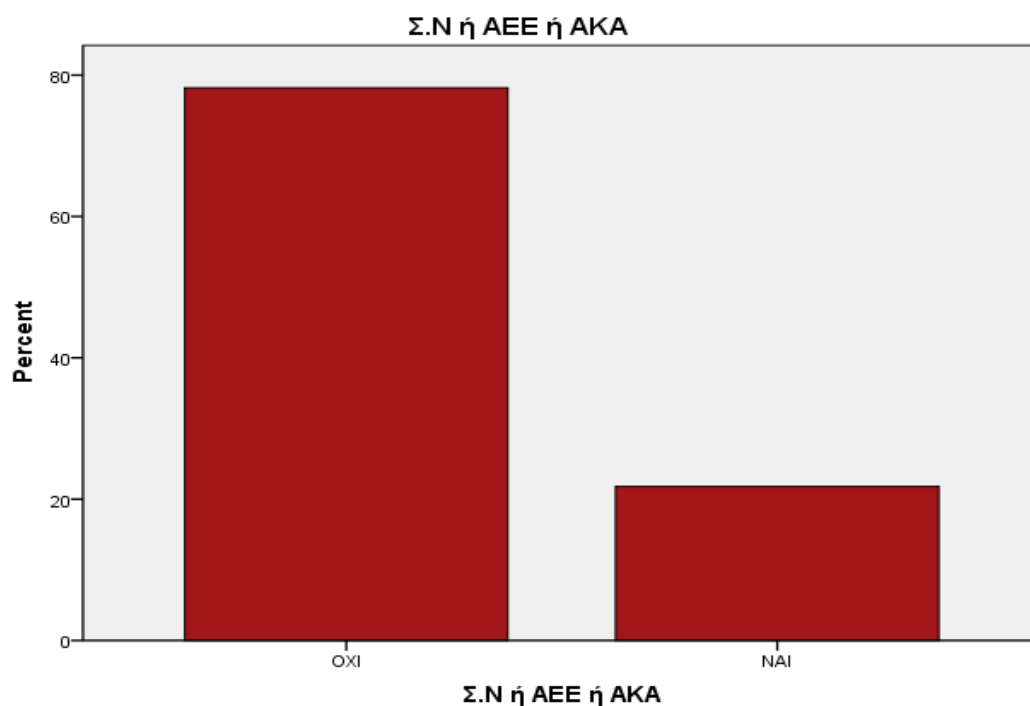


Γράφημα 18 ΑΣΔΠ



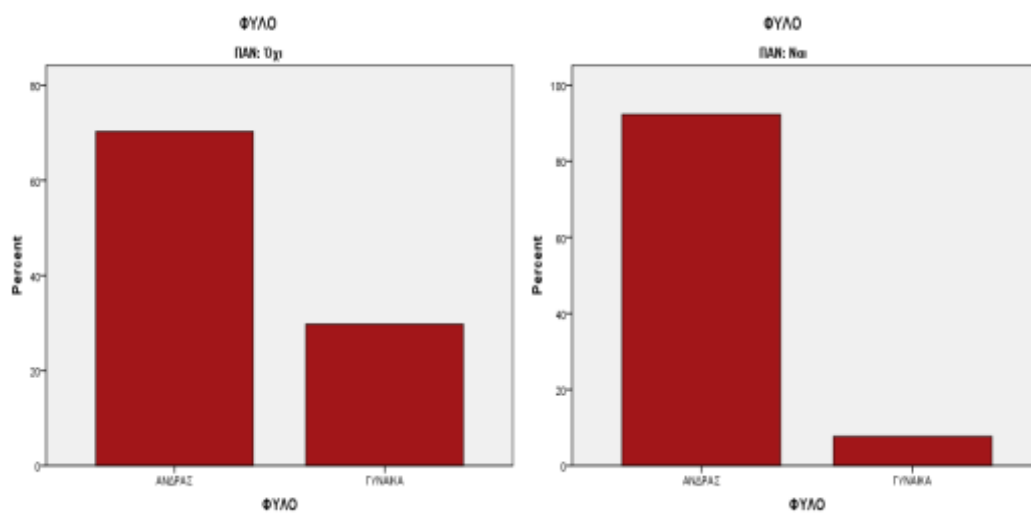
Από τους 436 ασθενείς οι 95 (21,8%) είχαν στεφανιαία νόσο, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (γράφημα 19).

Γράφημα 19 ΣΝ ή ΑΕΕ ή ΑΚΑ

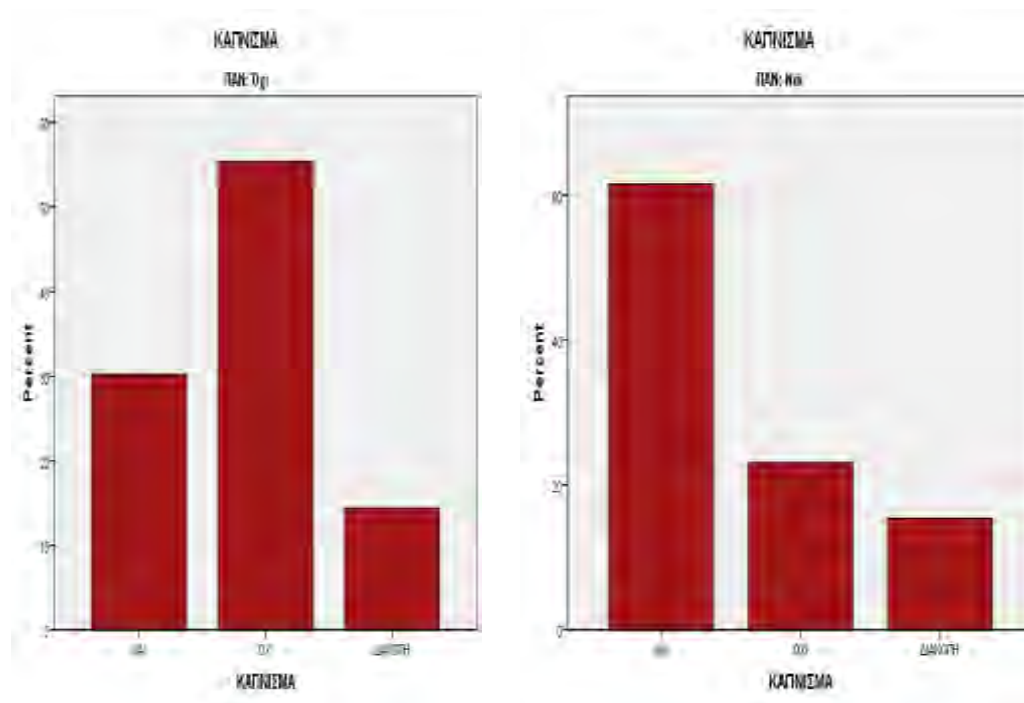


Εκτός από την παραπάνω περιγραφική ανάλυση του δείγματος κάναμε και συγκριτική ανάλυση του συνόλου του δείγματος για κάθε παράγοντα χωριστά

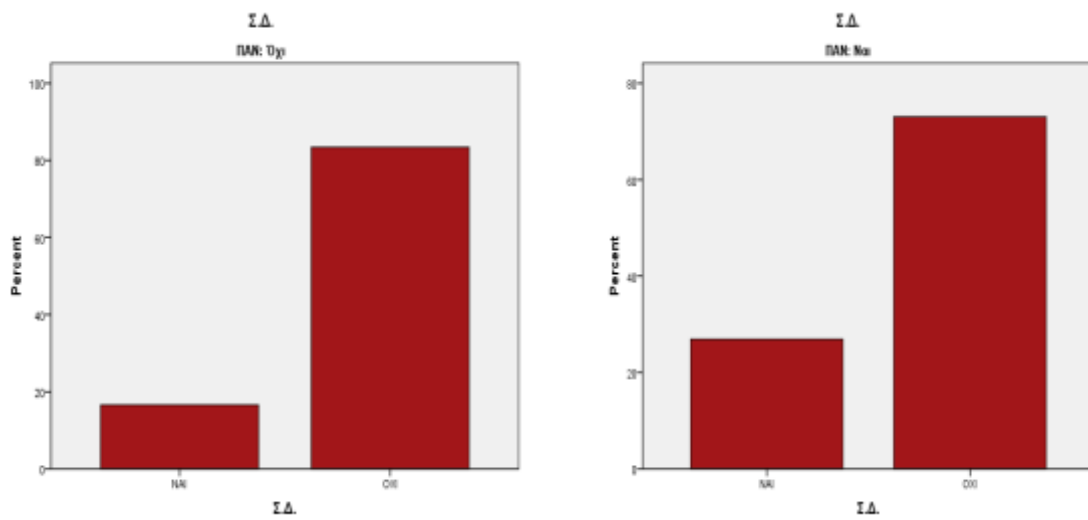
Γράφημα 20 και 21. Σχέση φύλου και μη εμφάνιση ΠΑΝ



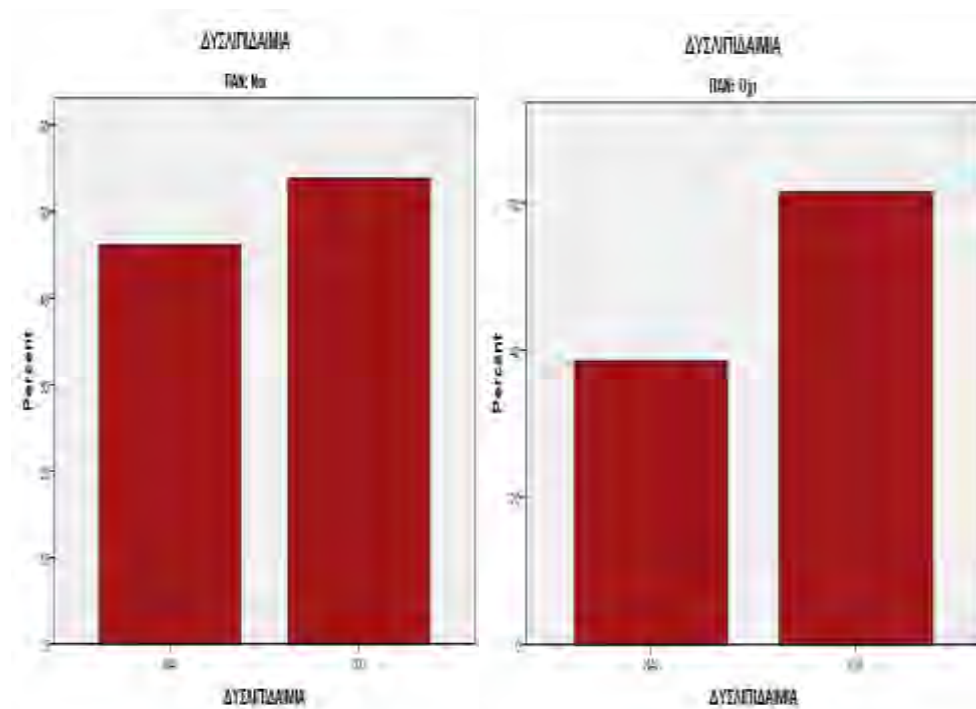
Γραφήματα 22 και 23. Σχέση καπνίσματος και ΠΑΝ



