



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ  
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
σε συνεργασία με το  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΩΣ ΕΞΕΤΑΣΗ  
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ  
ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑΣ"**

Υπό του

**Κωνσταντίνου Ελπιδοφόρου Μπατζαλέξη**

Ειδικευόμενου Αγγειοχειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2019

## **Επιβλέπων:**

Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,*
2. Γιαννακόπουλος Τριαντάφυλλος, *Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Ν.Ν.Α.*
3. Καραθάνος Χρήστος, *Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Αγγειοχειρουργικής Π.Γ.Ν. Λάρισας*

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

“The importance of ultrasound examination as a screening tool for the prevention of peripheral atherosclerotic disease”

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Στη γυναίκα μου και την κόρη μου για την αγάπη και την υπομονή παρά τις ατέλειωτες ώρες που λείπω...*

*Στους γονείς μου για τα εφόδια της ζωής που απλόχερα μου πρόσφεραν...*

*Στον καθηγητή μου κ. Α.Δ. Γιαννούκα για τα εφόδια και την καθοδήγηση στην αγγειοχειρουργική και εν γένει ιατρική μου εκπαίδευση...*

*Κωνσταντίνος Ελπιδοφόρος Μπατζαλέξης*

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Ο ρόλος του προσυμπτωματικού ελέγχου στην περιφερική αρτηριοπάθεια σε αντίθεση με άλλες νοσογόνες καταστάσεις όπως η ανευρυσματική νόσος, είναι αμφιλεγόμενη. Παρά το γεγονός ότι η περιφερική αθηρωσκληρωτική νόσος (ΠΑΝ) αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας και παράγοντα συσχέτισης με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρά την ύπαρξη διαγνωστικού μέσου ανεκτό από τον πληθυσμό στόχο (τον υπέρηχο), για την ταυτοποίηση ασθενών σε πρώιμο στάδιο της νόσου και μέσω της κατάλληλης θεραπείας να αλλάξει τη φυσική της πορεία, δεν υπάρχουν στοχευμένες προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν τα παραπάνω.

**Σκοπός:** Η βιβλιογραφική ανασκόπηση στοιχείων που αναλύουν τη σημασία της υπερηχοτομογραφικής διερεύνησης ως εξέτασης πρόληψης της χρόνιας αποφρακτικής αρτηριοπάθειας των κάτω μελών.

**Μεθοδολογία:** Διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, MEDLINE, και του Cochrane Database of Systematic Reviews προς αναζήτηση άρθρων αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα, από το 1996 έως το 2018. Η ανασκόπηση έγινε με βάση τις οδηγίες για την εκπόνηση συστηματικών βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων PRISMA.

**Αποτελέσματα:** Επιλέχθηκαν 10 μελέτες προς ανασκόπηση. Οι 5 μελέτες αφορούν στη σημαντικότητα του σφυρο-βραχιόνιου δείκτη πίεσης (ΣΒΔΠ) ως εξέταση διάγνωσης που συνδέεται με τη δυνατότητα βελτίωσης της πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μια μεγάλη μετανάλυση (48295 άτομα) έδειξε ότι ο ΣΒΔΠ έχει τη δυνατότητα βελτιωμένης επαναταξινόμησης του 10 ετούς κινδύνου για στεφανιαία νόσο χωρίς ωστόσο να υπολογίσει κάποιο δείκτη ποσοτικοποίησης (NRI: Net Reclassification Improvement) της δυνατότητας αυτής. Οι άλλες 4 ετερογενείς μελέτες ανέδειξαν και αυτές τη δυνατότητα του ΣΒΔΠ για βελτιωμένη επαναταξινόμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αν και σε 2 από τις 4, το NRI ήταν στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας, όταν ο ΣΒΔΠ προστέθηκε στο Framingham Risk Score για βελτίωση της πρόβλεψης στεφανιαίων και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Από τις 3 μελέτες που αφορούν τη διαγνωστική ακρίβεια του ΣΒΔΠ στη διάγνωση ασυμπτωματικού πληθυσμού με ΠΑΝ, μία μελέτη σημείωσε χαμηλή ευαισθησία (15-20%) και υψηλή ειδικότητα (99%) καθώς και συσχέτισμό των αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων (>50%) με χαμηλό ΣΒΔΠ (<0.9) στην επιπολής μηριαία, την πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία ( $p$  values < .05). Οι άλλες δύο μελέτες συνέκριναν το ΣΒΔΠ με το υπερηχογράφημα Duplex. Η πρώτη κατέγραψε αυξημένη ευαισθησία του ΣΒΔΠ στις κεντρικότερες στενώσεις και μειωμένη στις περιφερικές, όπου φαίνεται πως υπερέρχει το υπερηχογράφημα Duplex, ενώ η δεύτερη ανέδειξε σημαντικότερη συσχέτιση του υπερήχου με τους παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση με το ΣΒΔΠ. Τέλος, όσον αφορά την αγωγή πρόληψης, δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες (4626 άτομα) δεν φαίνεται να εντόπισαν κάποιο όφελος της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλό ΣΒΔΠ σε σχέση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου.

**Συμπέρασμα:** Από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα του ΣΒΔΠ ως ανεξάρτητου παράγοντα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ. Το υπερηχογράφημα Duplex αποτελεί διαγνωστική μέθοδο υψηλότερης ευαισθησίας από τον ΣΒΔΠ. Ωστόσο, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους, θεωρείται μέθοδος περιορισμένης χρήσης στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου, εξαιρουμένων ειδικών πληθυσμών ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και οι νεφροπαθείς. Τέλος, υπάρχει ανάγκη πιο στοχευμένων προοπτικών μελετών με σκοπό την ανάδειξη αποτελεσματικότερης αγωγής πρόληψης που θα βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

**Λέξεις “κλειδιά”:** Περιφερική αρτηριακή νόσος, περιφερική αθηροσκληρωτική νόσος (ΠΑΝ), σφυρο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης (ΣΒΔΠ), υπερηχογράφημα Duplex, καρδιαγγειακός προσυμπτωματικός έλεγχος

## Abstract

**Introduction:** The role of screening in peripheral arterial disease (PAD), in contrast to other pathological conditions such as aneurysm disease, is controversial. Although PAD represents a global health problem and a known factor associated with increased cardiovascular risk and despite the existence of a diagnostic tool well tolerated by the target population (ultrasound examination) to identify patients at an early stage of the disease and through appropriate treatment to change its natural course, there are only few prospective targeted trials to offer evidence-based knowledge.

**Aim:** Purpose of this Msc thesis is to review the existing literature and analyze the importance of ultrasound as a diagnostic method for the lower extremities' atherosclerotic disease screening.

**Methodology:** A systematic review of the existing literature was conducted using the PubMed, MEDLINE, and Cochrane Database of Systematic Reviews performing an online research for articles exclusively in English, from 1996 to 2018. The review was conducted according to the PRISMA guidelines.

**Results:** 10 studies were identified according to the inclusion criteria. Five studies related to the importance of Ankle-Brachial Pressure Index (ABPI) as a diagnostic tool associated with cardiovascular risk prediction improvement. One large meta-analysis (n=48295) showed that the ABI could reclassify 10-year risk for coronary artery CAD, but it did not report measures of appropriate reclassification (the NRI: Net Reclassification Improvement). The other four heterogeneous studies also highlighted the potential of ABPI for improved cardiovascular risk reclassification, although in 2 of the 4 studies, NRIs were marginally statistical important when ABPI was added to the Framingham Risk Score to improve the prediction of coronary and cardiovascular events. Of the 3 studies on the diagnostic accuracy of ABPI, one study reported low sensitivity (15-20%) and high specificity (99%) as well as a correlation between arterial stenoses (> 50%) with low ABPI (<0.9) in the superficial femoral, anterior and posterior tibial artery (p values < .05). The other two studies compared ABPI with Duplex ultrasound. The first, showed an increased sensitivity of ABPI to proximal stenoses and a decreased one, in the peripheral, where Duplex ultrasound appears to be superior, while the second study showed a superior statistical association of Duplex ultrasound with CV risk factors compared to ABPI. Regarding 2 treatment trials meeting inclusion criteria, 1 large trial (n=3350) showed that low-dose aspirin did not prevent CVD events in persons with a screen-detected low ABPI but may have increased the risk for major bleeding events. Similar results were also reported from the second trial (n=1276), but without proven major bleeding risk.

**Conclusion:** There is sufficient scientific evidence that ultrasound screening of asymptomatic patients with PAD, represents an independent predictor of cardiovascular risk when added to traditional risk factors. However, there is lack of targeted randomized prospective studies to confirm the existing evidence and to identify the most effective preventive treatment that will improve the prognosis of these patients.

Key words: Peripheral Arterial Disease (PAD), Lower Extremities Atherosclerotic Disease (LEAD), Ankle-Brachial Pressure Index (ABPI), Duplex Ultrasound, cardiovascular screening

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>9</b>
1.1	Ορισμός και φυσική πορεία της περιφερικής αρτηριακής νόσου .....	9
1.2	Επιδημιολογία.....	9
1.3	Παράγοντες κινδύνου.....	10
1.4	Κλινική εικόνα .....	11
1.5	Ταξινόμηση.....	11
1.6	Κλινική διάγνωση.....	12
<b>Κεφάλαιο 2</b>	<b>Η χρήση του υπερήχου στη διάγνωση της ΠΑΝ.....</b>	<b>13</b>
2.1.1	Σφυρο-Βραχιόνιος Δείκτη Πίεσης (ΣΒΔΠ).....	13
2.1.2	Δακτυλο-Βραχιόνιος Δείκτης Πίεσης (ΔΒΔΠ).....	14
2.2	Υπέρηχογράφημα Doppler .....	14
2.2.1	B-Mode Doppler.....	14
2.2.2	Doppler Συνεχούς κύματος (Continuous Wave).....	14
2.2.3	Doppler Παλμικού κύματος (Pulsed Wave).....	15
2.2.4	Υπερηχογράφημα Duplex (DU) .....	15
2.3	Αξονική Αγγειογραφία (CTA) και Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA).....	16
2.4	Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA).....	17
2.5	Θεραπεία.....	17
<b>Κεφάλαιο 3</b>	<b>Ο ρόλος του προσυμπτωματικού ελέγχου (Screening) στην ΠΑΝ.....</b>	<b>18</b>

3.1	Περιφερική αρτηριακή νόσος και καρδιαγγειακός κίνδυνος .....	19
3.2	Σημασία της έγκυρης διάγνωσης στην ασυμπτωματική ΠΑΝ.....	20
3.3	Οικονομική αποδοτικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου της ΠΑΝ.....	21
3.4	Μέθοδος διάγνωσης του προσυμπτωματικού ελέγχου της ΠΑΝ.....	22

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

	Κεφάλαιο 4 Σκοπός.....	23
	Κεφάλαιο 5 Μεθοδολογία.....	23
5.1	Επιλογή των μελετών.....	23
5.2	Σύνθεση και ανάλυση των δεδομένων.....	24
	Κεφάλαιο 6 Αποτελέσματα.....	24
6.1	Βελτίωση της πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.....	25
6.2	Διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφικής εξέτασης ως μέθοδος screening..	27
6.3.	Όφελος και επιπλοκές της προληπτικής αγωγής του screening.....	29
	Κεφάλαιο 7 Συζήτηση.....	30
	Κεφάλαιο 8 Συμπεράσματα.....	33
9	Βιβλιογραφία.....	34



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1

#### Εισαγωγή

##### 1.1 Ορισμός και φυσική πορεία της περιφερικής αρτηριακής νόσου

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) των κάτω μελών αποτελεί τοπική εκδήλωση μιας συστηματικής νόσου, της αθηροσκλήρυνσης. Ο συγκεκριμένος όρος χρησιμοποιείται συχνά στην ιατρική βιβλιογραφία για να συμπεριλάβει μια σειρά από αγγειακές νοσολογικές οντότητες με διαφορετική αιτιοπαθογένεση και προσβαλλόμενες αγγειακές κοίτες, όπως η αθηροσκλήρυνση, η ινωμική δυσπλασία και η αγγειίτιδα. Στην παρούσα εργασία ωστόσο, ο όρος ΠΑΝ αναφέρεται αποκλειστικά στην περιφερική αθηροσκληρωτική αποφρακτική νόσο των κάτω μελών.