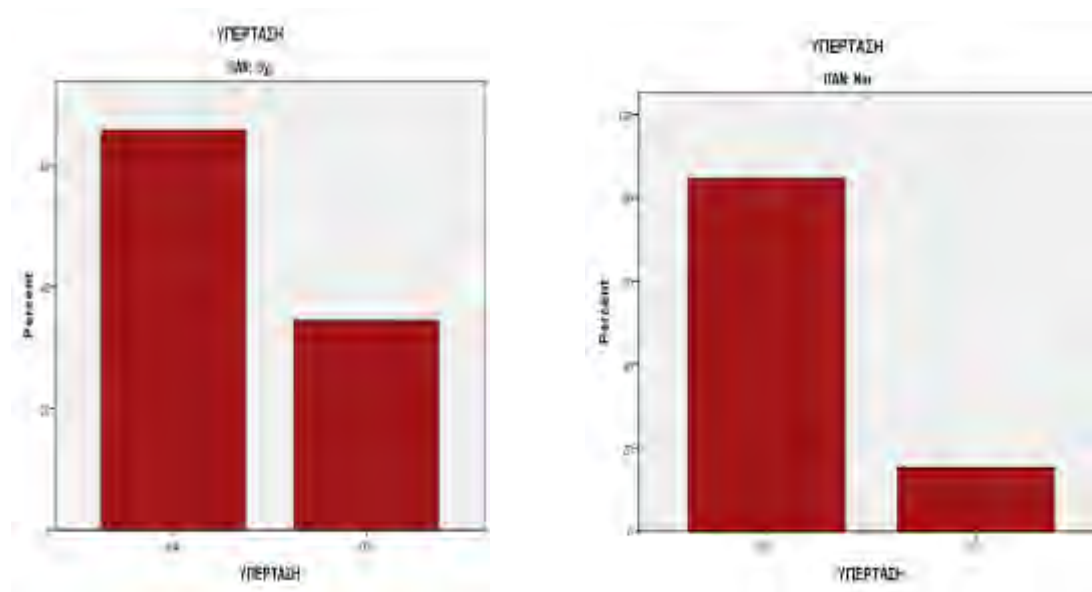
Γράφημα 24 και 25. Σχέση σακχαρώδη διαβήτη και ΠΑΝ



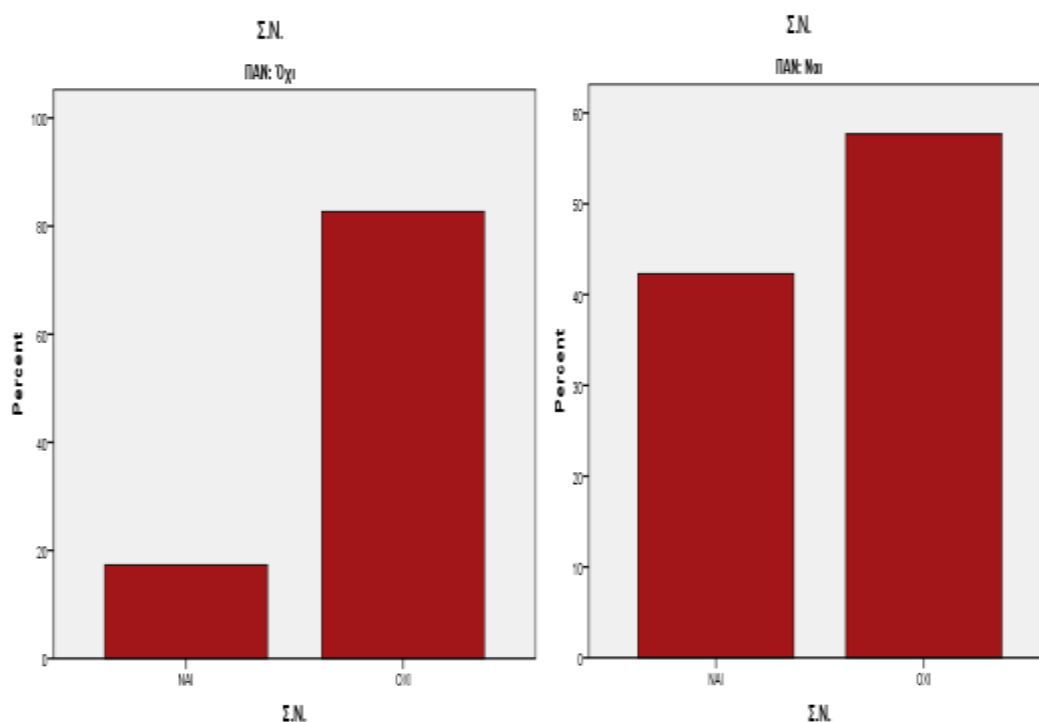
Γραφήματα 26 και 27. Σχέση δυσλιπιδαιμίας και η ύπαρξη ή όχι ΠΑΝ



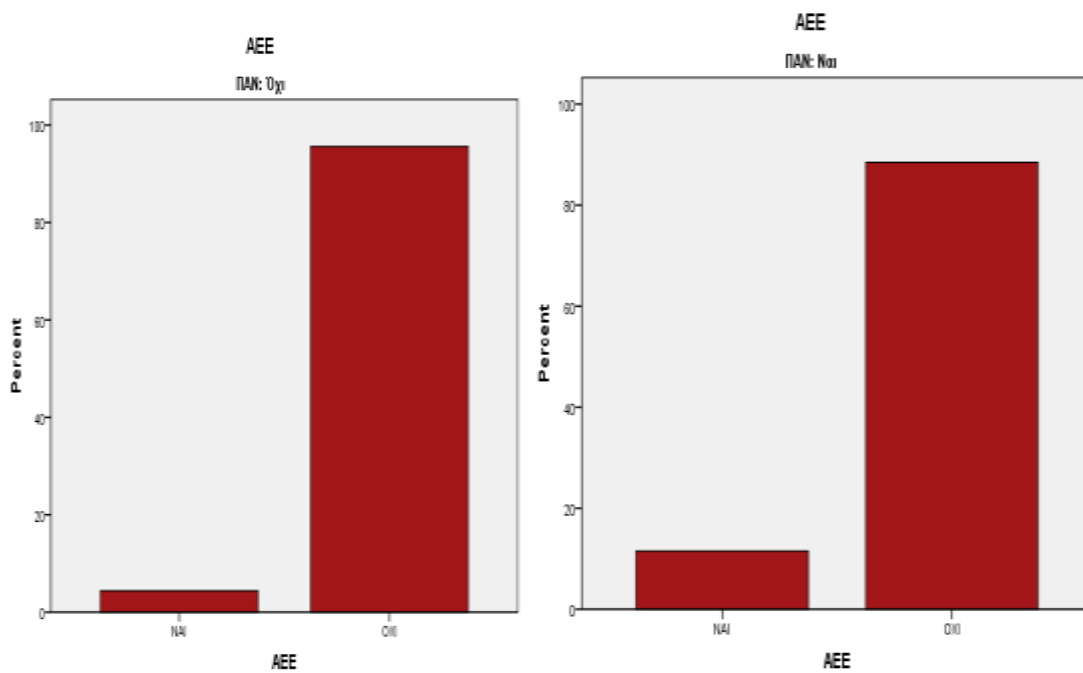
Γραφήματα 28 και 29. Σχέση αρτηριακής υπέρτασης και παρουσία ή όχι ΠΑΝ



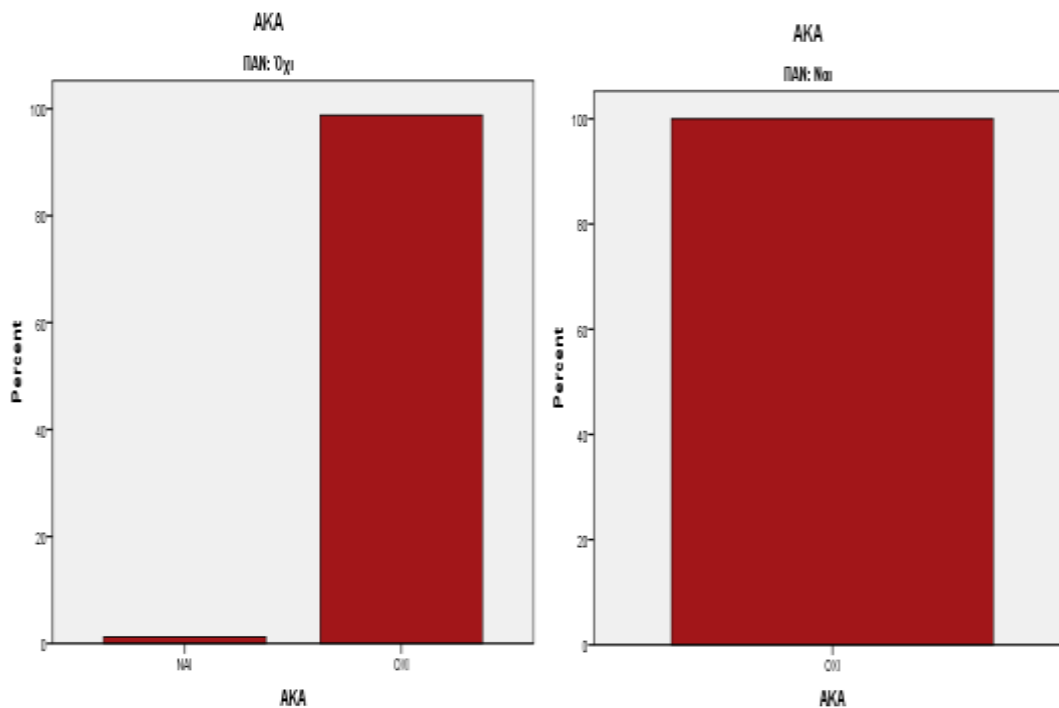
Γραφήματα 30 και 31 .Σχέση στεφανιαίας νόσου και ΠΑΝ



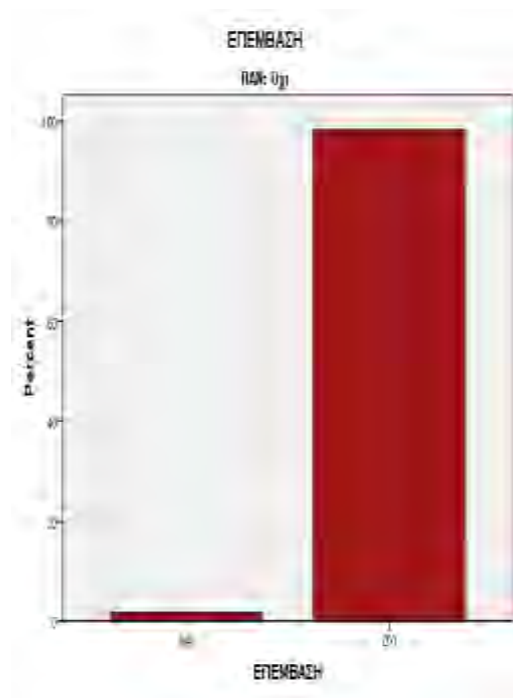
Γραφήματα 32 και 33. Σχέση ΑΕΕ και ΠΑΝ



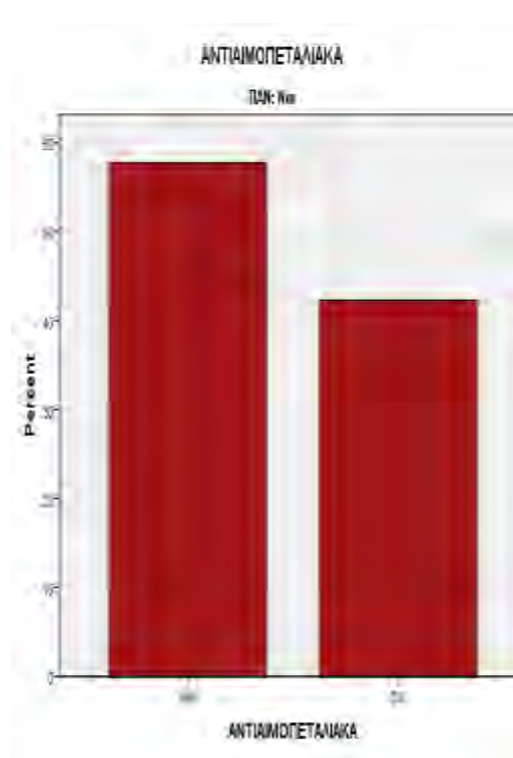
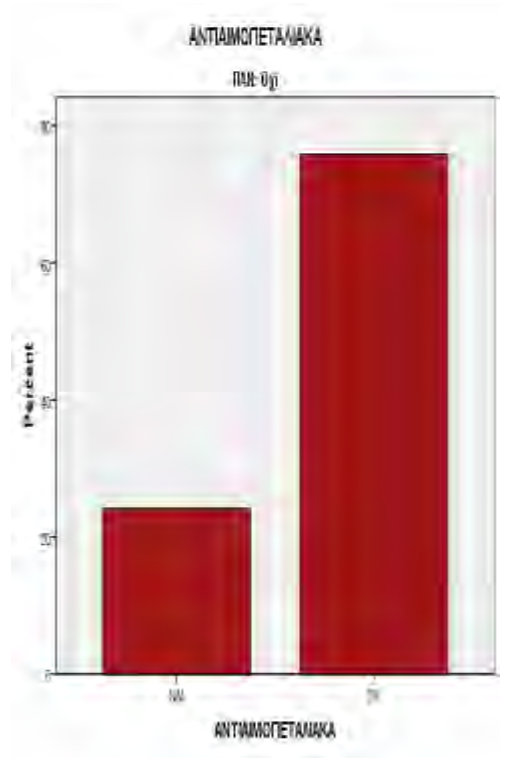
Γραφήματα 34 και 35. Σχέση ΑΚΑ και ΠΑΝ



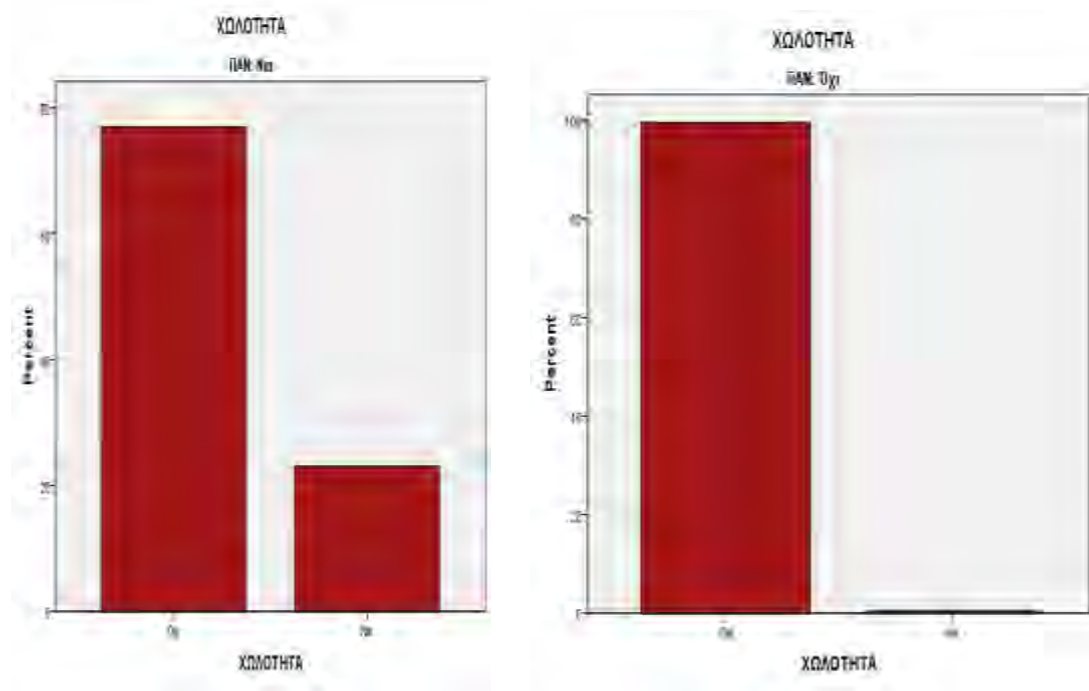
Γραφήματα 36 και 37. Σχέση ΠΑΝ και αρτηριακής χειρουργικής επέμβασης



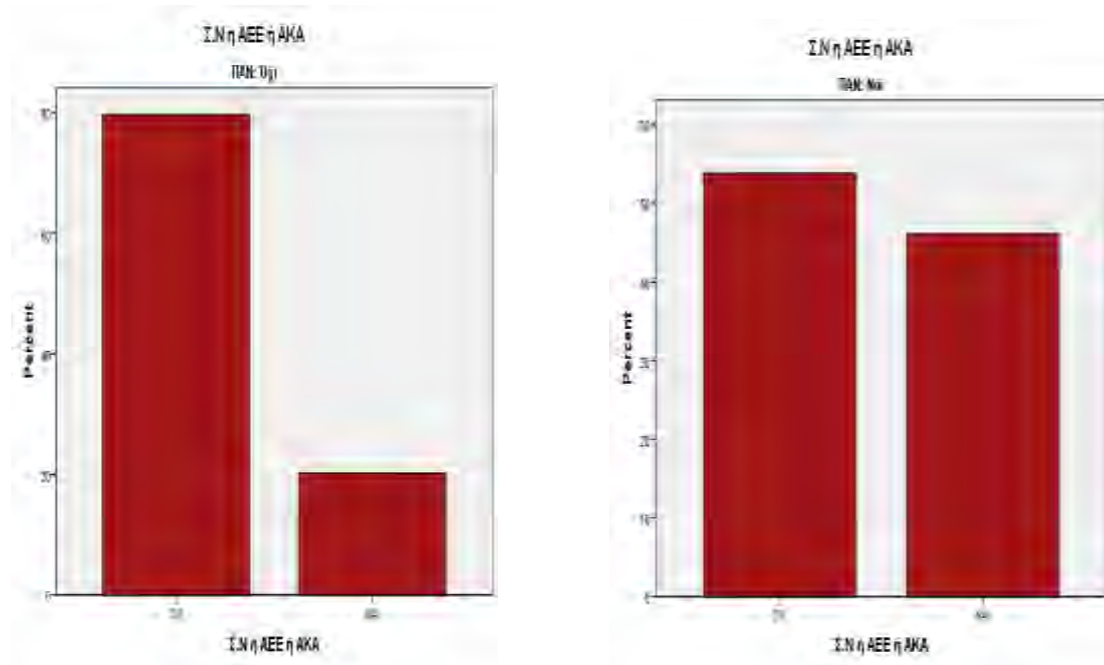
Γραφήματα 38 και 39. Σχέση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και ΠΑΝ



Γραφήματα 40 και 41. Σχέση χωλότητας και ΠΑΝ



Γραφήματα 42 και 43. Σχέση ΠΑΝ και ΣΝ ή ΑΕΕ ή ΑΚΑ

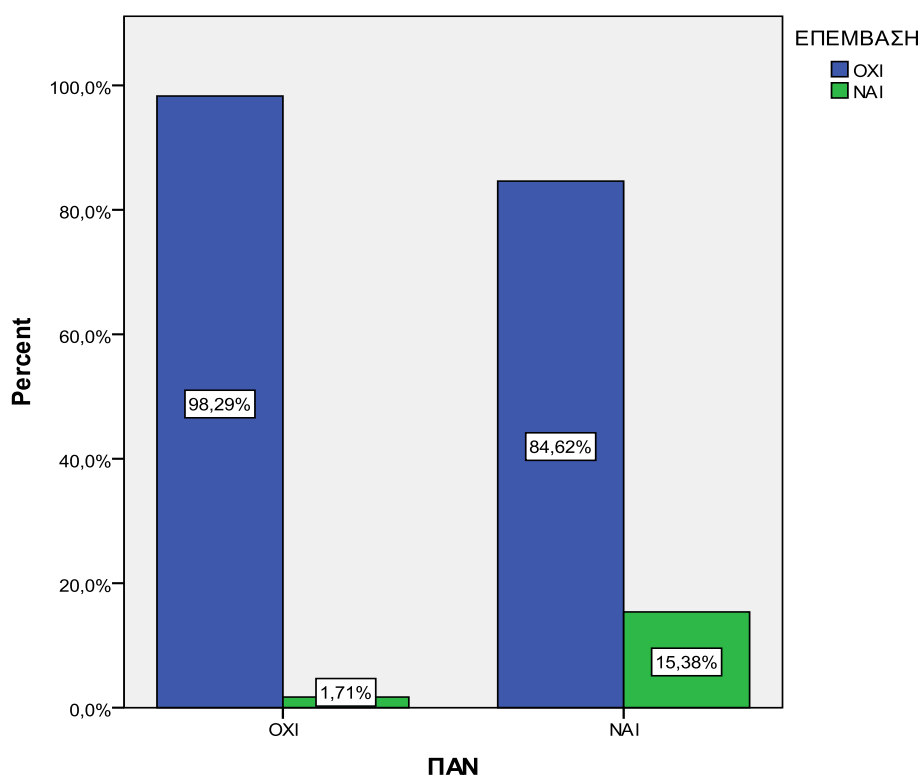


Ακολούθησαν συσχετίσεις ανάμεσα στην ΠΑΝ και την αντισταθμιστική αγωγή, την αρτηριακή επέμβαση και τη χωλότητα.

ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Από τον πίνακα συνάφειας και το στατιστικό κριτήριο Pearson Chi Square που ακολουθεί φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών ($p < 0.0001$). Όπως φαίνεται και στο σχετικό γράφημα οι ασθενείς με ΠΑΝ έχουν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (15,38%) υποβληθεί σε κάποια σχετική επέμβαση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν πάσχουν από ΠΑΝ (1,71%) σύμφωνα με το κριτήριο του ΣΔΠ.