Η ΠΑΝ αποτελεί μία εκ των τριών βασικών εκδηλώσεων της αθηροσκλήρυνσης μαζί με την στεφανιαία και την καρωτιδική νόσο. Έχουν κοινή αιτιοπαθογένεση, συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση. Αυτό έχει επισημανθεί από μελέτες παρατήρησης που συνδέουν τον μειωμένο σφυροβραχιόνιο δείκτη πίεσης (ΣΒΔΠ, ένας διαγνωστικός δείκτης σοβαρότητας νόσου στην ΠΑΝ) με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας.<sup>1</sup> Αυτό προκύπτει εξάλλου και από το πολυεθνικό συνεχιζόμενο μητρώο υγείας REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry) με εγγεγραμμένους 67888 ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών από 44 χώρες, με εγκατεστημένη συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο ή ασυμπτωματικούς με τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου (n=12389). Στην ομάδα των συμπτωματικών που περιλάμβανε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ, n=40248), αγγειακή εγκεφαλική νόσο (n=18843) και ΠΑΝ (n=8273), το 16% είχε πολυαγγειακή νόσο<sup>2</sup> και μεγαλύτερα ποσοστά μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από 3 έτη.<sup>3</sup>

##### 1.2 Επιδημιολογία

Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα της ΠΑΝ αυξάνει όλο και περισσότερο ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Επιδημιολογικές μελέτες υπολόγισαν ότι περισσότερα από 200 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο παγκοσμίως ενώ ο επιπολασμός της, παρουσίασε αύξηση κατά 25% την τελευταία δεκαετία.<sup>4</sup> Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής 8 εκατομμύρια νοσούν με επιπολασμό που είναι ολοένα αυξανόμενος.<sup>5,6</sup> Συνεπώς, άτομα άνω των 55 ετών παρουσιάζουν ΠΑΝ σε ποσοστό 9-23%.<sup>7,8</sup>

Σε ευρωπαϊκές μελέτες, ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής νόσου στο γενικό πληθυσμό μετά τη μέση ηλικία, υπολογίζεται περίπου στο 7-15%.<sup>9,10</sup> Η μελέτη Scottish Heart βρήκε πως η συχνότητα της ΠΑΝ είναι 1,1% για τις ηλικίες 40-59 ετών<sup>11</sup> ενώ η μελέτη Edimburg Artery ανέδειξε συχνότητα 4,5% σε ένα ηλικιακό φάσμα 55-74 ετών.<sup>9</sup> Η μελέτη Global Burden of Disease υπολόγισε μεγαλύτερη από 30% αύξηση σε θανάτους και αναπηρία οφειλόμενη στην ΠΑΝ μεταξύ των ετών 2005 και 2015, γεγονός που επηρεάζεται κατά κύριο λόγο από την πληθυσμιακή γήρανση.<sup>12,13</sup> Η επίπτωση τέλος της κρίσιμης ισχαιμίας μέλους ανέρχεται

περίπου σε 400 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος δηλαδή για κάθε 100 ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα το χρόνο ένας θα αναπτύξει κρίσιμη ισχαιμία μέλους.<sup>14</sup>

Στην Ελλάδα οι επιδημιολογικές μελέτες που καταγράφουν τη συχνότητα και τα χαρακτηριστικά της νόσου, είναι περιορισμένες. Η PANDORA (NCT00689377)<sup>15</sup>, μια διατομεακή μελέτη παρατήρησης που έλαβε χώρα σε 6 Ευρωπαϊκά κράτη, ανάμεσα στα οποία και η Ελλάδα, είχε σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού της ασυμπτωματικής ΠΑΝ, μέσω της μέτρησης του ΣΒΔΠ σε άτομα μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου. Με τη συμμετοχή 789 ατόμων (άνδρες >45 και γυναίκες >55 ετών, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη, με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου) που εκλήθησαν κι εξετάστηκαν από τους 120 συνεργαζόμενους ιατρούς της μελέτης, εκτιμήθηκε ότι ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής ΠΑΝ, που ορίστηκε ως ΣΒΔΠ<0.9, ήταν εξαιρετικά υψηλός (28%). Πιο κοντά στα ευρήματα των υπολοίπων ευρωπαϊκών επιδημιολογικών μελετών βρίσκονται τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης παρατήρησης που διεξήχθη στην κεντρική Ελλάδα από την Αγγειοχειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας.<sup>16</sup> Σκοπός της ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού της ΠΑΝ στη Θεσσαλία και των συνδεδόμενων παραγόντων κινδύνου, καθώς και το επίπεδο επίγνωσης και θεραπείας της νόσου από τους πάσχοντες, στην περιοχή αυτή. Ο συνολικός επιπολασμός της ΠΑΝ, ανάμεσα σε 436 συμμετέχοντες (ηλικίας 50-79 ετών) βρέθηκε στο 13%, ενώ η ασυμπτωματική νόσος υπολογίστηκε στο 11,7%. Το γεγονός ότι μόνο το 8,77% των ασθενών με ΠΑΝ είχε επίγνωση της νόσου και ελάμβανε θεραπεία γι' αυτό, αποδεικνύει ότι πρόκειται για εξαιρετικά υποδιαγνωσμένη και υποθεραπευμένη νόσο σε επίπεδο πρωτογενούς περίθαλψης.

### 1.3 Παράγοντες κινδύνου

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναγνωρίσει συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την ΠΑΝ. Προοπτικές μελέτες ανέδειξαν την επίδραση τους στην επίπτωση, στην εξέλιξη και στη βαρύτητα της νόσου. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΠΑΝ είναι το φύλο, η ηλικία (άνδρες >55 ετών, γυναίκες > 65 ετών),<sup>9,17</sup> το κάπνισμα που αποτελεί αναμφίβολα τον πιο σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία. Το κάπνισμα επηρεάζει όχι μόνο την εξέλιξη της ΠΑΝ αλλά και την κλινική έκβαση των ασθενών με ΠΑΝ που παραμένουν καπνιστές. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κινδυνεύουν 1,5 έως 2,5 φορές περισσότερο να παρουσιάσουν ΠΑΝ ενώ διατρέχουν 10-16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ακρωτηριασμού σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Η αρτηριακή υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία σχετίζονται σαφώς με όλες τις μορφές καρδιαγγειακής νόσου λόγω του ρόλου που διαδραματίζουν στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Η αποτελεσματική τους θεραπεία είναι πιθανόν να μειώνει την εξέλιξη της ΠΑΝ όπως παρόμοια μειώνει τη θνητότητα μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή στεφανιαία νόσο.<sup>18,19</sup>

## 1.4 Κλινική εικόνα

Η ΠΑΝ προσβάλλει ένα ή περισσότερα περιφερικά αγγεία, μεγαλύτερης (λαγονομηριαίος άξονας) ή μικρότερης διαμέτρου (ιγνυακή και κνημιαίες αρτηρίες). Εκτείνεται σε ένα κλινικό φάσμα που περιλαμβάνει:

**Ασυμπτωματική νόσο:** Εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο, συχνά αδιάγνωστη. Σε διάφορες μελέτες, 7-15% των ασυμπτωματικών ασθενών αναπτύσσουν συμπτώματα σε 5-7 χρόνια.<sup>20,21</sup> Οι ασθενείς αυτοί έχουν περίπου τον ίδιο αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων και θανάτου όπως και οι ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα.<sup>9</sup>

**Διαλείπουσα χωλότητα:** εκδηλώνεται με άλγος και περιορισμό της απόστασης βάρδισης. Παρόλο που η ΠΑΝ είναι παθολογικά προοδευτική και ένας στους τέσσερις ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα έχει συμπτώματα που χειροτερεύουν με το χρόνο, μόνο 5% επιδεινώνεται τόσο ώστε να χρήζει επέμβασης επανααιμάτωσης και μόνο 1-2% θα χρειαστεί μείζονα ακρωτηριασμό.<sup>11</sup> Κατ' επέκταση παρόλο που οι ασθενείς με ανεπίπλεκτη διαλείπουσα χωλότητα έχουν συνήθως καλή έκβαση όσον αφορά τα κάτω μέλη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ο κίνδυνος ενός μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος εντός του πρώτου έτους διάγνωσης της ΠΑΝ, ανέρχεται σε 2-4%, ενώ η μετ' έπειτα ετήσια επίπτωση σε 1-3%.<sup>6</sup>

**Κρίσιμη ισχαιμία των κάτω μελών:** που εκδηλώνεται με ιστικό έλλειμα ή/και άλγος ηρεμίας. Η συνολική μακροπρόθεσμη πρόγνωση για αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ πτωχή, εμφανίζοντας σε μια αγγλική εθνική έρευνα, ποσοστό ακρωτηριασμού 25% και θνησιμότητα 13,5%.<sup>14</sup>

## 1.5 Ταξινόμηση

Η ΠΑΝ ταξινομείται σε 4 κλινικά στάδια κατά Fontaine και σε έξι κατά Rutherford, με βάση τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης (πίνακας 1), με τη δεύτερη να αποτελεί την πιο επίκαιρη και πλέον, με τη συχνότερη κλινική εφαρμογή.<sup>22</sup>

**Στάδιο 0:** Ασυμπτωματικοί ασθενείς χωρίς αιμοδυναμικά σημαντική διαταραχή.

**Στάδιο I:** Ασθενείς με ήπια διαλείπουσα χωλότητα μετά από ιδιαίτερα έντονη φυσική δραστηριότητα. Πρόκειται για ασθενείς με απόλυτη τιμή πίεσης στα σφυρά μετά από κόπωση >50mmHg ή μειωμένη κατά τουλάχιστον 20mmHg σε σχέση με την τιμή ανάπαυσης.

**Στάδιο II:** Μέτρια διαλείπουσα χωλότητα. Απόλυτη τιμή πίεσης σφυρών μεταξύ σταδίων I και III.

**Στάδιο III:** Έντονη διαλείπουσα χωλότητα («περιοριστική») με απόλυτη τιμή πίεσης στα σφυρά <50mmHg. Πρόκειται για ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα μετά από ήπια δραστηριότητα και είναι περιορισμένοι στην καθημερινότητα τους.