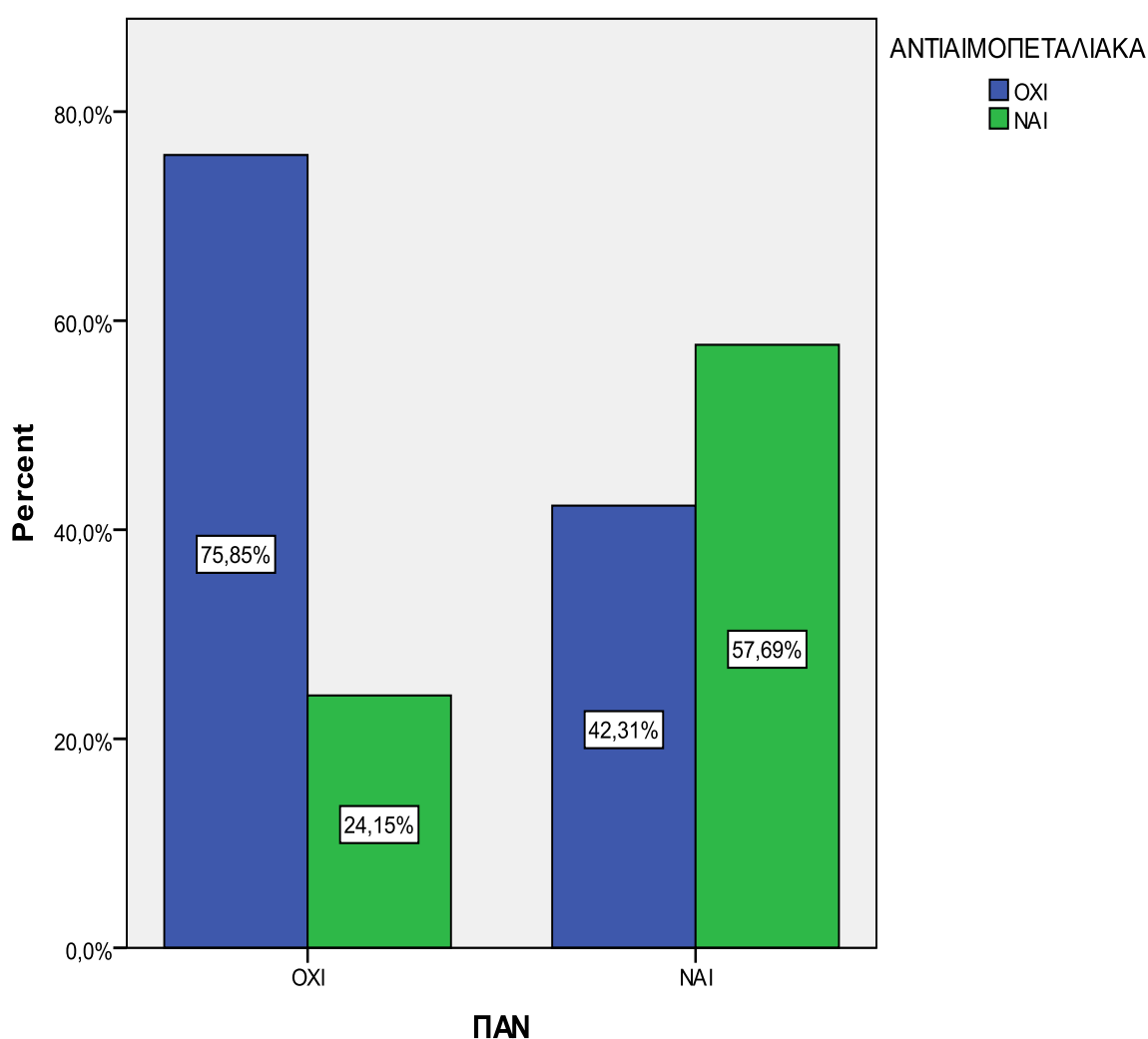
Γράφημα 44 ΠΑΝ και επέμβαση



ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Από τον πίνακα συνάφειας και το στατιστικό κριτήριο Pearson Chi Square που ακολουθεί φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών ($p < 0.0001$). Όπως φαίνεται και στο σχετικό γράφημα οι ασθενείς με ΠΑΝ κάνουν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (57,69%) λήψη αντιαιμοπεταλιακών συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν πάσχουν από ΠΑΝ (24,15%).

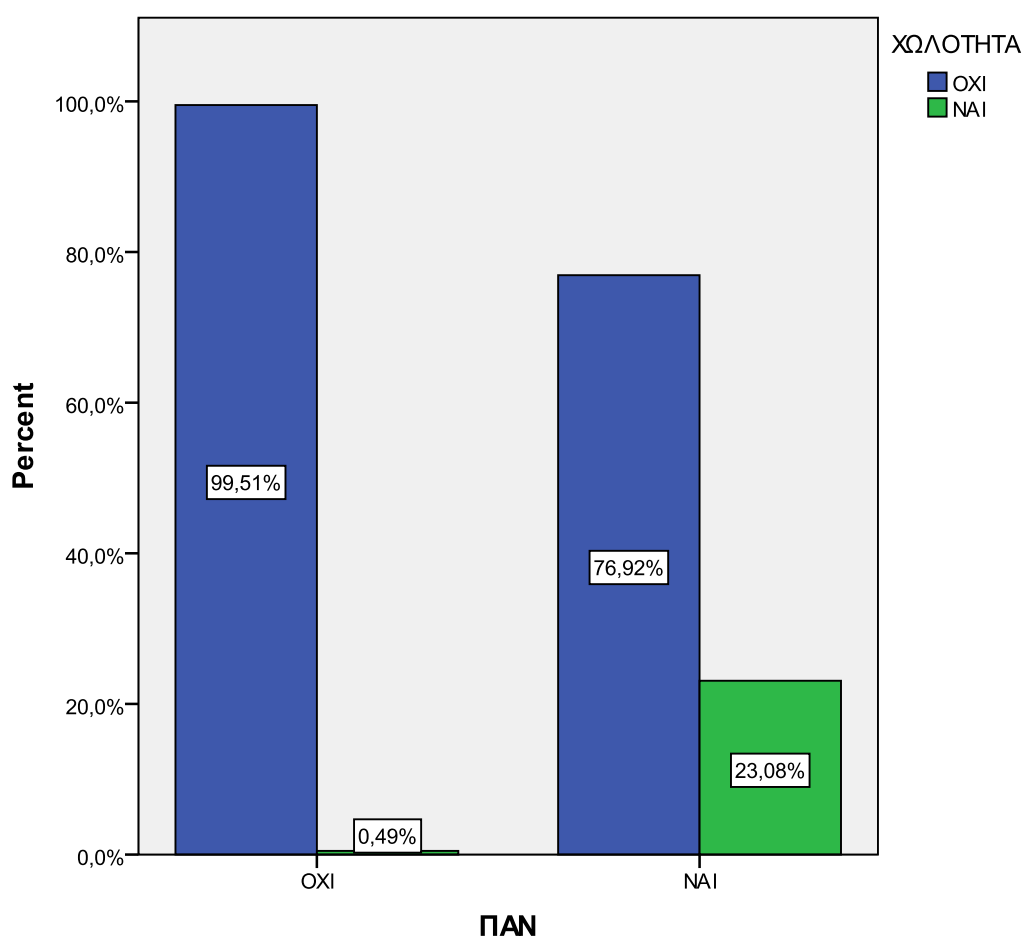
Γράφημα 45 ΠΑΝ και αντιαιμοπεταλιακά



ΧΩΛΟΤΗΤΑ

Από τον πίνακα συνάφειας και το στατιστικό κριτήριο Pearson Chi Square που ακολουθεί φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών ($p < 0.0001$). Όπως φαίνεται και στο σχετικό γράφημα στους ασθενείς με ΠΑΝ καταγράφεται σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (23,06%) χλωότητας συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν πάσχουν από ΠΑΝ (0,49%).

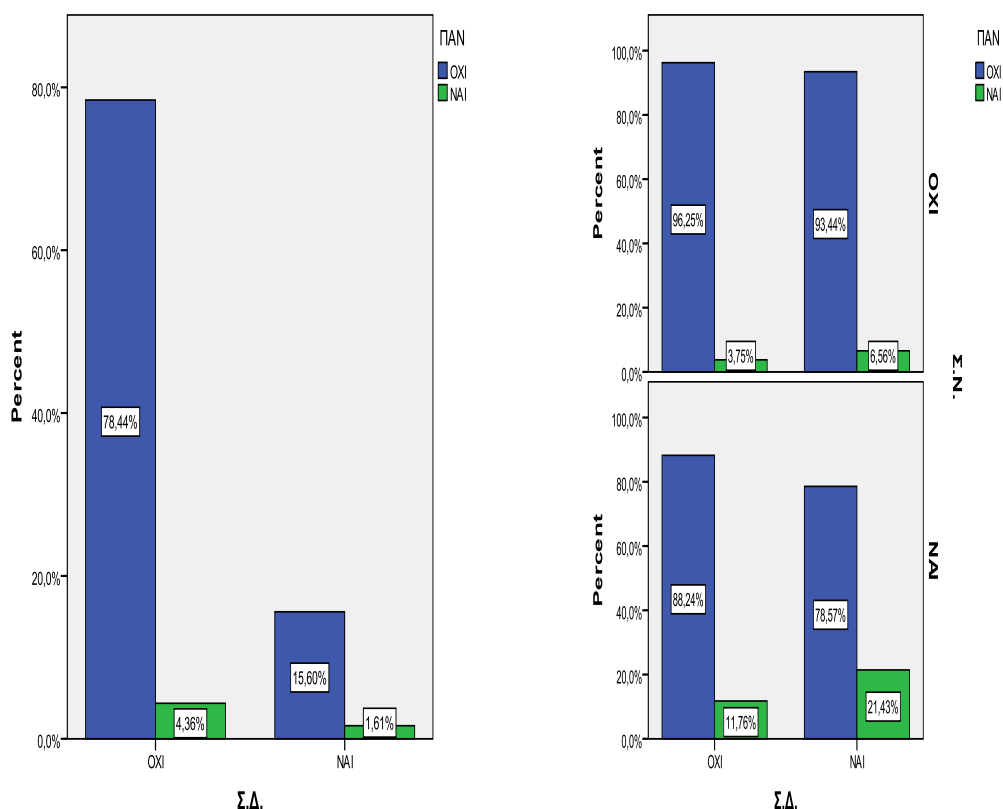
Γράφημα 46 ΠΑΝ και χλωότητα



Σχετικά με την ενημέρωση και την αντιμετώπιση, από την ανάλυση προκύπτει ότι στο σύνολο των 26 ασθενών στους οποίους ανιχνεύθηκε ΠΑΝ 6 μόνο ήταν ενήμεροι. Οι γιατροί των ασθενών αυτών ήταν και στις 6 περιπτώσεις ενημερωμένοι για την πάθηση αυτή.

Εξετάστηκε με χρήση λογιστικής παλινδρόμησης (μέθοδος Forward LR) η επίδραση των παραγόντων κινδύνου: ηλικία, φύλο, κάπνισμα και πακέτα ανά έτος, σακχαρώδης διαβήτης και διάρκεια, δυσλιπιδαιμία και έτη θεραπείας, αρτηριακή υπέρταση και έτη θεραπείας. Ελέγχοντας για πιθανές διαφοροποιήσεις ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών όπως αποδίδεται από τις παραμέτρους: στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Σε όλες τις περιπτώσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν 0.05. Από την στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι στατιστικά σημαντική στην παρουσία ή όχι ΠΑΝ είναι η επίδραση της ηλικίας ($p=0.021$) του πλήθους των πακέτων τσιγάρων ($p=0.000$) και η αλληλεπίδραση του Σ.Δ με τη Σ.Ν. ($p=0.021$). Φαίνεται δηλαδή ότι για κάθε ένα πακέτο τσιγάρα περισσότερο που καταναλώνεται ανά μήνα η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ (Odds Ratio) αυξάνεται κατά 4,6% περίπου. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% C.I.) της εκτίμησης αυτής είναι 2,4% -6,8%. Για παράδειγμα, η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ για κάποιον που αυξάνει το κάπνισμα κατά 10 πακέτα το μήνα είναι 46% περίπου μεγαλύτερη. Ακόμη για κάθε ένα έτος μεγαλύτερης ηλικίας η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ (Odds Ratio) αυξάνεται κατά 10,1% περίπου. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% C.I.) της εκτίμησης αυτής είναι 1,5% -19,6%. Π.χ. η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ για κάποιον που είναι 5 χρόνια μεγαλύτερος από κάποιον άλλο είναι 50,5% περίπου μεγαλύτερη. Τέλος, η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ (Odds Ratio) δε διαφέρει σημαντικά για τους ασθενείς με ή χωρίς Σ.Δ. όπως φαίνεται στο πρώτο γράφημα που ακολουθεί, αν οι ασθενείς εξεταστούν ως προς την αλληλεπίδρασή τους με τη Σ.Ν. (2^ο γράφημα) προκύπτει ότι αυτοί που έχουν Σ.Δ. και Σ.Ν έχουν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με Σ.Δ. και Σ.Ν έχουν περίπου 5,5 φορές μεγαλύτερο OR (95% C.I.Q; 1,28 – 23,5 φορές) για την εμφάνιση ΠΑΝ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν ούτε Σ.Δ. ούτε Σ.Ν. Τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από τις υπόλοιπες μεταβλητές που εξετάστηκαν και ισχύουν συνεπώς ανεξάρτητα από τις τιμές αυτών.

Γραφήματα 47 και 48 ΠΑΝ και ΣΔ με ΣΝ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ΠΑΝ στην περιφέρεια της Θεσσαλίας είναι 6% (26 ασθενείς σε σύνολο 436 ασθενών), ενώ το ποσοστό της ασυμπτωματικής ΠΑΝ είναι 5% (22 ασθενείς σε σύνολο 436 ασθενών), ποσοστό που επιβεβαίωσε την αρχική μας υπόθεση ότι η νόσος αυτή είναι υποδιαγεγνωσμένη καθώς μόνο το 23,1% τόσο των γιατρών όσο και των ασθενών με ΠΑΝ ήταν ενήμεροι. Σημαντικά συμπεράσματα επίσης που προκύπτουν από την μελέτη είναι η συσχέτιση της ΠΑΝ με τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου. Συγκεκριμένα, για κάθε ένα πακέτο τσιγάρα περισσότερο που καταναλώνεται ανά μήνα η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ (Odds Ratio) αυξάνεται κατά 4,6% περίπου. Όσον αφορά την ηλικία, για κάθε ένα έτος μεγαλύτερης ηλικίας η πιθανότητα ΠΑΝ

προς μη ΠΑΝ (Odds Ratio) αυξάνεται κατά 10,1% περίπου. Ενώ η πιθανότητα ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ (Odds Ratio) δε διαφέρει σημαντικά για τους ασθενείς με ή χωρίς Σ.Δ., αν οι ασθενείς εξεταστούν ως προς την αλληλεπίδρασή τους με τη Σ.Ν, (2^ο γράφημα) προκύπτει ότι αυτοί που έχουν Σ.Δ. και Σ.Ν έχουν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες ΠΑΝ προς μη ΠΑΝ. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με Σ.Δ. και Σ.Ν έχουν περίπου 5,5 φορές μεγαλύτερο OR (95% C.I.Q; 1,28 – 23,5 φορές) για την εμφάνιση ΠΑΝ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν ούτε Σ.Δ. ούτε Σ.Ν. Από τις υπόλοιπες παραμέτρους της μελέτης, αποδείχθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την λήψη αντιαιμοπεταλιακών, με την ΔΧ και το ιστορικό αρτηριακής επέμβασης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη ADVANCE,εξετάστηκε ο επιπολασμός και οι προγνωστικοί παράγοντες του παθολογικού ΣΔΠ(<0.9) σε υγιές δείγμα πληθυσμού 1017 ατόμων, ηλικίας 60-69. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίστηκε στο 2% με τον ΣΔΠ να μην επηρεάζεται από το φύλο αλλά από το κάπνισμα, την σωματική άσκηση και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) .Ειδικότερα για το κάπνισμα, ήταν η πλέον σημαντική μεταβλητή καθώς ο επιπολασμός στους μη καπνίζοντες και παθολογικό ΣΔΠ ήταν 1,5% ενώ στους καπνίζοντες 6,6% (Taylor-Piliae, Fair et al. 2011).Σε παρόμοια μελέτη με την παρούσα, όσον αναφορά τους στόχους της ,ο Casoub και οι συνεργάτες του (Casoub, Cambou et al. 2009) οι οποίοι διερεύνησαν τον επιπολασμό της ΠΑΝ, τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου καθώς και το επίπεδο ενημέρωσης και θεραπείας της νόσου σε πληθυσμό 5679 ατόμων ηλικίας άνω 55 ετών, κατέληξαν στα συμπεράσματα ότι ο αυξημένος επιπολασμός της ΠΑΝ με ποσοστό 27,8%(από 10% σε ασθενείς με μόνο καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μέχρι 38% σε υποομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου) και η συσχέτιση της με αυξημένη

καρδιοαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα πρέπει να βελτιώσει το επίπεδο της κοινωνικής αντίληψης και της ιατρικής συμπεριφοράς απέναντι στην νόσο. Στη μελέτη του Ramos και των συνεργατών του (Ramos, Quesada et al. 2009) ,ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής ΠΑΝ (ΣΔΠ<0.9) σε σύνολο 6262 ατόμων ηλικίας 35-79 ετών ήταν 4% για τους άνδρες και 3.8% για τις γυναίκες, με τις μεγαλύτερες ηλικίες (75-79) να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά (14,1%).Θεωρώντας τεκμηριωμένη την συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης ΠΑΝ με την ύπαρξη καρδιοαγγειακών νοσημάτων και ΣΔ, ο Cambell και οι συνεργάτες του (Campbell, McNiff et al. 2007) δημοσίευσαν μία μελέτη ανίχνευσης της ΠΑΝ στοχεύοντας σε τρεις ομάδες ασθενών άνω των 60 ετών(ΑΥ, καπνιστική συνήθεια και υπερλιπιδαιμία) και υπολογίζοντας τον ΣΔΠ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του, στο σύνολο των 343 ατόμων, το 6,9% είχε ΣΔΠ<0.90, με το 76% των ασθενών αυτών να είναι καπνιστές. Στην μελέτη του Doubeni και των συνεργατών του, σε δείγμα 358 ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών που αποτελούσε υπο-ομάδα του συνολικού υπο εξέταση πληθυσμού (717 άτομα), ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν 12,5%, ενώ στους νεότερους ασθενείς ηλικίας 50-69 ετών με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου (ΣΔ,ΑΥ, Υπερλιπιδαιμία και καπνιστική συνήθεια) ο επιπολασμός της νόσου ήταν 2,5% ,δείχνοντας επιπλέον ότι η ανίχνευση με μέτρηση ΣΔΠ αποδίδει περισσότερο στις μεγαλύτερες ηλικιακά ομάδες παρά στους μεσήλικες με αθηρωματικούς παράγοντες κινδύνου (Doubeni, Yood et al. 2006; Wyman, Keevil et al. 2006). Στην μελέτη του Signorelli και των συνεργατών του (Santo Signorelli, Anzaldi et al. 2010) στην οποία συμμετείχαν 3412 άτομα ηλικίας 30-80 ετών, ο επιπολασμός της ΠΑΝ υπολογίστηκε στο 2,5% (ΣΔΠ <0.9).Ο Kroger και οι συνεργάτες του (Kroger, Stang et al. 2006) στην μελέτη που πραγματοποίησαν σε 4735 ασθενείς 45-75 ετών υπολόγισαν τον συνολικό επιπολασμό της ασυμπτωματικής ΠΑΝ σύμφωνα με τον ΣΔΠ (<0.9) στο 6,4% και 5,1% των ανδρών και των γυναικών αντίστοιχα. Σε μια άλλη συγχρονική μελέτη, ο Eason και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν ένα δείγμα πληθυσμού διαφόρων εθνικοτήτων μέσου όρου ηλικίας 64 ετών με επιπολασμό της ασυμπτωματικής ΠΑΝ

στο 6%. Αναλογικά η ασυμπτωματική ΠΑΝ ανευρίσκονταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΣΔ (3,8 φορές υψηλότερη) και στους ασθενείς που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα (2,5 φορές υψηλότερη) (Eason, Petersen et al. 2005) .Στην Ελβετική έρευνα αθηρωμάτωσης (Swiss Atherothrombosis Survey) που συμμετείχαν 25351 άτομα άνω των 55 ετών χωρίς να αποκλειστούν ασθενείς με ΣΔ ή με ιστορικό καρδιοαγγειακών συμβαμάτων έγινε μέτρηση του ΣΔΠ(<0.9 παθολογικός).Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν 2,7% επιπολασμό της ασυμπτωματικής ΠΑΝ (επιπλέον του 3,7% των συμπτωματικών ασθενών) με τους ασθενείς αυτούς να έχουν υψηλό αθηρωθρομβωτικό κίνδυνο (Hayoz, Bounameaux et al. 2005).Σε μεγάλη Γερμανική επιδημιολογική μελέτη (GETABI study) στην οποία συμμετείχαν 344 ιατροί της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και 6880 άτομα άνω των 65 ετών, ο επιπολασμός της ΠΑΝ όπως αυτός καταγράφηκε με ΣΔΠ<0.9, ήταν 19,8% στους άνδρες και 16,8% στις γυναίκες. Οι ασθενείς με ΠΑΝ ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ΣΔ, ΑΥ, δυσλιπιδαιμία και άλλες συνυπάρχουσες αθηρωθρομβωτικές νόσους συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΠΑΝ (Diehm, Schuster et al. 2004).Στην εθνική έρευνα NHANES των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής που συμμετείχαν 2174 άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών, ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν 4,3%,ποσοστό που αντιστοιχεί σε περίπου πέντε εκατομμύρια πληθυσμό. Ειδικότερα στους ασθενείς άνω των 70 ετών ο επιπολασμός της νόσου έφτανε το 14,5% και η έγχρωμη φυλή, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η ΑΥ, η υπερχοληστεριναιμία ,η μειωμένη νεφρική λειτουργία είχαν θετική συσχέτιση με τον επιπολασμό της ΠΑΝ. Τέλος στην ίδια μελέτη, μεγαλύτερο από το 95% των ασθενών με ΠΑΝ είχαν τουλάχιστον έναν προδιαθεσικό παράγοντα καρδιοαγγειακής νόσου(Selvin and Erlinger 2004). Η μελέτη PARTERNS (Peripheral Artery Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care), χρησιμοποίησε τον ΣΔΠ σε ένα δείγμα πληθυσμού 6979 ατόμων ηλικίας άνω των 70 και ανθρώπους 50-69 ετών ατόμων με ιστορικό καπνίσματος ή ΣΔ. Με κριτήριο τον ΣΔΠ<= του 0,9,ο επιπολασμός της ΠΑΝ υπολογίστηκε στο 29% εκ των οποίων το