**Στάδιο IV:** Άλγος ηρεμίας. Απόλυτη τιμή πίεσης ηρεμίας στα σφυρά <40mmHg ή δακτύλου <30mmHg.

**Στάδιο V:** Ελάχιστο απώλεια ιστού ή παρουσία ισχαιμικού έλκους που δεν επούλωνεται. Απόλυτη τιμή πίεσης ηρεμίας στα σφυρά <60mmHg ή δακτύλου <40mmHg.

**Στάδιο VI:** Μείζονα απώλεια ιστού. Παρουσία γάγγραινας που περιλαμβάνει το μετατάρσιο. Άκρο με μη αναστρέψιμη απώλεια λειτουργικότητας. Απόλυτη τιμή πίεσης ηρεμίας στα σφυρά <60mmHg ή δακτύλου <40mmHg.

Κατά Fontaine	Κατά Rutherford
Στάδιο I: <u>Ασυμπτωτικό</u> στάδιο	Κατηγορία 0: Άνευ συμπτωμάτων
Στάδιο II: Διαλείπουσα χωλότητα (ΔΧ)	Κατηγορία 1: Ήπια ΔΧ
Στάδιο III: Άλγος ηρεμίας	Κατηγορία 2: Μέτρια ΔΧ
Στάδιο IV: Νέκρωση, γάγγραινα	Κατηγορία 3: Σοβαρή ΔΧ
	Κατηγορία 4: Άλγος ηρεμίας
	Κατηγορία 5: Μικρή απώλεια ιστών
	Κατηγορία 6: Μεγάλη απώλεια ιστών

**Πίνακας 1.** Κλινική ταξινόμηση της ΠΑΝ

## 1.6 Κλινική διάγνωση

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ΠΑΝ, συστήνουν την υποβολή των ασθενών που παρουσιάζουν συμπτωματολογία ή ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου, σε ένα σύνολο διαγνωστικών εξετάσεων.<sup>23,24</sup>

**Λήψη ιστορικού:** Η λεπτομερής λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση είναι βασικά βήματα στη διάγνωση και διαχείριση της ΠΑΝ. Το οικογενειακό ιστορικό για καρδιαγγειακά νοσήματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια καθώς και ΠΑΝ, όπως επίσης το κλινικό ιστορικό που περιλαμβάνει αξιολόγηση των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου και εκτίμηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τις διάφορες αγγειακές κοίτες πρέπει να εκτιμηθούν ενδελεχώς.<sup>25, 26, 27</sup> Επιπρόσθετα χρήζουν αξιολόγησης ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, διατροφικές συνήθειες και φυσική κατάσταση.<sup>28</sup>

Το προφίλ των ασθενών που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ΠΑΝ σκιαγραφείται ως εξής:<sup>23, 24</sup>

1. Ηλικία  $\geq 65$
2. Ηλικία 50-64 με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης (ΣΔ, ΑΥ, υπερλιπιδαιμία, ιστορικό καπνίσματος, οικογενειακό ιστορικό ΠΑΝ)
3. Ηλικία <50 με ΣΔ και 1 ακόμα παράγοντα κινδύνου αθηροσκλήρυνσης

4. Άτομα με γνωστή εκδήλωση αθηροσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσο, καρωτιδική νόσο, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, στένωση μεσεντέριων νεφρικών ή υποκλείδιων αρτηριών).

**Κλινική εξέταση:** Αν και η κλινική εξέταση από μόνη της είναι σχετικά χαμηλής ευαισθησίας, ωστόσο η συστηματική προσέγγιση της θεωρείται επιβεβλημένη. Η επισκόπηση των κάτω μελών και άκρων ποδών για ωχρότητα, ερυθρότητα, έλκη, γάγγραινα, η ψηλάφηση σφίξεων (μηριαίας, ιγνυακής, ραχιαίας ποδός και οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας) καθώς και η ακρόαση των μηριαίων αρτηριών για πιθανά φυσιόμετρα αποτελούν τα βασικότερα στάδια της φυσικής εξέτασης.

## Κεφάλαιο 2

### Η χρήση του υπερήχου στη διάγνωση της ΠΑΝ

#### 2.1.1 Σφυρο-Βραχιόνιος Δείκτη Πίεσης (ΣΒΔΠ)

Ο ΣΒΔΠ αποτελεί ένα μη επεμβατικό εργαλείο χρήσιμο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της ΠΑΝ. Η μέτρηση του ΣΒΔΠ γίνεται με τη χρήση μιας φορητής συσκευής υπερήχων Doppler, συχνότητας 5-10MHz.

Μετά από 5-10 λεπτά ανάπαυσης, μετράται η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) της πρόσθιας και οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας αμφοτέρων των κάτω μελών και της βραχιόνιας αρτηρίας αμφοτέρων των άνω μελών. Ο ΣΒΔΠ κάθε σκέλους προκύπτει από τη διαίρεση της υψηλότερης ΣΑΠ μεταξύ των σφυρών με την υψηλότερη ΣΑΠ των άνω μελών. Ως φυσιολογική, ορίζεται η τιμή ΣΒΔΠ μεταξύ 0.9 και 1.4.

Ο ΣΒΔΠ αποτελεί ισχυρό δείκτη γενικευμένης αρτηριοσκλήρυνσης και καρδιαγγειακού κινδύνου. Τιμές <0.9 είναι ενδεικτικές αθηρωματικών βλαβών, ενώ τιμές >1.4 είναι αντιπροσωπευτικές αρτηριακής απασβέστωσης που συναντώνται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.) ή / και χρόνια νεφρική νόσο (Χ.Ν.Ν.). Αμφότερες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας.<sup>29</sup> Ενώ ο υπολογισμός του ΣΒΔΠ αποτελεί εξέταση σχετικά υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, στις περιπτώσεις ασθενών με αρτηριακή απασβέστωση αυτό δεν μπορεί να επιτευχθεί με μεγάλη ακρίβεια, λόγω της ασυμπιέστης κατάστασης των αρτηριών.<sup>30</sup> Σε μία συστηματική ανασκόπηση της ευαισθησίας και ειδικότητας του ΣΒΔΠ στην διάγνωση / αποκλεισμό της ΠΑΝ, ο Xu και οι συνεργάτες του, υπολόγισαν τιμές ευαισθησίας που κυμαίνονται μεταξύ 61-96% και ειδικότητας 56-90%.<sup>31</sup> Γενικά, ο ΣΒΔΠ αποτελεί μια έγκυρη μέθοδο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων κινδύνου.<sup>29</sup> Σε αντίθεση με το δείκτη στεφανιαίας απασβέστωσης (Coronary Calcium Score) και το πάχος έσω-μέσου χιτώνα στις καρωτίδες (carotid intima-media thickness), ο ΣΒΔΠ είναι εξέταση χαμηλού κόστους και ελάχιστα απαιτητική από άποψη χρόνου. Ωστόσο, δεδομένου ότι ο υπέρηχος είναι εξέταση εξαρτώμενη από το χειριστή, η κατάλληλη εκπαίδευση θεωρείται επιβεβλημένη προς επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος. Τέλος, εκτός από τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, η μέτρηση του ΣΒΔΠ χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αθηρωματικής νόσου των κάτω μελών, προϋποθέτοντας στενή

παρακολούθηση των ασθενών αυτών και κατάλληλη εκπαίδευση στην πρόληψη των ισχαιμικών ελκών των κάτω άκρων.

### **2.1.2 Δακτυλο-Βραχιόνιος Δείκτης Πίεσης (ΔΒΔΠ)**

Ο υπολογισμός του ΔΒΠΔ χρησιμοποιείται στη διάγνωση και διαχείριση ασθενών με υποκείμενη αγγειακή νόσο σχετιζόμενη με σακχαρώδη διαβήτη.<sup>32</sup> Με ανάλογο τρόπο υπολογισμού του ΣΒΔΠ, ο ΔΒΔΠ προκύπτει από τη διαίρεση της συστολικής πίεσης του μεγάλου δακτύλου (λήψη στο επίπεδο της δακτυλικής αρτηρίας) των κάτω μελών με τη συστολική πίεση του βραχίονα. Ο ΔΒΔΠ συνιστάται ως εναλλακτική λύση του ΣΒΔΠ για την αποσαφήνιση των ψευδώς αυξημένων τιμών συστολικής πίεσης που οφείλονται στην απασβέστωση του μέσου χιτώνα, που είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και τους ηλικιωμένους.<sup>33</sup> Ενώ οι τιμές των ορίων (κατώτατο-ανώτατο) παραμένουν υπο συζήτηση, γενικά τιμές ΔΒΔΠ > 0.7 θεωρούνται φυσιολογικές, ΔΒΔΠ < 0.7 σχετίζονται με συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας και ΔΒΔΠ < 0.2 συνδέονται με άλγος ηρεμίας στα πλαίσια κρίσιμης ισχαιμίας.

## **2.2 Υπέρηχογράφημα Doppler**

Η αγγειακή υπερηχογραφία είναι μια μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος που μέσω ενός ηχοβολέα χειρός, κατευθύνει ένα ηχητικό κύμα, με συχνότητα 1-30 MHz στο υπό εξέταση αγγείο επιτυγχάνοντας την απεικόνιση της δομής του και την εκτίμηση της λειτουργικής του κατάστασης.<sup>34</sup> Μέσω εξειδικευμένου λογισμικού τα δεδομένα μετατρέπονται σε ακουστικά ηχητικά κύματα ή γραφήματα, επιτρέποντας στον εξεταστή να δει και να ακούσει τη ροή του αίματος μέσα από τα αγγεία. Το B-mode, το συνεχές κύμα, το παλμικό Doppler και το υπερηχογράφημα duplex χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του αγγειακού συστήματος.<sup>34,35,36</sup>

### **2.2.1 B-Mode Doppler**

Η λειτουργία υπερήχων B-mode (Brightness mode) ή φασματική απεικόνιση σε κλίμακα του γκρι, παράγει δύο διαστάσεων εικόνα σε πραγματικό χρόνο για την απεικόνιση της δομής των αιμοφόρων αγγείων και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη μεταβολή της διαμέτρου.<sup>34, 35</sup>

### **2.2.2 Doppler Συνεχούς κύματος (Continuous Wave)**

Πρόκειται για συστήματα Doppler με τη δυνατότητα να παράγουν συνεχές κύμα υπερήχων. Η χρήση συνεχούς κύματος υπερήχων Doppler επιτρέπει τον καθορισμό της διεύθυνσης της ροής, χωρίς ωστόσο να καθιστούν δυνατή τη διευκρίνιση της κίνησης από όργανα σε βάθος, ιδιαίτερα την καρδιά ή όργανα αγγειοβριθή όπως ο εγκέφαλος. Ακόμη και σήματα από επιφανειακά αγγεία είναι μερικές φορές δύσκολο να διευκρινισθούν. Επομένως υστερούν σημαντικά σε διακριτική ικανότητα σε βάθος. Ο πλέον πρακτικός τρόπος να αυξηθεί η διακριτική ικανότητα βάθους σε σύστημα Doppler είναι, η πηγή να παράγει παλμικό κύμα.<sup>37</sup>

### 2.2.3. Doppler Παλμικού κύματος (Pulsed Wave)

Το Doppler παλμικού κύματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση της αρτηριακής στένωσης, τουτ' έστιν, την ακριβής ποσοτικοποίηση της βαρύτητας της στένωσης.<sup>36</sup> Με την τεχνική αυτή το υπερηχογραφικό σήμα στοχεύει σε ένα συγκεκριμένο βάθος από το δειγματοληπτικό πλαίσιο, το οποίο διατηρείται περιορισμένο εντός του κεντρικού αυλού. Η μεταβολή της συχνότητας (αλλαγή του Doppler) σε αυτό το ανακλώμενο σήμα, καθορίζεται από τη συχνότητα εκπομπής, τη γωνία του ηχοβολέα και την ταχύτητα του αίματος. Οι σύγχρονες συσκευές υπερήχων επιτρέπουν την αυτόματη μέτρηση της ταχύτητας του αίματος, αλλά η ακρίβεια εξαρτάται ισχυρά από τον ορθό καθορισμό της θέσης του πλαισίου του Doppler παλμικού κύματος και τη γωνία του ηχητικού σήματος προς τον άξονα της αιματικής ροής. Διπλάσια αύξηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας γενικά υποδεικνύει μια στένωση της αρτηρίας κατά 50%, ενώ αύξηση κατά 2,5 φορές υποδεικνύει στένωση μεγαλύτερη του 50%.<sup>36</sup> Παρόλο που το PW Doppler ξεπερνά τον περιορισμό του CW Doppler όσον αφορά τον καθορισμό του βάθους, δεν είναι σε θέση να μετρήσει τις υψηλές ταχύτητες λόγω του φαινομένου aliasing.<sup>38</sup> Το συγκεκριμένο φαινόμενο εμφανίζεται όταν η ταχύτητα ροής αίματος υπερβαίνει το ήμισυ της συχνότητας επανάληψης παλμών (συνήθως ταχύτητα άνω των 2 m/s) και επηρεάζει την κυματομορφή της ταχύτητας με τέτοιο τρόπο ώστε η ταχύτητα και η κατεύθυνση της ροής του αίματος απεικονίζονται σαν μωσαϊκό χρωμάτων χωρίς συγκεκριμένη μορφή.<sup>38</sup>

### 2.2.4 Υπερηχογράφημα Duplex (DU)

Το υπερηχογράφημα Duplex συνδυάζει τη χρήση των λειτουργιών απεικόνισης B-Mode, PW και CW Doppler για να επιτύχει πλήρη και αξιόπιστη αξιολόγηση της ανατομίας και της αιμοδυναμικής λειτουργίας του αγγειακού συστήματος. Το Duplex κατ' επέκταση είναι μια πολύ ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί προς ανίχνευση και εκτίμηση μιας σειράς παθολογικών αγγειακών καταστάσεων όπως η φλεβική ανεπάρκεια, αρτηριακή στένωση/απόφραξη και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.<sup>39</sup>

Μια φυσιολογικού τύπου καταγραφή περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές ροές. Η πρώτη αντιστοιχεί στην κίνηση του αίματος εντός του αγγείου κατά τη συστολή, η δεύτερη κατά την πρώιμη διαστολή και η τρίτη κατά την όψιμη φάση της διαστολής. ο προσδιορισμός και η καταγραφή των όγκων πραγματοποιείται με την τεχνική της πληθυσμογραφίας, με τον υπολογισμό των όγκων του αίματος που διέρχονται από το αγγείο σε κάθε σφυγμικό κύμα. Η καταγραφή αρχικά ανέρχεται απότομα δημιουργώντας μια στενή κορυφή πριν την κάθοδό της, ενώ κατά τη διάρκεια της καθόδου δημιουργείται μια μικρότερη κορυφή (δίκροτο κύμα). Με την αύξηση της αρτηριακής στένωσης η παρατηρούμενη κυματομορφή χάνει αυτό το δίκροτο χαρακτήρα, ενώ συγχρόνως αυξάνεται το πλάτος του κύματος και χάνονται μια σειρά

από δευτερεύοντα χαρακτηριστικά. Περιφερικότερα μιας μέσης στένωσης (μείωση διαμέτρου περίπου 50%) η κυματομορφή είναι διαφασική και με μια στένωση >70% η κυματομορφή γίνεται μονοφασική.<sup>36</sup>

Στη μελέτη των αγγείων είναι πολύ σημαντική η χρήση της σωστής κεφαλής καταγραφής της ροής, ανάλογα με το βάθος του υπό μελέτη αγγείου. Έτσι τα επιφανειακά αγγεία μελετώνται καλύτερα με υψηλής συχνότητας κεφαλή (10MHZ), ενώ για τα εν τω βάθει αγγεία η κεφαλή πρέπει να έχει μικρότερες συχνότητες (3 – 5 MHZ).<sup>40</sup>

Το Duplex υπερηχογράφημα των κάτω μελών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία της ΠΑΝ, αποτελεί την εξέταση πρώτης γραμμής για τη διάγνωση, ανατομική εντόπιση και εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου στην ΠΑΝ (σύσταση κλάσης I, υποστηριζόμενη από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις).<sup>24</sup> Η εκτίμηση του αορτολαγόνιου άξονα με υπερηχογράφημα Duplex έχει αποδειχθεί από συγκριτικές μελέτες ότι συμφωνεί με την “κλασική” αγγειογραφία σε ποσοστό 90% τόσο σε ευαισθησία όσο και σε ειδικότητα.<sup>41</sup> Σύμφωνα λοιπόν με τον Kohler, η ακρίβεια αναγνώρισης βλαβών στον μηροϊγνυακό άξονα πάντα σε σχέση με την “κλασική” αγγειογραφία, παρουσιάζει ευαισθησία 84-87% και ειδικότητα 92-98%.<sup>41</sup>

Το Doppler συνεισφέρει στον προσδιορισμό του σφυροβραχιόνιου δείκτη πίεσης, καθώς και στην αναγνώριση της κατεύθυνσης της ροής, με στόχο τον ακριβή προσδιορισμό των βλαβών.

### **2.3 Αξονική Αγγειογραφία (CTA) και Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA)**

Αποτελούν εξετάσεις επιβεβαίωσης της διάγνωσης και παροχής ανατομικών πληροφοριών χρήσιμες στο σχεδιασμό της χειρουργικής επέμβασης, όπου αυτή θεωρείται ενδεδειγμένη.<sup>24</sup> Μεταanalύσεις αποδίδουν στην αξονική αγγειογραφία ευαισθησία και ειδικότητα 96% και 98% αντίστοιχα, όσον αφορά την αποτύπωση στενώσεων >50% στον αορτολαγόνιο άξονα.<sup>42</sup> Παρόμοια αξιοπιστία και στο μηροϊγνυακό άξονα, με ευαισθησία στο 97% και ειδικότητα στο 94%, ενώ χαμηλότερη ευαισθησία παρουσιάζει στην ανίχνευση βλαβών περιφερικών αρτηριών, κυρίως κάτωθεν του γόνατος.<sup>42</sup> Σημαντικό περιορισμό της αξονικής αγγειογραφίας αποτελεί η χρήση ιωδιούχου ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου που χαρακτηρίζεται από νεφροτοξικότητα. Η μαγνητική αγγειογραφία επίσης περιλαμβάνει τη χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου (π.χ. Γαδολίνιο), καθώς οι τεχνικές χωρίς σκιαγραφικό χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη ανάλυση και παρουσία τεχνικών σφαλμάτων (artefacts). Αποτελεί χρήσιμη εναλλακτική της αξονικής αγγειογραφίας σε ασθενείς με νεφρική νόσο δεδομένου ότι δεν περιλαμβάνει χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού και χαρακτηρίζεται από υψηλότερη ανάλυση απεικόνισης των μαλακών μορίων, δηλαδή ιστών πλούσιων σε συγκέντρωση νερού. Ωστόσο, οι αρτηριακές απασβεστώσεις (βλάβες που χαρακτηρίζονται από υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου) μπορεί να υποεκτιμηθούν, ενώ κάποιοι αγγειακοί ενδονάρθηκες παρουσιάζουν ασυμβατότητα με τη χρήση του μαγνητικού τομογράφου (κάποιοι είναι συμβατοί με μαγνητικό τομογράφο 1,5 Tesla). Αντένδειξη στη



διενέργεια μαγνητικής αγγειογραφίας παρουσιάζουν οι ασθενείς με βηματοδότη, εμφυτεύσιμους απινιδωτές, κλειστοφοβία και σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η χρήση γαδολινίου έχει συνδεθεί με τη συστηματική νεφρογενή ίνωση.<sup>43</sup>

## 2.4 Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA)

Η “κλασική” αγγειογραφία έχει ισχυρή ένδειξη στην ανάδειξη βλαβών στις αρτηρίες κάτωθεν του γόνατος, ειδικά σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία, λόγω του περιορισμού των άλλων μέσων απεικόνισης στην ανίχνευση περιφερικών αρτηριακών τμημάτων (κάτωθεν του γόνατος) κατάλληλων να υποδεχθούν μοσχεύματα στα πλαίσια περιφερικών παρακάμψεων. Σημαντικό μειονέκτημα του συγκεκριμένου μέσου απεικόνισης αποτελεί η χρήση ιωδιούχου ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου και του επακόλουθου αυξημένου κινδύνου οξείας νεφρικής βλάβης και ο επεμβατικός της χαρακτήρας.

## 2.5 Θεραπεία

Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου όπως η διακοπή καπνίσματος σε συνδυασμό με την επιβλεπόμενη άσκηση αποτελεί τον πρώτο και πιο σημαντικό στόχο της βέλτιστης συντηρητικής θεραπείας στην ΠΑΝ. Το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα αφορά στη μείωση των συμπτωμάτων από τα κάτω μέλη καθώς και στην αύξηση της απόστασης βάδισης.<sup>44</sup> Η φαρμακευτική αγωγή αποτελούμενη από φάρμακα όπως τα αντιαιμοπεταλιακά, οι στατίνες και αντιυπερτασικά όπως οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, έχουν ξεχώριστους ρόλους στη θεραπεία της ΠΑΝ. Μεταanalύσεις έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών και στατινών σε συμπτωματικούς ασθενείς προκαλούν βελτίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης και αύξηση της απόστασης βάδισης σε ασθενείς με διαλείπουσα χλωδότητα, ελάττωση του άλγους ηρεμίας σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία όπως επίσης και βελτίωση της βιωσιμότητας του μέλους.<sup>45, 46</sup> Συνεπώς η χορήγηση τους τεκμηριώνεται από ισχυρή σύσταση στις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΠΑΝ (κλάση Ι). Σε ασθενείς με ΠΑΝ και υπέρταση, η επιλογή των ανωτέρω κατηγοριών αντιυπερτασικών, φαίνεται από μελέτες ότι ίσως με διαφορετικό μηχανισμό, όπως η περιφερική αγγειοδιαστολή, επιτυγχάνουν παρόμοια αποτελέσματα.<sup>47</sup> Ωστόσο λόγω της χαμηλότερης ποιότητας των μελετών που τα υποστηρίζουν, η σύσταση στις κατευθυντήριες οδηγίες είναι λιγότερο ισχυρή (κλάση Ια). Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή επίσης έχει φανεί ότι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη βατότητα των περιφερικών παρακαμπτήριων επεμβάσεων ή των ενδοαρθικών μετά από αγγειοπλαστική.<sup>48</sup>

Οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης έχουν ένδειξη σε ασθενείς με διαλείπουσα χλωδότητα που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αντιμετώπιση (τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, επιβλεπόμενη άσκηση, φαρμακευτική αγωγή) και ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία.<sup>49</sup> Χωρίζονται σε τρία είδη: τις ενδαγγειακές, τις ανοικτές και τις υβριδικές. Η ενδαγγειακή αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αγγειοπλαστική με αεροθάλαμο και την έκπτυξη ενδοαρθικών. Συνίσταται

ως επι τω πλείστων, σε στενώσεις περιορισμένου μήκους και κυρίως στον μηροϊγνυακό άξονα, ενώ σε πιο εκτεταμένες στενώσεις ή στον αορτολαγόνιο άξονα, ενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική συνοσηρότητα.<sup>50,51</sup> Η ανοιχτή επέμβαση αποτελείται από τις αρτηριακές παρακάμψεις με αυτόλογα, φλεβικά ή συνθετικά μοσχεύματα. Σε ασθενείς με γενική φυσική κατάσταση κατάλληλη για ανοιχτό χειρουργείο και εκτεταμένες αθηρωματικές βλάβες, η αρτηριακή παράκαμψη αποτελεί την πρώτη επιλογή.<sup>52</sup> Τα αυτόλογα φλεβικά μοσχεύματα μείζονος σαφηνούς, έχουν σημαντική εφαρμογή στην αντιμετώπιση βλαβών κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου, ενώ σε περίπτωση μη διαθέσιμης φλέβας ή ακατάλληλης για χρήση ως μόσχευμα, χρησιμοποιείται συνθετικό.<sup>53</sup> Τέλος η υβριδική επέμβαση (π.χ. αγγειοπλαστική λαγονίου και ενδαρτηρεκτομή μηριαίας) εφαρμόζεται σε ασθενείς με πολλαπλές, σύνθετες και εκτεταμένες στενώσεις σε λαγόνιο και μηροϊγνυακό άξονα.<sup>54</sup>

### **Κεφάλαιο 3**

#### **Ο ρόλος του προσυμπτωματικού ελέγχου (Screening) στην ΠΑΝ**

Οι Wilson και Jungner εξέδωσαν το 1968 εκ μέρους του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ),<sup>55</sup> ένα βιβλίο που επιχείρησε να καθορίσει τις αρχές και την πρακτική του προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) μίας ασθένειας. Συνόψισαν λοιπόν τις αρχές του screening σε μια σειρά απο κριτήρια (πίνακας 2) που πρέπει να πληροί μία παθολογική κατάσταση για να θεωρηθεί κατάλληλη προς ένταξη σε ένα πρόγραμμα screening. Τα συγκεκριμένα κριτήρια αποτελούν ακόμη και σήμερα σημείο αναφοράς για την τεκμηρίωση της καταλληλότητας διαφόρων παθήσεων για ένταξη σε προγράμματα screening, όπως π.χ. των ανευρυσμάτων.<sup>56</sup>

Κριτήρια screening του ΠΟΥ	
1	Η νόσος θα πρέπει να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας
2	Πρέπει να υπάρχει μια γενικά αποδεκτή μέθοδος θεραπείας
3	Η θεραπευτική διαδικασία πρέπει να είναι ξεκάθαρη
4	Διαθέσιμη παροχή διάγνωσης και θεραπείας
5	Η νόσος πρέπει να διαθέτει ανιχνεύσιμο λανθάνον στάδιο
6	Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου
7	Η μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου πρέπει να είναι αποδεκτή από τον πληθυσμό στόχο
8	Η φυσική πορεία της νόσου πρέπει να είναι γνωστή
9	Το πρόγραμμα πρέπει να είναι οικονομικά αποδοτικό
10	Η θεραπεία της νόσου πρέπει να βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών

ΠΟΥ=Παγκόσμιος οργανισμός υγείας

## Πίνακας 2. Κριτήρια καταλληλότητας προσυμπτωματικού ελέγχου<sup>55</sup>

Τα προγράμματα screening για την περιφερική αρτηριακή νόσο των κάτω μελών αποτελούν αντικείμενο συζήτησης σε διάφορα επιστημονικά “fora” παγκοσμίως. Η έλλειψη προοπτικών μελετών οδήγησε στην υιοθέτηση απόψεων βασισμένες κυρίως στην ανάλυση δεδομένων που προκύπτουν από μελέτες «παρατήρησης». Με βάση λοιπόν τα παραπάνω κριτήρια του ΠΟΥ, τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι:

1. Ποια είναι η ωφελιμότητα των προγραμμάτων screening για την ΠΑΝ των κάτω μελών στο γενικό πληθυσμό;
2. Με ποιο τρόπο η εφαρμογή τους μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση των ασυμπτωματικών ασθενών με ΠΑΝ;
3. Ποια θεωρείται η πιο ενδεδειγμένη μέθοδος διάγνωσης στα πλαίσια πρόληψης της ΠΑΝ των κάτω μελών;

### 3.1 Περιφερική αρτηριακή νόσος και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ΠΑΝ αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα του συνολικού όγκου εισαγωγών στα νοσηλευτικά ιδρύματα ενώ πολλοί από αυτούς εισάγονται με καθεστώς «επείγοντος».<sup>57</sup> Η ΠΑΝ αποτελεί ένα ιδιαίτερος σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Επιδημιολογικές μελέτες υπολόγισαν ότι περισσότερα από 200 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ ο επιπολασμός της, παρουσίασε αύξηση κατά 25% την τελευταία δεκαετία, χωρίς να εξαιρούνται οι αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>9</sup> Προσβάλλει με παρόμοια συχνότητα και τα δύο φύλα και ενώ ο επιπολασμός της αυξάνει με την ηλικία, το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού ηλικίας 40 ετών, νοσεί ήδη και άτομα άνω των 55 ετών παρουσιάζουν ΠΑΝ σε ποσοστό 9-23%.<sup>7,8</sup> Στην

Αγγλία, η ΠΑΝ αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία απώλειας κάτω μέλους, με 3500 ασθενείς να υπόκεινται σε ακρωτηριασμό ετησίως.<sup>58</sup> Η συνολική μακροπρόθεσμη πρόγνωση για αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ πτωχή, εμφανίζοντας ποσοστό ακρωτηριασμού 25% και θνησιμότητα 13,5%.<sup>14</sup> Συνεπώς, πέρα από την υψηλή περιεγχειρητική θνησιμότητα της επέμβασης αυτής, το κοινωνικό κόστος είναι ιδιαίτερος σημαντικό, όχι μόνο σε επίπεδο νοσοκομειακής περίθαλψης, άλλα και κοινωνικών παροχών λόγω αναπηρίας.

Είναι γνωστό ότι η ΠΑΝ των κάτω μελών συνδέεται με την παρουσία εκτεταμένης αθηροσκλήρυνσης που προσβάλλει τις στεφανιαίες, εγκεφαλικές και νεφρικές αρτηρίες, συνεπώς, με υψηλότερο κίνδυνο οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>59</sup> Οι ασθενείς με ΠΑΝ έχουν υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα στα 10 έτη από ό, τι ομάδες σύγκρισης, ατόμων παρόμοιας ηλικίας, χωρίς ΠΑΝ, ακόμη και μετά από προσαρμογή για παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου χρησιμοποιώντας το Framingham Risk Score.<sup>60</sup> Επίσης, ο κίνδυνος θνητότητας είναι υπερδιπλάσιος στους συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ και αυξάνει ακόμη περισσότερο με την αύξηση της σοβαρότητας της ΠΑΝ απ' ότι στους ασυμπτωματικούς. Με βάση τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι η περιφερική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα της παγκόσμιας υγείας που προσβάλλει το γενικό πληθυσμό με τρόπο πιο σύνθετο από τη συμπτωματολογία αυτή κάθε αυτή, των κάτω μελών. Κατά συνέπεια ενδείκνυται η εφαρμογή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου στα πλαίσια αντιμετώπισης της.

### 3.2 Σημασία της έγκυρης διάγνωσης στην ασυμπτωματική ΠΑΝ

Στην Ευρώπη 7-15% των ασθενών με ΠΑΝ είναι ασυμπτωματικοί και θα αναπτύξουν τη νόσο σε 5-7 χρόνια.<sup>20, 21</sup> Στην Ελλάδα, το ελληνικό σκέλος της μελέτης παρατήρησης PANDORA (NCT00689377)<sup>15</sup>, υπολόγισε τον επιπολασμό της ασυμπτωματικής ΠΑΝ σε υψηλότερα επίπεδα (28%), ενώ η επιδημιολογική μελέτη που διεξήγαγε η Αγγειοχειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας στη Θεσσαλία, υπολόγισε το συνολικό επιπολασμό της ΠΑΝ, στο 13%, με την ασυμπτωματική νόσο να ανέρχεται στο 11,7%.<sup>16</sup> Μόνο το 9% των ασθενών αυτών είχε επίγνωση της νόσου και ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή. Αυτό αποδεικνύει ότι πρόκειται για εξαιρετικά υποδιαγνωσμένη και υποθεραπευμένη νόσο σε επίπεδο πρωτογενούς περίθαλψης. Από την άλλη, Οι ασθενείς αυτοί έχουν περίπου τον ίδιο αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων και θανάτου όπως και οι ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα.<sup>9</sup> Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στους διαγνωσμένους ασθενείς με ΠΑΝ φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη συνολική θνητότητα. Ενώ η ωφελιμότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι αμφιλεγόμενη, δεν συμβαίνει το ίδιο με άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Το Αμερικανικό Κολλέγιο των Καρδιολόγων μαζί με την Αμερικανική Εταιρία Καρδιολογίας στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσαν το 2013 συστήνουν σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και κλινική συμπτωματολογία αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου, αλλά με τιμή χοληστερόλης LDL-C: 70-189 mg/dL, επιθετική αγωγή με στατίνη και τροποποίηση λοιπών παραγόντων κινδύνου, δεδομένου ότι ο 10ετής κίνδυνος αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου υπερβαίνει το 7,5%.<sup>61</sup> Τη σύσταση αυτή τη στηρίζει σε τυχαιοποιημένες μελέτες που απέδειξαν ότι σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση στατινών μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά λοιπών

παραγόντων κινδύνου, σε επίπεδο πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, εξισορροπώντας τις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη από τον Foley, έδειξε ότι σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο η επιθετική θεραπεία με στατίνες συσχετίστηκε με βελτιωμένη επιβίωση και λιγότερα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με τη θεραπεία χαμηλότερων δόσεων.<sup>62</sup> Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αγγειοχειρουργικής Εταιρίας (ESVS-European Society of Vascular Surgeons) συστήνουν τη χορήγηση αγωγής με στατίνες σε όλους τους ασθενείς με ΠΑΝ, συμπτωματικούς και μη.<sup>24</sup> Τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) για τη ρύθμιση της υπέρτασης στους ασθενείς με ΠΑΝ είναι ισχυρά. Στη μελέτη του Ostergren φάνηκε ότι η χορήγηση ραμιπρίλης σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ μείωσε τα κλινικά συμβάντα, μεταξύ των οποίων την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη συνολική θνητότητα (OR=0.72 [95% CI: 0.58-0.91]) μετά από διάστημα παρακολούθησης 4,5 ετών.<sup>19</sup> Επίσης από μελέτες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορούν να εξαχθούν στοιχεία που αφορούν το ρόλο της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου όπως η διακοπή του καπνίσματος στη μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΠΑΝ.<sup>63</sup>

Συνεπώς, με βάση τα παραπάνω, αποδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντική η έγκυρη διάγνωση και ταυτοποίηση των ασθενών με ΠΑΝ σε ασυμπτωματικό στάδιο, καθότι αυτό επιτρέπει την εφαρμογή θεραπευτικών στρατηγικών που συντελούν στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας και εν τέλει βελτιώνουν τη συνολική τους πρόγνωση.