13% είχαν ΠΑΝ μόνο, το 16% έπασχαν από ΠΑΝ και κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα(ΣΝ,ΑΕΕ ή ΑΚΑ).Η διάγνωση της ΠΑΝ ετέθη στο 55% των ασθενών μόνο με ΠΑΝ και στο 35% των ασθενών με ΠΑΝ και κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Η κατανάλωση καπνού, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο ΣΔ στοιχειοθετήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου(Hirsch, Criqui et al. 2001).Στην μελέτη του Murabito και των συνεργατών του (Murabito, Evans et al. 2002) που συμμετείχαν 1554 άνδρες και 1759 γυναίκες μέσου όρου ηλικίας 59 ετών από την μελέτη Framingham Offspring Study,ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν 3,9%,με την ΑΥ και το κάπνισμα τους ισχυρότερους προδιαθεσικούς παράγοντες. Στην μελέτη του Kravos και των συνεργατών του (Kravos and Bubnic-Sotosek 2009) στην οποία συμμετείχε μικρό δείγμα ατόμων (107 άτομα ηλικίας 50-70 ετών),ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής ΠΑΝ υπολογίστηκε στο 19%,καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση του ΣΔΠ στις ηλικίες αυτές δεν έχει μεγάλη διαγνωστική σημασία εφόσον τα άτομα έχουν μόνο έναν παράγοντα κινδύνου εκτός του καπνίσματος ή του ΣΔ.Η μελέτη του Collins και των συνεργατών του, στόχευσε στον επιπολασμό της ΠΑΝ διαφόρων φυλών στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας καθώς σε ένα συνολικό δείγμα πληθυσμού 403,το 13,2% της λευκής φυλής, το 22,8% των Αφροαμερικάνων και το 13,7% των Ισπανόφωνων Αμερικάνων έπασχε από ΠΑΝ (Collins, Petersen et al. 2003). Στην μελέτη Rotterdam (Meijer, Hoes et al. 1998), ενώ ο επιπολασμός της ΠΑΝ υπολογίστηκε στο 19,1% σε ένα δείγμα πληθυσμού 7715 ατόμων ηλικίας άνω των 55 ετών, η εμφάνιση της ΔΧ στους ασθενείς με την νόσο αναφέρθηκε μόνο στο 6.3% συμπεραίνοντας ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΑΝ δεν αναφέρουν συμπτώματα ΔΧ. Παρα τάυτα, ο επιπολασμός της ΠΑΝ και της ΔΧ, σύμφωνα με την, μελέτη αυτή ,αυξάνεται με την προχωρημένη ηλικία. Στην ίδια μελέτη, το ανδρικό φύλο, η αυξανόμενη ηλικία και το κάπνισμα αύξαναν τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΧ κατά 1.5,ο ΣΔ και η υπέρταση περισσότερο από 2 ενώ η κλινική διάγνωση ΣΝ σχεδόν τον τριπλασίαζε. Στην μελέτη του McDermodt ο επιπολασμός της ΠΑΝ υπολογίστηκε στο 14% του συνολικού δείγματος των ασθενών αλλά εξίσου σημαντικό στοιχείο της

μελέτης είναι η επιδείνωση της λειτουργικότητας και η εμφάνιση συμπτωμάτων ΔΧ των κάτω άκρων στους ασθενείς με ασυμπτωματική ΠΑΝ (McDermott, Kerwin et al. 2001). Σε μία διαχρονική μελέτη του Hooi και των συνεργατών του που εξέταζαν την επίπτωση της συμπτωματικής και ασυμπτωματικής ΠΑΝ καθώς και τους παράγοντες κινδύνου της νόσου, υπολογίστηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ήταν 9,9 ανά 1000 **ανθρωπο-έτη** και ότι η αυξανόμενη ηλικία, το κάπνισμα, η ΑΥ και ο ΣΔ είναι οι σημαντικότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες (Hooi, Kester et al. 2001). Στην άλλη μελέτη του Hooi και των συνεργατών του (The Limburg Study), συμμετείχαν 3650 άτομα ηλικίας 40-78 ετών με τον επιπολασμό της ασυμπτωματικής νόσου στο 8,6% (ΣΔΠ<0.95) και στους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου να συμπεριλαμβάνονται η ηλικία, η καπνιστική συνήθεια, η ΑΥ και ο ΣΔ(Hooi, Stoffers et al. 1998). Ο Stoffers και οι συνεργάτες του (Stoffers, Rinkens et al. 1996) παρουσίασαν μία μελέτη για τον επιπολασμό της ΠΑΝ σε έναν πληθυσμό 3171 ασθενών ηλικίας 45-74 με την βοήθεια ερωτηματολογίου και ΣΔΠ,0.95 παθολογικός, ο οποίος υπολογίστηκε στο 6,9%, παρόμοιος με αυτόν που βρήκαμε στην δική μας μελέτη. Στην μελέτη του Newman και των συνεργατών του, ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν 11,4% σε 5084 ασθενείς άνω των 65 ετών και αποδείχθηκε ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση της ΣΔΠ με τους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως επίσης και με την συμπτωματολογία των ασθενών (Newman, Siscovick et al. 1993). Επίσης στην ίδια μελέτη στο 68% όλων των ασθενών με ΠΑΝ οι ιατροί δεν είχαν επίγνωση της νόσου. Σε μελέτη του ίδιου ερευνητή και των συνεργατών του, σε σύνολο 187 ασθενών άνω των 60 ετών και ιστορικό υπέρτασης ο επιπολασμός της νόσου ήταν 26,7%(Newman, Sutton-Tyrrell et al. 1991). Στην μελέτη του Vogt και των συνεργατών του ο επιπολασμός της ΠΑΝ σε ένα σύνολο 1601 γυναικών ήταν 2,5% στις ηλικίες 65-69 και 15,5% στις ηλικίες άνω των 80 ετών με το κάπνισμα και την συστολική αρτηριακή υπέρταση τους πιο ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Το 20% των ασθενών με ΠΑΝ ήταν συμπτωματικοί (Vogt, Cauley et al. 1993). Στην μελέτη του Coni και των

συνεργατών του ο επιπολασμός της ΠΑΝ σε 264 ασθενείς άνω των 65 ετών ήταν 18% με παθολογικό ΣΔΠ<0.75 (Coni, Tennison et al. 1992) ενώ στην μελέτη του Sritara και των συνεργατών του στην οποία συμμετείχαν 2305 άτομα ηλικίας 52-73 ετών ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν 5,2% (Sritara, Sritara et al. 2007). Στην μελέτη Edinburgh Artery Study (Fowkes, Housley et al. 1991), ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής ΠΑΝ σε 1592 συμμετέχοντες ηλικίας 50-74 ετών ήταν 8% ενώ της ΔΧ στο 4.5%. Η ασυμπτωματική ΠΑΝ επίσης σχετιζόταν με την αυξανόμενη ηλικία, το χαμηλό κοινωνικό επίπεδο και οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ασυμπτωματική ΠΑΝ είχαν συχνότερη συμπτωματολογία ΣΝ. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε όμως από συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα 1775 ατόμων (ομάδα υπερτασικών ηλικιωμένων),ο επιπολασμός της ΠΑΝ ήταν 25% και 23% στους λευκούς άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα και 38% και 41% στους έγχρωμους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου αποδείχθηκαν η ηλικία, η έγχρωμη φυλή, το κάπνισμα, ο ΣΔ, το ιστορικό ΟΕΜ ή στηθάγχης, η συστολική αρτηριακή υπέρταση, τα μειωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) (Newman, Sutton-Tyrrell et al. 1993). Στην μελέτη του Hiatt και των συνεργατών του, στο σύνολο των 950 ασθενών εκ των οποίων οι 343 με ιστορικό ΣΔ, ο επιπολασμός της ΠΑΝ υπολογίστηκε στο 11,9% με παθολογικό ΣΔΠ<0,94 (Hiatt, Marshall et al. 1990). Η μελέτη του Schroll και των συνεργατών του έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΠΑΝ σε ένα σύνολο 666 ασθενών 66 ετών ήταν 5,8% για τους άνδρες και 1,3% για τις γυναίκες και ότι σχετιζόταν με άλλες κλινικές εκδηλώσεις αθηρωμάτωσης όπως στηθάγχη, δύσπνοια στην άσκηση και σημεία ισχαιμίας στο ΗΚΓ (Schroll and Munck 1981). Η μελέτη Framingham Heart Study αρχικά περιέγραψε τον υψηλό επιπολασμό της ΠΑΝ εκτιμώντας τον επιπολασμό της ΔΧ σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιελάμβανε 2336 άνδρες και 2873 γυναίκες ηλικίας 28-62 ετών και εξετάζοντας τους συμμετέχοντες ανά δύο έτη επί συνολικής περιόδου 14 ετών. Συγκεκριμένα έδειξε ότι ο ετήσιος επιπολασμός της ΠΑΝ αυξάνονταν με την ηλικία και σε συνάρτηση με τους καρδιοαγγειακούς

παράγοντες κινδύνου. Η ετήσια επίπτωση της νόσου για τις ηλικίες 30-44 ήταν 6 ανά 10000 και 3 ανά 10000 στον πληθυσμό των ανδρών και των γυναικών αντιστοίχως, ενώ η ετήσια επίπτωση αυξήθηκε στις 61/10000 και 54/10000 στους άνδρες και στις γυναίκες αντιστοίχως ηλικίας 65-74 (Kannel, Skinner et al. 1970). Ο Criqui και οι συνεργάτες του υπολόγισαν τον επιπολασμό της ΠΑΝ σε έναν πληθυσμό 613 ανδρών και γυναικών μέσου όρου ηλικίας 66 ετών, χρησιμοποιώντας τέσσερις μη επεμβατικές εξετάσεις(το ερωτηματολόγιο Rose, μέτρηση σφυγμού, μέτρηση ΣΔΠ και μέτρηση του κύματος σφυγμού). Η επιπολασμός της νόσου χρησιμοποιώντας τον ΣΔΠ και την ταχύτητα της μετάδοσης του σφυγμικού κύματος ήταν 2.5% στους ασθενείς κάτω των 60 ετών, 8,3% στις ηλικίες 60-69 και 18,8% στους ασθενείς άνω των 70 ετών(Criqui, Fronek et al. 1985). Μία μελέτη ανίχνευσης της ΠΑΝ σε τοπικό επίπεδο είναι η μελέτη στην Μινεσότα των Ηνωμένων Πολιτειών (Minnesota Regional Peripheral Arterial Screening Program) στην οποία συμμετείχαν 347 άτομα άνω των 60 ετών συμπεριλαμβανομένου και ασθενών με αναφερόμενους πόνους στα κάτω άκρα, ο επιπολασμός της ΠΑΝ υπολογίσθηκε στο 26,5% (ΣΔΠ ,0.85 θεωρούνταν παθολογικός) με τους ασθενείς αυτούς να έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής λόγω της νόσου. Επιπλέον, από την μελέτη προέκυψε ότι η επίγνωση της νόσου ήταν πολύ χαμηλή και η θεραπεία της ανεπαρκής (Hirsch, Halverson et al. 2001).