### **3.3 Οικονομική αποδοτικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου της ΠΑΝ**

Το ετήσιο κόστος παροχής υγειονομικής φροντίδας σε ασθενείς με ΠΑΝ υπολογίστηκε σε 4 δισεκατομμύρια δολάρια περίπου. Καθίσταται λοιπόν αναγκαία μια οικονομική πολιτική υγείας βασισμένη στον αποτελεσματικό προσυμπτωματικό έλεγχο και θεραπεία των ασθενών αυτών. Μια οικονομική ανάλυση του πληθυσμού μελέτης της REACH, υπολόγισε το σωρευτικό διαιτηές κόστος νοσοκομειακής περίθαλψης (αποκλειστικά) των ασυμπτωματικών ασθενών σε 7445\$.<sup>64</sup> Το αξιόλογο είναι ότι αποδείχθηκε υψηλότερο από το αντίστοιχο κόστος των συμπτωματικών ασθενών και άνω του 60% του κόστους των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ακρωτηριασμό μέλους ή επέμβαση επαναιμάτωσης. Μια άλλη παρόμοια μελέτη βρήκε το ετήσιο κόστος περίθαλψης της ΠΑΝ να ανέρχεται σε 5995\$, συμπεριλαμβάνοντας και τα έξω-νοσοκομειακά έξοδα.<sup>65</sup> Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι το ένα τρίτο των ασθενών νοσηλεύτηκε εντός μόλις 2 ετών από την ημερομηνία αναφοράς της μελέτης και το 75% του συνολικού κόστους της ΠΑΝ αφορούσε την νοσοκομειακή περίθαλψη. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (8%) και τα εμφράγματα του μυοκαρδίου (4%) αποτέλεσαν τα σημαντικότερα αίτια νοσηλείας. Ένα υπολογιστικό μοντέλο ανάλυσης του Δανέζικου συστήματος υγείας, πρότεινε ότι το στοχευμένο screening με υπέρηχο (μέσω λήψης του ΣΒΔΠ) και η ακόλουθη δευτερογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων με χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (χαμηλή δόση ασπιρίνης ή κλοπιδογρέλης) στον συγκεκριμένο πληθυσμό που ταυτοποιήθηκε, αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική στρατηγική.<sup>66</sup> Για την ΠΑΝ τα συνολικά έτη ζωής και τα έτη ποιότητας ζωής (QALY-Quality adjusted life years: έτη ζωής προσαρμοσμένα με βάση την ποιότητα ζωής) που κερδήθηκαν ήταν 21,79 και 15,66 αντίστοιχα για συνολικό κόστος ζωής 26.548 ευρώ. Σε σχέση με τον

πληθυσμό ελέγχου (χωρίς screening και προληπτική θεραπευτική αγωγή) όπου τα αντίστοιχα νούμερα ήταν 20,69 έτη ζωής και 15,58 έτη ποιότητας ζωής με συνολικό κόστος 28.052 ευρώ, τα αποτελέσματα ανέδειξαν τον προσυμπτωματικό έλεγχο της ΠΑΝ ως αποτελεσματική πολιτική υγείας.<sup>66</sup>

### 3.4 Μέθοδος διάγνωσης του προσυμπτωματικού ελέγχου της ΠΑΝ

Ο Α.Δ. Γιαννούκας σε άρθρο του στο Ευρωπαϊκό περιοδικό Αγγειακής και Ενδοαγγειακής Χειρουργικής (EJVES-European Journal of Vascular and Endovascular Surgery) αναλύει πως εν τέλει το screening ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο αποτελεί περισσότερο εργαλείο υπέρτατης σημασίας για την ταυτοποίηση ατόμων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και υποβολής τους σε επιθετική θεραπευτική αγωγή, παρά για την ταυτοποίηση αιμοδυναμικά σημαντικών ασυμπτωματικών καρωτιδικών στενώσεων προς χειρουργική αποκατάσταση.<sup>67</sup> Η μέθοδος διάγνωσης που θεωρείται καταλληλότερη για την ταυτοποίηση αυτής της ομάδας ατόμων είναι ο αγγειακός υπέρηχος. Με παρόμοιο τρόπο μπορούμε να ισχυριστούμε το ίδιο και για το screening ασθενών με ΠΑΝ των κάτω μελών. Η χρήση του Doppler υπερήχου και της λήψης του ΣΒΔΠ ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου υποστηρίζεται από όλες τις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες. [68] Εναλλακτικές μέθοδοι όπως το ερωτηματολόγιο του Εδιμβούργου για τη διαλείπουσα χωλότητα (Edinburg Claudication Questionnaire), απεδείχθη ιδιαίτερα υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας για τη διάγνωση της συμπτωματικής ΠΑΝ αλλά χωρίς τη δυνατότητα ανίχνευσης της ασυμπτωματικής νόσου.<sup>69</sup> Η χρήση του υπερήχου για τη λήψη του ΣΒΔΠ σε συνδυασμό με τη ενδελεχή λήψη του κλινικού ιστορικού και μέσω της εισαγωγής ενός τυποποιημένου πρωτοκόλλου αποτελεί μια μέθοδο υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για την ανίχνευση ατόμων με ΠΑΝ των κάτω μελών που μπορεί να εκτελεστεί τόσο από κλινικό, όσο και από ειδικά εκπαιδευμένο τεχνικό προσωπικό.<sup>70,71</sup> Επίσης, ως μη επεμβατική μέθοδος, θεωρείται καλά ανεκτή από τον πληθυσμό στόχο, σε σχέση με άλλες διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται σε προγράμματα screening άλλων παθήσεων (π.χ. κολonosκόπηση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, κτλ.) . Σημαντικό περιορισμό του ΣΒΔΠ αποτελεί η χαμηλή ευαισθησία στη διάγνωση της ΠΑΝ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη λόγω της αρτηριακής απασβέστωσης που καθιστά τα αγγεία ασυμπιέστα. Ωστόσο, ο υψηλός ΣΒΔΠ (>1,4) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Για την εκτέλεση του απαιτείται ένα φορητό μηχάνημα Doppler υπερήχου χωρίς την ανάγκη αναλώσιμων ή ανταλλακτικών και ως μη επεμβατική, είναι και εύκολα επαναλαμβανόμενη. Συνεπώς, θεωρείται η πλέον οικονομική ανάμεσα στις εναλλακτικές διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους screening.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 4**

#### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι να αναλύσει με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα τη σημασία της υπερηχοτομογραφικής διερεύνησης, είτε μέσω λήψης του ΣΒΔΠ των κάτω μελών, είτε με τη μέθοδο του υπερηχογραφήματος Duplex, ως εξέτασης πρόληψης της χρόνιας αποφρακτικής αρτηριοπάθειας των κάτω μελών

### **Κεφάλαιο 5**

#### **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, MEDLINE, και του Cochrane Database of Systematic Reviews προς αναζήτηση άρθρων αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα, από το 1996 έως το 2019. Επίσης αναζητήθηκαν μελέτες και από τις λίστες βιβλιογραφικών αναφορών ήδη δημοσιευμένων βιβλιογραφικών συστηματικών ανασκοπήσεων και μεταanalύσεων. Οι λέξεις «κλειδί» που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση είναι: LEAD (lower extremities atherosclerotic disease), PAD (Peripheral Arterial Disease), screening, ABPI, Ankle-Brachial Pressure Index, Duplex ultrasound.

#### **5.1 Επιλογή των μελετών**

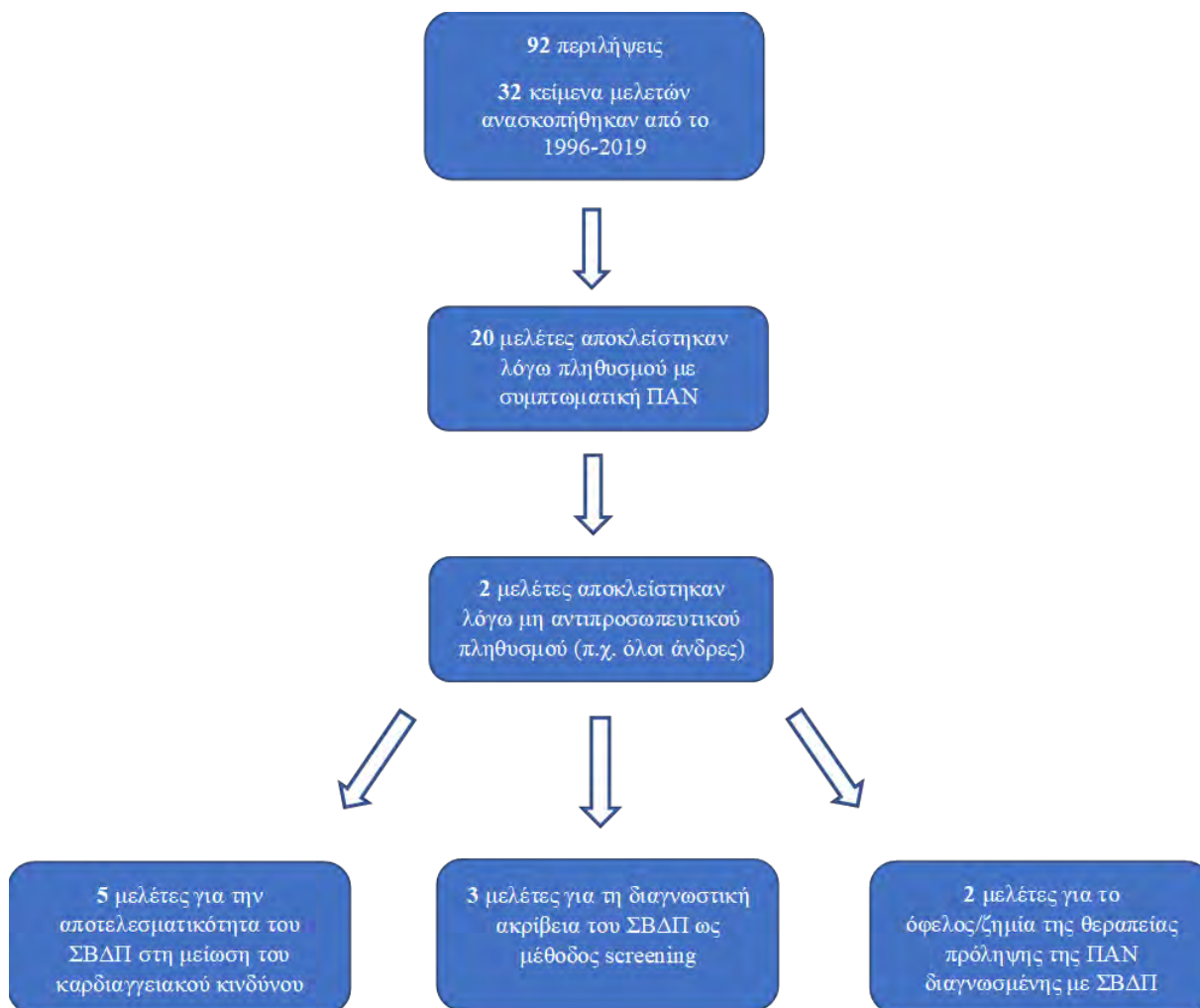
Επιλέχθηκαν κυρίως πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις που αναλύουν τα εξής θέματα:

1. Την αποτελεσματικότητα του ΣΒΔΠ-υπερηχογραφήματος Duplex ως εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασυμπτωματικό γενικό πληθυσμό, για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.
2. Τη διαγνωστική ακρίβεια του ΣΒΔΠ-υπερηχογραφήματος Duplex για την ταυτοποίηση ασυμπτωματικών ασθενών με ΠΑΝ.
3. Την ανάλυση οφέλους-επιπλοκών της προληπτικής αγωγής στην οποία υποβάλλονται οι διαγνωσμένοι (με υπέρηχογραφική εξέταση) ασυμπτωματικοί ασθενείς με ΠΑΝ.

Δόθηκε έμφαση κυρίως σε μελέτες που αφορούν το γενικό (άνδρες-γυναίκες), ενήλικο πληθυσμό χωρίς γνωστή συμπτωματική ΠΑΝ ή γνωστή καρδιαγγειακή νόσο που ταυτοποιήθηκε μέσω υπερηχογραφικής εξέτασης. Συνεπώς, αποκλείστηκαν μελέτες πληθυσμών με αποκλειστικά συμπτωματική νόσο ή υπο θεραπεία για συμπτωματική νόσο και μη αντιπροσωπευτικές μελέτες γενικού πληθυσμού (π.χ. μόνο άνδρες). Επίσης αποκλείστηκαν μικρές σειρές περιστατικών (case series, case reports) και μελέτες με ανεπαρκή παρακολούθηση του ταυτοποιημένου πληθυσμού (< 3 μηνών).

## 5.2 Σύνθεση και ανάλυση των δεδομένων

Η συγκεντρωτική ανάλυση των άρθρων οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η ετερογένεια των στοιχείων, των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των υπό μελέτη πληθυσμών και της έλλειψης ικανού αριθμού μελετών που πληρούν τα κριτήρια ένταξης, δεν επιτρέπουν τη συστηματική συγκριτική μετανάλυση, αλλά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση των επιλεγμένων άρθρων. Η διαδικασία επιλογής παρουσιάζεται αναλυτικότερα στο παρακάτω διάγραμμα ροής (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της επιλογής των μελετών.

## Κεφάλαιο 6

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Έγινε ανασκόπηση 92 περιλήψεων και 32 ολοκληρωμένων άρθρων που αναζητήθηκαν στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων (εικόνα 1). Αποκλείστηκαν οι μελέτες που δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και επιλέχθηκαν εν τέλει 10 μελέτες εκ των οποίων 5 μελέτες (4 προοπτικές και 1 συστηματική μετανάλυση) που αφορούν την βελτίωση της πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με ασυμπτωματική ΠΑΝ μέσω της



υπερηχογραφικής διάγνωσης στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου, 3 (προοπτικές παρατήρησης) που αφορούν τη διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφικής εξέτασης (είτε ως ΣΒΔΠ, είτε ως Duplex, είτε συγκριτικά μεταξύ τους) και 2 (διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες) που αφορούν το όφελος της θεραπείας πρόληψης στην ασυμπτωματική ΠΑΝ.

### 6.1 Βελτίωση της πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου

Η σημαντικότερη μελέτη που επιλέχθηκε είναι η “**ABI Collaboration**”.<sup>70</sup> (Πίνακας 3) Πρόκειται για μία συστηματική μετανάλυση (48295 ασθενείς) 16 μελετών “κοορτής” με σκοπό τον καθορισμό της αξίας του ΣΒΔΠ ως εξέταση πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου και θανάτου ανεξάρτητα από τον υπολογισμό του “Framingham Risk Score” (FRS)<sup>72</sup>. Η βαθμονόμηση “Framingham Risk Score” περιλαμβάνει μια σειρά από “τυπικούς” παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, φύλο, ολική και HDL χοληστερόλη, αρτηριακή πίεση και κάπνισμα) και ορίζει ως χαμηλό (< 10%) 10ετή κίνδυνο για «βαριά» στεφανιαία επεισόδια, μέσο (10-20%) 10ετή κίνδυνο και υψηλό (>20%) 10ετή κίνδυνο. Ως «βαριά» στεφανιαία επεισόδια ορίζει το έμφραγμα μυοκαρδίου και τον καρδιαγγειακό θάνατο. Η “ABI Collaboration” λοιπόν συνέδεσε, σε έναν πλήρως αντιπροσωπευτικό πληθυσμό (ευμεγέθη, άνδρες-γυναίκες, σημαντικό πληθυσμιακό γεωγραφικό εύρος), την τιμή του ΣΒΔΠ με την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Υπολόγισε ότι η 10ετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους άνδρες με χαμηλό ΣΒΔΠ ( $\leq 0.90$ ) είναι υψηλότερη από ότι στους άνδρες με φυσιολογικό ΣΒΔΠ (1.11-1.40) [(18.7% vs 4.4%), HR 4.2 (95% CI, 3.5-5.4)]. Αναλόγως και στις γυναίκες [12.6% vs 4.1%, HR 3.5 (95% CI, 2.4 to 5.1)]. Ακόμη και μετά από προσαρμογή για το FRS, 2,9 (2.3-3.7) στους άνδρες και 3.0 (2.0-4.4) στις γυναίκες, οι αναλογίες κινδύνου (Hazard Ratios) παρέμειναν υψηλές. Ο χαμηλός ΣΒΔΠ (<0.9) σχετίστηκε με σχεδόν διπλάσια ποσοστά 10ετούς γενικής θνησιμότητας, καρδιαγγειακής θνησιμότητας και μείζονα στεφανιαία επεισόδια από τα αντίστοιχα ποσοστά σε κάθε κατηγορία κινδύνου του FRS, ξεχωριστά.

Πληθυσμός (κράτος)	Μελέτη (έτος)	Δείγμα ασθενών	ΣΒΔΠ (όρια)	Παρακολούθηση (έτη)	ΣΒΔΠ <0.9, %	Αποτέλεσμα	Μέθοδος μέτρησης αποτελέσματος
ABI Collaboration	Fowkes et al, 2008 <sup>70</sup>	48295	1.1-1.4	10	7.7	ΣΝ και ΚΑΝ	HR, AUC, ποσοστό επαναταξινόμησης
ARIC (ΗΠΑ)	Murphy et al, 2012 <sup>73</sup>	11594	1	14	2.3	ΚΑΝ	HR, AUC, NRI
Health ABC (ΗΠΑ)	Rodondi et al, 2010 <sup>74</sup>	2191	1.01-1.3	8.2	NR	ΣΝ	HR, AUC, NRI
MESA (ΗΠΑ)	Yeboah et al, 2012 <sup>75</sup>	1330	1	7.6	NR	ΣΝ και ΚΑΝ	RR, AUC, NRI
Rotterdam (Ολλανδία)	Kavousi et al, 2012 <sup>76</sup>	5933	0.91-1.4	6.8	14	ΣΝ	HR, AUC, NRI

ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος, HR (Hazard Ratio): Αναλογία κινδύνου, AUC (Area Under the Curve): Περιοχή υπό της καμπύλης, NRI (Net Reclassification Improvement): βελτίωση επαναταξινόμησης

**Πίνακας 3.** Μελέτες που συνδέουν το ΣΒΔΠ με την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι υπόλοιπες 4 μελέτες που αφορούν την προγνωστική ιδιότητα του ΣΒΔΠ ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι μελέτες προοπτικής, οι δύο εκ των οποίων δεν περιλαμβάνονται στη μετανάλυση “ABI Collaboration” (Health ABC, δείγμα: 2191 και MESA, δείγμα: 1330) (Πίνακας 3). Οι μελέτες αυτές διαθέτουν διαφορετικά όρια αναφοράς (π.χ. φυσιολογικές τιμές ΣΒΔΠ), πρωτεύοντα-δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (για τη στεφανιαία-καρδιαγγειακή νόσο) και περιόδους παρακολούθησης, συνεπώς η δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των ποσοστών κινδύνου (HR) είναι περιορισμένη.

Στις μελέτες αυτές υπολογίστηκε η δυνατότητα επαναταξινόμησης καρδιαγγειακού κινδύνου μετά την προσθήκη του ΣΒΔΠ στη ταξινόμηση FRS. Χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης NRI (Net Reclassification Improvement: δείκτης βελτιωμένης επαναταξινόμησης), που αποτελεί ένα αθροιστικό μέτρο του ποσοστού των ατόμων που επαναταξινομήθηκαν αποτελεσματικά σε μια μελέτη, μετά την προσθήκη μιας μεταβλητής πρόβλεψης. Η τιμή που αντικατοπτρίζει ένα κλινικά αποδεκτό όφελος του δείκτη NRI είναι το 5%.<sup>73</sup> (Πίνακας 4)