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

Τα στοιχεία της παρούσας έρευνας αφορούν σε ένα μέρος του αγροτικού πληθυσμού της Θεσσαλίας οπότε είναι πιθανόν ο επιπολασμός της ΠΑΝ να είναι μικρότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού. Οι συμμετέχοντες ήταν κυρίως άτομα δραστήρια με διαφορετικό τρόπο ζωής από τους κατοίκους των μεγάλων πόλεων. Το πειραματικό πρωτόκολλο της μελέτης μας δεν περιελάμβανε αιμοληψία για ακριβή προσδιορισμό των επιπέδων σακχάρου και λιπιδαιμικού προφίλ στον ορό του αίματος. Ενδιαφέρον

θα είχε η ανίχνευση της ΠΑΝ σε μεγαλύτερη κλίμακα, με την συγκρότηση και την οργάνωση ενός ικανού αριθμού ιατρών που θα συγκέντρωναν ένα μεγαλύτερο πιο ετερογενές πληθυσμιακό δείγμα σε όλες τις περιφέρειες της Ελλάδας προκειμένου τα αποτελέσματα να είναι πιο αντιπροσωπευτικά της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανίχνευση της ΠΑΝ επιφέρει σημαντικά οφέλη για στους ασθενείς μόνο αν εντοπίζεται έγκαιρα, πριν εκδηλωθεί η συμπτωματολογία εγκατεστημένης νόσου, και αν δίδεται η ευκαιρία να αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι παράγοντες κινδύνου. Ο ΣΔΠ είναι μία απλή, μη χρονοβόρα και μη δαπανηρή εξέταση που πρέπει να διενεργείται σε όλα τα Κ.Υ της Ελλάδας. Παρα ταύτα ο υψηλός επιπολασμός της νόσου τόσο στην δική μας μελέτη όσο και στις χώρες της Ευρώπης (Priollet, Mourad et al. 2004; Diehm, Lange et al. 2006; Cacoub, Cambou et al. 2009; Kravos and Bubnic-Sotosek 2009; Ramos, Quesada et al. 2009; Santo Signorelli, Anzaldi et al. 2010) έχει άμεση συσχέτιση με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα. Είναι θεμιτή η συνεργασία όλων των ιατρικών ειδικοτήτων και ειδικότερα των γενικών ιατρών της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας να έχουν τις απαραίτητες γνώσεις, υποδομές και οικονομικά κονδύλια για την ανίχνευση, την ενημέρωση και τελικώς την θεραπεία την ΠΑΝ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1996). "A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee." Lancet **348**(9038): 1329-1339.
- (1998). "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." Lancet **352**(9131): 837-853.
- (2000). "Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)." Eur J Vasc Endovasc Surg **19 Suppl A**: Si-xxviii, S1-250.
- (2001). "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)." JAMA **285**(19): 2486-2497.
- (2002). "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients." BMJ **324**(7329): 71-86.
- (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet **360**(9326): 7-22.

- (2003). "Peripheral arterial disease in people with diabetes." Diabetes Care **26**(12): 3333-3341.
- (2006). "Screening for peripheral arterial disease: recommendation statement." Am Fam Physician **73**(3): 497-500.
- Albert, M. A. and P. M. Ridker (1999). "The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk." Curr Cardiol Rep **1**(2): 99-104.
- Anand, S., S. Yusuf, et al. (2007). "Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease." N Engl J Med **357**(3): 217-227.
- Aronow, W. S. and C. Ahn (1994). "Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age." Am J Cardiol **74**(1): 64-65.
- Bartholomew, J. R. and J. W. Olin (2006). "Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development." Cleve Clin J Med **73 Suppl 4**: S8-14.
- Bennett, P. C., S. Silverman, et al. (2009). "Ethnicity and peripheral artery disease." Qim **102**(1): 3-16.
- Berger, J. S., M. J. Krantz, et al. (2009). "Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials." JAMA **301**(18): 1909-1919.
- Bhatt, D. L., K. A. Fox, et al. (2006). "Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events." N Engl J Med **354**(16): 1706-1717.

- Bhatt, D. L., P. G. Steg, et al. (2006). "International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis." JAMA **295**(2): 180-189.
- Bots, M. L., A. Hofman, et al. (1994). "Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study." Arterioscler Thromb **14**(12): 1885-1891.
- Burek, K. A., K. Sutton-Tyrrell, et al. (1999). "Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)." J Am Coll Cardiol **34**(3): 716-721.
- Burke, G. L., G. W. Evans, et al. (1995). "Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Stroke **26**(3): 386-391.
- Cacoub, P., J. P. Cambou, et al. (2009). "Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study." Int J Clin Pract **63**(1): 63-70.
- Camargo, C. A., Jr., M. J. Stampfer, et al. (1997). "Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians." Circulation **95**(3): 577-580.
- Campbell, N. C., C. McNiff, et al. (2007). "Targeted screening for peripheral arterial disease in general practice: a pilot study in a high risk group." Br J Gen Pract **57**(537): 311-315.
- Carter, S. A. (1972). "Response of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease." N Engl J Med **287**(12): 578-582.

- Cheng, S. W., L. L. Wu, et al. (1999). "Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis." Cardiovasc Surg **7**(3): 303-309.
- Cimminiello, C. (2002). "PAD. Epidemiology and pathophysiology." Thromb Res **106**(6): V295-301.
- Clement, D. L., M. L. De Buyzere, et al. (2004). "Hypertension in peripheral arterial disease." Curr Pharm Des **10**(29): 3615-3620.
- Collins, T. C., N. J. Petersen, et al. (2003). "The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population." Arch Intern Med **163**(12): 1469-1474.
- Coni, N., B. Tennison, et al. (1992). "Prevalence of lower extremity arterial disease among elderly people in the community." Br J Gen Pract **42**(357): 149-152.
- Criqui, M. H. (2001). "Peripheral arterial disease--epidemiological aspects." Vasc Med **6**(3 Suppl): 3-7.
- Criqui, M. H., S. S. Coughlin, et al. (1985). "Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study." Circulation **72**(4): 768-773.
- Criqui, M. H. and J. O. Denenberg (1998). "The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease." Vasc Med **3**(3): 241-245.
- Criqui, M. H., A. Fronck, et al. (1985). "The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population." Circulation **71**(3): 510-515.
- Criqui, M. H., A. Fronck, et al. (1985). "The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial

- disease: results from noninvasive testing in a defined population." Circulation **71**(3): 516-522.
- Criqui, M. H., R. D. Langer, et al. (1992). "Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease." N Engl J Med **326**(6): 381-386.
- Dagenais, G. R., S. Maurice, et al. (1991). "Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study." Clin Invest Med **14**(2): 93-100.
- Dawson, D. L., B. S. Cutler, et al. (2000). "A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication." Am J Med **109**(7): 523-530.
- Dawson, D. L., Q. Zheng, et al. (2002). "Failure of pentoxifylline or cilostazol to improve blood and plasma viscosity, fibrinogen, and erythrocyte deformability in claudication." Angiology **53**(5): 509-520.
- De Sanctis, M. T., M. R. Cesarone, et al. (2002). "Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial." Angiology **53 Suppl 1**: S13-17.
- de Vries, M., R. Ouwendijk, et al. (2005). "Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease." J Vasc Surg **41**(2): 261-268.
- Diehm, C., S. Lange, et al. (2006). "Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care." Eur Heart J **27**(14): 1743-1749.
- Diehm, C., A. Schuster, et al. (2004). "High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study." Atherosclerosis **172**(1): 95-105.

- Dormandy, J., M. Mahir, et al. (1989). "Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article." J Cardiovasc Surg (Torino) **30**(1): 50-57.
- Dormandy, J. A. and R. B. Rutherford (2000). "Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)." J Vasc Surg **31**(1 Pt 2): S1-S296.
- Doubeni, C. A., R. A. Yood, et al. (2006). "Identifying unrecognized peripheral arterial disease among asymptomatic patients in the primary care setting." Angiology **57**(2): 171-180.
- Eason, S. L., N. J. Petersen, et al. (2005). "Diabetes mellitus, smoking, and the risk for asymptomatic peripheral arterial disease: whom should we screen?" J Am Board Fam Pract **18**(5): 355-361.
- Edmonds, M. E. (2000). "Medial arterial calcification and diabetes mellitus." Z Kardiol **89 Suppl 2**: 101-104.
- Faulkner, K. W., A. K. House, et al. (1983). "The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease." Med J Aust **1**(5): 217-219.
- Fowkes, F. G. (1988). "Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs." Eur J Vasc Surg **2**(5): 283-291.
- Fowkes, F. G., E. Housley, et al. (1991). "Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population." Int J Epidemiol **20**(2): 384-392.
- Fowkes, F. G., E. Housley, et al. (1992). "Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study." Am J Epidemiol **135**(4): 331-340.

- Fowkes, F. G., J. F. Price, et al. (2010). "Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial." JAMA **303**(9): 841-848.
- Fox, K. M. (2003). "Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)." Lancet **362**(9386): 782-788.
- Franzini, E., H. Sellak, et al. (1995). "Effects of pentoxifylline on the adherence of polymorphonuclear neutrophils to oxidant-stimulated human endothelial cells: involvement of cyclic AMP." J Cardiovasc Pharmacol **25 Suppl 2**: S92-95.
- Fung, E. T., A. M. Wilson, et al. (2008). "A biomarker panel for peripheral arterial disease." Vasc Med **13**(3): 217-224.
- Gardner, A. W. and E. T. Poehlman (1995). "Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis." JAMA **274**(12): 975-980.
- Golomb, B. A., T. T. Dang, et al. (2006). "Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications." Circulation **114**(7): 688-699.
- Gray, B. H., M. S. Conte, et al. (2008). "Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower-extremity revascularization: state of the art." Circulation **118**(25): 2864-2872.
- Hallett, J. W., Jr., L. H. Greenwood, et al. (1985). "Lower extremity arterial disease in young adults. A systematic approach to early diagnosis." Ann Surg **202**(5): 647-652.

- Hayoz, D., H. Bounameaux, et al. (2005). "Swiss Atherothrombosis Survey: a field report on the occurrence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease." J Intern Med **258**(3): 238-243.
- Hiatt, W. R. (2001). "Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication." N Engl J Med **344**(21): 1608-1621.
- Hiatt, W. R., J. A. Marshall, et al. (1990). "Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study." J Clin Epidemiol **43**(6): 597-606.
- Hirsch, A. T., M. H. Criqui, et al. (2001). "Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care." JAMA **286**(11): 1317-1324.
- Hirsch, A. T., S. L. Halverson, et al. (2001). "The Minnesota Regional Peripheral Arterial Disease Screening Program: toward a definition of community standards of care." Vasc Med **6**(2): 87-96.
- Hirsch, A. T., Z. J. Haskal, et al. (2006). "ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for

- Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation." Circulation **113**(11): e463-654.
- Hirsch, A. T. and W. R. Hiatt (2001). "PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival--the USA PARTNERS program." Vasc Med **6**(3 Suppl): 9-12.
- Hobbs, S. D. and A. W. Bradbury (2003). "Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach." Eur J Vasc Endovasc Surg **26**(4): 341-347.
- Hobbs, S. D., A. B. Wilmink, et al. (2005). "Assessment of smoking status in patients with peripheral arterial disease." J Vasc Surg **41**(3): 451-456.
- Hood, S. C., D. Moher, et al. (1996). "Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials." CMAJ **155**(8): 1053-1059.
- Hooi, J. D., A. D. Kester, et al. (2001). "Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study." Am J Epidemiol **153**(7): 666-672.
- Hooi, J. D., H. E. Stoffers, et al. (1998). "Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease." Scand J Prim Health Care **16**(3): 177-182.
- Hughson, W. G., J. I. Mann, et al. (1978). "Intermittent claudication: factors determining outcome." Br Med J **1**(6124): 1377-1379.
- Jonason, T. and R. Bergstrom (1987). "Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular

- complications, myocardial infarction and mortality." Acta Med Scand **221**(3): 253-260.
- Jonason, T. and I. Ringqvist (1985). "Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patients with intermittent claudication." Acta Med Scand **218**(1): 27-33.
- Kannel, W. B. and D. L. McGee (1985). "Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study." J Am Geriatr Soc **33**(1): 13-18.
- Kannel, W. B. and D. Shurtleff (1973). "The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication." Geriatrics **28**(2): 61-68.
- Kannel, W. B., J. J. Skinner, Jr., et al. (1970). "Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study." Circulation **41**(5): 875-883.
- Khawaja, F. J., K. R. Bailey, et al. (2007). "Association of novel risk factors with the ankle brachial index in African American and non-Hispanic white populations." Mayo Clin Proc **82**(6): 709-716.
- Kravos, A. and K. Bubnic-Sotosek (2009). "Ankle-brachial index screening for peripheral artery disease in asymptomatic patients between 50 and 70 years of age." J Int Med Res **37**(5): 1611-1619.
- Kreidy, R. and E. Hajjar (1997). "Digital pulse volume recording: an essential test for the assessment of arteritis in diabetic patients." J Med Liban **45**(2): 73-77.
- Kroger, K., A. Stang, et al. (2006). "Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study." Eur J Epidemiol **21**(4): 279-285.

- Leibson, C. L., J. E. Ransom, et al. (2004). "Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality." Diabetes Care **27**(12): 2843-2849.
- Leng, G. C. and F. G. Fowkes (1992). "The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys." J Clin Epidemiol **45**(10): 1101-1109.
- Leng, G. C., A. J. Lee, et al. (1996). "Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population." Int J Epidemiol **25**(6): 1172-1181.
- Leng, G. C., O. Papacosta, et al. (2000). "Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors." Atherosclerosis **152**(1): 167-174.
- Levy, P. J. (2002). "Epidemiology and pathophysiology of peripheral arterial disease." Clin Cornerstone **4**(5): 1-15.
- Levy, P. J., C. A. Hornung, et al. (1994). "Lower extremity ischemia in adults younger than forty years of age: a community-wide survey of premature atherosclerotic arterial disease." J Vasc Surg **19**(5): 873-881.
- Lonn, E., S. Yusuf, et al. (2001). "Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE)." Circulation **103**(7): 919-925.

- MacGregor, A. S., J. F. Price, et al. (1999). "Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study." Diabetes Care **22**(3): 453-458.
- McCready, R. A., A. E. Vincent, et al. (1984). "Atherosclerosis in the young: a virulent disease." Surgery **96**(5): 863-869.
- McDermott, M. M. (2006). "The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance." Cleve Clin J Med **73** **Suppl 4**: S2-7.
- McDermott, M. M., J. Giri, et al. (2006). "Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease." Journal of the American College of Cardiology **47**(5): 998-1004.
- McDermott, M. M., D. Green, et al. (2003). "Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index." Am J Cardiol **92**(2): 194-199.
- McDermott, M. M., P. Greenland, et al. (2003). "D-dimer, inflammatory markers, and lower extremity functioning in patients with and without peripheral arterial disease." Circulation **107**(25): 3191-3198.
- McDermott, M. M., J. M. Guralnik, et al. (2003). "Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease." Circulation **107**(5): 757-761.
- McDermott, M. M., D. R. Kerwin, et al. (2001). "Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice*." J Gen Intern Med **16**(6): 384-390.

- McDermott, M. M., K. Liu, et al. (2005). "Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis." Am J Epidemiol **162**(1): 33-41.
- McKenna, M., S. Wolfson, et al. (1991). "The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality." Atherosclerosis **87**(2-3): 119-128.
- Meadows, T. A., D. L. Bhatt, et al. (2009). "Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in US outpatients with peripheral arterial disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry." Am Heart J **158**(6): 1038-1045.
- Meijer, W. T., D. E. Grobbee, et al. (2000). "Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study." Arch Intern Med **160**(19): 2934-2938.
- Meijer, W. T., A. W. Hoes, et al. (1998). "Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study." Arterioscler Thromb Vasc Biol **18**(2): 185-192.
- Mohler, E. R., 3rd, W. R. Hiatt, et al. (2003). "Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease." Circulation **108**(12): 1481-1486.
- Mondillo, S., P. Ballo, et al. (2003). "Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease." Am J Med **114**(5): 359-364.

- Murabito, J. M., J. C. Evans, et al. (2002). "Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study." Am Heart J **143**(6): 961-965.
- Newman, A. B., L. Shemanski, et al. (1999). "Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group." Arterioscler Thromb Vasc Biol **19**(3): 538-545.
- Newman, A. B., D. S. Siscovick, et al. (1993). "Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group." Circulation **88**(3): 837-845.
- Newman, A. B., K. Sutton-Tyrrell, et al. (1993). "Lower-extremity arterial disease in older hypertensive adults." Arterioscler Thromb **13**(4): 555-562.
- Newman, A. B., K. Sutton-Tyrrell, et al. (1991). "Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension." J Clin Epidemiol **44**(1): 15-20.
- Newman, A. B., K. Sutton-Tyrrell, et al. (1993). "Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index." JAMA **270**(4): 487-489.
- Newman, A. B., K. S. Tyrrell, et al. (1997). "Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index." J Am Geriatr Soc **45**(12): 1472-1478.

- Norgren, L., W. R. Hiatt, et al. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." Eur J Vasc Endovasc Surg **33 Suppl 1**: S1-75.
- Olin, J. W. (2005). "Hypertension and peripheral arterial disease." Vasc Med **10(3)**: 241-246.
- Olin, J. W., J. A. Kaufman, et al. (2004). "Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group IV: imaging." Circulation **109(21)**: 2626-2633.
- Ostergren, J., P. Sleight, et al. (2004). "Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease." Eur Heart J **25(1)**: 17-24.
- Pickett, C. A., J. L. Jackson, et al. (2008). "Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis." Lancet **371(9624)**: 1587-1594.
- Porter, J. M., B. S. Cutler, et al. (1982). "Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients." Am Heart J **104(1)**: 66-72.
- Priollet, P., J. J. Mourad, et al. (2004). "[Peripheral arterial disease: what management practices for general practitioners?]." J Mal Vasc **29(5)**: 249-256.
- Quick, C. R. and L. T. Cotton (1982). "The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication." Br J Surg **69 Suppl**: S24-26.
- Ramos, R., M. Quesada, et al. (2009). "Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-

- brachial index to stratify cardiovascular risk." Eur J Vasc Endovasc Surg **38**(3): 305-311.
- Rao, K. M., D. L. Simel, et al. (1990). "Effects of pentoxifylline administration on blood viscosity and leukocyte cytoskeletal function in patients with intermittent claudication." J Lab Clin Med **115**(6): 738-744.
- Regensteiner, J. G., A. Gardner, et al. (1997). "Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial disease: status in 1997." Vasc Med **2**(2): 147-155.
- Regensteiner, J. G., J. F. Steiner, et al. (1996). "Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease." J Vasc Surg **23**(1): 104-115.
- Resnick, H. E., R. S. Lindsay, et al. (2004). "Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study." Circulation **109**(6): 733-739.
- Reunanen, A., H. Takkunen, et al. (1982). "Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality." Acta Med Scand **211**(4): 249-256.
- Ridker, P. M., M. J. Stampfer, et al. (2001). "Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease." JAMA **285**(19): 2481-2485.
- Rosero, E. B., K. Kane, et al. (2010). "A systematic review of the limitations and approaches to improve detection and management of peripheral arterial disease in Hispanics." J Vasc Surg **51**(4 Suppl): 27S-35S.

- Santo Signorelli, S., M. Anzaldi, et al. (2010). "Study on unrecognized peripheral arterial disease (PAD) by ankle/brachial index and arterial comorbidity in Catania, Sicily, Italy." Angiology **61**(6): 524-529.
- Schroll, M. and O. Munck (1981). "Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women." J Chronic Dis **34**(6): 261-269.
- Selvin, E. and T. P. Erlinger (2004). "Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000." Circulation **110**(6): 738-743.
- Selvin, E. and A. T. Hirsch (2008). "Contemporary risk factor control and walking dysfunction in individuals with peripheral arterial disease: NHANES 1999-2004." Atherosclerosis **201**(2): 425-433.
- Selvin, E., S. Marinopoulos, et al. (2004). "Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus." Ann Intern Med **141**(6): 421-431.
- Smith, S. C., Jr., R. V. Milani, et al. (2004). "Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors." Circulation **109**(21): 2613-2616.
- Sobel, M. and R. Verhaeghe (2008). "Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." Chest **133**(6 Suppl): 815S-843S.

- Sritara, P., C. Sritara, et al. (2007). "Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease in a selected Thai population." Angiology **58**(5): 572-578.
- Stewart, K. J., W. R. Hiatt, et al. (2002). "Exercise training for claudication." N Engl J Med **347**(24): 1941-1951.
- Stoffers, H. E., P. E. Rinkens, et al. (1996). "The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease." Int J Epidemiol **25**(2): 282-290.
- Strano, A., G. Davi, et al. (1984). "Double-blind, crossover study of the clinical efficacy and the hemorheological effects of pentoxifylline in patients with occlusive arterial disease of the lower limbs." Angiology **35**(7): 459-466.
- Stumpe, K. O. (1992). "Antihypertensive therapy: new strategies beyond blood pressure control." J Cardiovasc Pharmacol **20 Suppl 6**: S1-4.
- Sun, Z. (2006). "Diagnostic accuracy of multislice CT angiography in peripheral arterial disease." J Vasc Interv Radiol **17**(12): 1915-1921.
- Taylor-Piliae, R. E., J. M. Fair, et al. (2011). "Ankle brachial index screening in asymptomatic older adults." Am Heart J **161**(5): 979-985.
- Thompson, P. D., R. Zimet, et al. (2002). "Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication." Am J Cardiol **90**(12): 1314-1319.
- Valentine, R. J., M. E. Hansen, et al. (1995). "The influence of sex and aortic size on late patency after aortofemoral revascularization in young adults." J Vasc Surg **21**(2): 296-305; discussion 305-296.

- Vogt, M. T., J. A. Cauley, et al. (1993). "Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women." Am J Epidemiol **137**(5): 559-568.
- Vogt, M. T., J. A. Cauley, et al. (1993). "Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women." JAMA **270**(4): 465-469.
- Vogt, M. T., S. K. Wolfson, et al. (1992). "Lower extremity arterial disease and the aging process: a review." J Clin Epidemiol **45**(5): 529-542.
- Walters, D. P., W. Gatling, et al. (1992). "The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community." Diabet Med **9**(8): 710-715.
- Wattanakit, K., A. R. Folsom, et al. (2005). "Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Atherosclerosis **180**(2): 389-397.
- Weitz, J. I., J. Byrne, et al. (1996). "Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review." Circulation **94**(11): 3026-3049.
- White, C. (2007). "Clinical practice. Intermittent claudication." N Engl J Med **356**(12): 1241-1250.
- Wilson, A. M., E. Kimura, et al. (2007). "Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies." Circulation **116**(12): 1396-1403.
- Wyman, R. A., J. G. Keevil, et al. (2006). "Is the ankle-brachial index a useful screening test for subclinical atherosclerosis in asymptomatic, middle-aged adults?" WMJ **105**(6): 50-54.

- Young, B., W. S. Moore, et al. (1996). "An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. ACAS Investigators. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study." Stroke **27**(12): 2216-2224.
- Yusuf, S., P. Sleight, et al. (2000). "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." N Engl J Med **342**(3): 145-153.
- Yusuf, S., F. Zhao, et al. (2001). "Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation." N Engl J Med **345**(7): 494-502.
- Zheng, Z. J., A. R. Sharrett, et al. (1997). "Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Atherosclerosis **131**(1): 115-125.