Η μελέτη “ABI Collaboration” ανέδειξε ότι το 19% των ανδρών και το 36% των γυναικών μπορούσε να επαναταξινομηθεί με βάση το ΣΒΔΠ. Ωστόσο παρουσίασε ποσοστό επαναταξινόμησης χωρίς υπολογισμό του NRI. Στις υπόλοιπες 4 μελέτες παρουσιάζεται βελτίωση της επαναταξινόμησης καρδιαγγειακού κινδύνου με το ΣΒΔΠ, αν και σε ορισμένες είναι οριακή. (Πίνακας 4) Στη μελέτη του Murphy et al (ARIC, δείγμα: 11594 ατόμων) ο ΣΒΔΠ σχετίστηκε ξεκάθαρα με «βαριά» στεφανιαία επεισόδια (έμφραγμα μυοκαρδίου, στεφανιαίο θάνατο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) [HR 0.85, (95% CI 0.79–0.91,  $p < .0001$ )] αλλά με οριακή βελτίωση του NRI (0,8%,  $p = 0.50$ ).<sup>73</sup> Στη μελέτη “ABC Health” (Health, Aging, and Body Composition) ως πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία χρησιμοποιήθηκαν το έμφραγμα μυοκαρδίου και ο θάνατος από ΣΝ («βαριά επεισόδια») καθώς και το σύνθετο, «βαριά» στεφανιαία επεισόδια και «συνολικά» στεφανιαία επεισόδια (νοσηλεία για στηθάγχη ή για επέμβαση στεφανιαίας επαναιμάτωσης).<sup>74</sup> Από τους 2191 συμμετέχοντες, στα 8 χρόνια παρακολούθησης της μελέτης, οι 351 υπέστησαν κάποιο εκ των «συνολικών» στεφανιαίων επεισοδίων (και οι 197 «βαρύ» επεισόδιο). Ο χαμηλός ΣΒΔΠ ( $< 0.9$ ) σε σχέση με το φυσιολογικό (1.01-1.3) αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης «συνολικών» στεφανιαίων επεισοδίων (HR: 1.57, 95% CI, 1.14-2.18) και παρουσίασε ποσοστό βελτιωμένης επαναταξινόμησης 3.3% των συμμετεχόντων,  $p < .047$ ). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και για τα «βαριά» στεφανιαία επεισόδια με υψηλότερα ποσοστά επαναταξινόμησης (7.9%).<sup>74</sup> Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και η ομάδα του Joseph Yeboa, που συνέκρινε στον πληθυσμό της μελέτης MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, δείγμα: 1330 ατόμων), νέους δείκτες πρόβλεψης κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα μέσου κινδύνου FRS (5% $<$ FRS $<$ 20%), ανάμεσα στα οποία και το ΣΒΔΠ.<sup>75</sup> Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε, ο ΣΒΔΠ αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα συσχέτισης με συμπτωματική ΣΝ [HR: 0.79, 95% CI (0.66-0.95)]. Το ποσοστό βελτίωσης επαναταξινόμησης των ατόμων μέσου κινδύνου μετά την προσθήκη του ΣΒΔΠ στο FRS (NRI) ήταν 3.6%.<sup>75</sup> Οριακό ήταν το ποσοστό βελτίωσης επαναταξινόμησης των ατόμων μέσου κινδύνου και στη μελέτη Rotterdam (πληθυσμός: 5933 ατόμων).<sup>77</sup> Το NRI του πληθυσμού 10ετούς μέσου κινδύνου για ΣΝ (FRS: 10%-20%) ήταν για «βαριά» στεφανιαία επεισόδια 7.3% (95% CI, 2.9-11.7).<sup>76</sup>

Πληθυσμός (κράτος)	Δείγμα ασθενών	ΚΔΑ κινδύνος	HR	95% CI	NRI
ARIC (ΗΠΑ)	11594	10 ετών (ΕΜ, ΣΝ, ΑΕΕ)	0.85	0.79–0.91, p<.0001	0.8%, p= .50
Health ABC (ΗΠΑ)	2191	7.5 ετών (ΕΜ, ΣΝ) «βαριά» ΣΕ	1.57	1.14-2.18	3.3%, p<.047 7.9%
MESA (ΗΠΑ)	1330	7.5 ετών (συμπ. ΣΝ)	0.79	0.66-0.95	3.6%, p<.05
Rotterdam (Ολλανδία)	5933	10 ετών (ΣΝ)	1.3	1.0-1.7	7.3%, p>.50

ΚΔΑ: Καρδιαγγειακός, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, HR (Hazard Ratio): Αναλογία κινδύνου, NRI (Net Reclassification Improvement): βελτίωση επαναταξινόμησης

**Πίνακας 4.** Ποσοστά NRI των προοπτικών μελετών

## 6.2 Διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφικής εξέτασης ως μέθοδος screening

Επιλέχθηκαν τρία άρθρα προς ανασκόπηση που αναφέρονται σε προοπτικές μελέτες παρατήρησης (Πίνακας 5). Ο J. Wikström μελέτησε το βαθμό συσχέτισης ανάμεσα στο χαμηλό ΣΒΔΠ και σε υψηλόβαθμες (>50%) αρτηριακές στενώσεις, κάτωθεν του αορτικού διχασμού, διαγνωσμένες με μαγνητική αγγειογραφία (MRA: Magnetic Resonance Angiography).<sup>77</sup> Στη μελέτη εντάχθηκαν 306 άτομα (άνδρες-γυναίκες) ασυμπτωματικά, κάποιοι με γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, άνω των 70 ετών, που επιλέχθηκαν τυχαία από τον πληθυσμό της μελέτης PIVUS (Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study). Έγινε λήψη του ΣΒΔΠ σε άμφω τα κάτω μέλη και απεικόνιση με μαγνητική αγγειογραφία. Ο επιπολασμός χαμηλού ΣΒΔΠ (<0.9) βρέθηκε 4.5% δεξιά, 4.2% αριστερά και 6.6% (τουλάχιστον σε ένα εκ των δύο μελών), ενώ αντίστοιχα της MRA 19%, 23% και 28%.<sup>77</sup> Η ευαισθησία και η ειδικότητα του ΣΒΔΠ (<0.9) για την ανίχνευση αρτηριακής στένωσης > 50%, υπολογίστηκαν στο 20% και 99% δεξιά και 15% και 99% αριστερά.<sup>77</sup> Σε μία δεύτερη μελέτη του ίδιου πληθυσμού εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανομής των αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων (>50%) στα αρτηριακά τμήματα των κάτω μελών και του χαμηλού ΣΒΔΠ. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε συσχέτιση του χαμηλού ΣΒΔΠ με στενώσεις στην επιπολής μηριαία (p<.0046 δεξιά, p<.0077 αριστερά), την πρόσθια (p<.0026 δεξιά, p<.0001 αριστερά) και την οπίσθια κνημιαία αρτηρία (p<.0001 δεξιά, p<.056 αριστερά).<sup>78</sup>

Τη συσχέτιση του χαμηλού ΣΒΔΠ και την αρτηριακή κατανομή αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων στα κάτω μέλη καθώς και σύγκριση των ευρημάτων αυτών με τα ευρήματα υπερηχογραφικής εξέτασης Doppler, ανέλυσαν οι Keven και Durmaz.<sup>79</sup>

Συγγραφέας	Πληθυσμός	Σκοπός	Επιπολασμός ΣΒΔΠ<0.9	Επιπολασμός MRA	Επιπολασμός US Doppler	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Στενώσεις >50% και ΣΒΔΠ<0.9/αρτηριακή κατανομή
Wikström et al <sup>77, 78</sup>	306, 70 έτη, ΚΔΑΝ, ΣΒΔΠ<0.9	ΣΒΔΠ vs MRA	4.5% R 4.2% L	19% R 23% L		20% R 15% L	99% (R+L)	SFA, ATA, PTA
Keven et al <sup>79</sup>	457, >65 έτη, ασυμπτωματικοί/ συμπτωματικοί, ΣΒΔΠ<0.9	US Doppler vs ΣΒΔΠ	9.4%		12.47%			Αορτολαγόνια (r = 0.648), μηρογυνακή (r = 0.564) Μέτρια/ κνημοπερονιαία (r = 0.116) Χαμηλή
Santoro et al <sup>80</sup>	319, >18 έτη, συμπτωματικοί/ ασυμπτωματικοί με γνωστό ΠΚ, ΣΒΔΠ <0.9 και >1.4	US Doppler vs ΣΒΔΠ vs ΠΚ (ROC)			ULLA >ABI (AUROCs)			

ΚΔΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΣΒΔΠ: Σφυρο-Βραχιόνιος Δείκτης Πίεσης, ΠΚ: Παράγοντας κινδύνου, US: Ultrasound (υπέρηχος), MRA: Magnetic Resonance Angiography (Μαγνητική Αγγειογραφία), L: Left (Αριστερά), R: Right (Δεξιά), SFA: Superficial Femoral Artery (επιτολής μηριαία αρτηρία), ATA: Anterior Tibial Artery (Πρόσθια κνημιαία αρτηρία), PTA: Posterior Tibial Artery (Οπίσθια κνημιαία αρτηρία), ROC: Receiver Operator Characteristics, AUROC: Area Under ROC

### Πίνακας 5. Μελέτες για τη διαγνωστική ακρίβεια του υπερήχου

Ο πληθυσμός 457 ατόμων (270 άνδρες-187 γυναίκες) ηλικίας άνω των 65 ετών εξετάστηκε με υπερηχογράφημα και λήψη ΣΒΔΠ στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου για περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω μελών. Ο επιπολασμός της ΠΑΝ που διαγνώστηκε μέσω ΣΒΔΠ (<0.9%) ήταν 9.4% (43/457), ενώ αντίστοιχα με τη χρήση υπερήχου (μονοφασικό μεταστενωτικό φάσμα ροής και χαμηλές ταχύτητες ροής), 12.47% (57/457). Σύμφωνα με τα ευρήματα της υπερηχογραφικής διερεύνησης υπάρχει μια μέσου βαθμού συσχέτιση μεταξύ στενώσεων >50% και χαμηλού (<0.9) ΣΒΔΠ στον αορτολαγόνιο (r= 0.648) και μηρογυνακό άξονα (r= 0.564) ενώ χαμηλού βαθμού συσχέτιση, σε αντίθεση με τα ευρήματα του Wikström (PIVUS), στον κνημοπερονιαίο άξονα (r= 0.116). Η ευαισθησία λοιπόν, του ΣΒΔΠ είναι αυξημένη στις κεντρικότερες στενώσεις και μειώνεται στις περιφερικές όπου φαίνεται πως υπερέχει το υπερηχογράφημα Duplex. 34 (59.6%) από τους 57 ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΠΑΝ με τη χρήση Duplex (μονοφασική ροή) ήταν ασυμπτωματικοί. Στους 23 από αυτούς τους 34 ασθενείς, ο ΣΒΔΠ ήταν >0.9.

Μία μελέτη που εκπονήθηκε από το Πανεπιστημιακό Καθολικό Νοσοκομείο της Ρώμης (Roma la "Cattolica"), με επικεφαλής τον L. Santoro, διερεύνησε επίσης τη σχέση μεταξύ υπερήχου Duplex και ΣΒΔΠ και τη συσχέτιση τους με γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>80</sup> Στη μελέτη εντάχθηκαν 319 ενήλικες (>18 ετών) συμπτωματικοί ασθενείς ή ασυμπτωματικοί με γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, γένος, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, καθιστική ζωή και ιστορικό καρδιαγγειακών επεισοδίων). Υποβλήθηκαν σε λήψη ΣΒΔΠ και υπερηχογραφική εξέταση Duplex. Τα ευρήματα ταξινομήθηκαν με βάση το ΣΒΔΠ (φυσιολογικά όρια 0.9-1.4) και τη βαθμονόμηση ULLA (Ultrasonographic Lower Limbs Atherosclerosis)<sup>81</sup> (Πίνακας 6)

Group I	Φυσιολογικά τοιχωματικά χαρακτηριστικά (φυσιολογικές ταχύτητες ροής)
Group II	Μη στενωτικές τοιχωματικές επασβεστώσεις (φυσιολογικές ταχύτητες ροής)
Group III	Αθηρωματικές πλάκες που προκαλούν στένωση όχι >30% (φυσιολογικές ταχύτητες ροής)
Group IV	Αθηρωματικές πλάκες που προκαλούν στένωση >30% και <70% (φυσιολογικές ταχύτητες ροής)
Group V	Αθηρωματικές πλάκες που προκαλούν στένωση >70% (μεταβολή ταχυτήτων ροής)
Group IV	Απόφραξη του αυλού

**Πίνακας 6.** ULLA (Ultrasonographic Lower Limbs Atherosclerosis) Score<sup>81</sup>

Η στατιστική ανάλυση (ROC: Receiver Operating Characteristics) ανέδειξε σημαντικότερη συσχέτιση του υπερήχου με τους παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση με το ΣΒΔΠ (ευρύτερες περιοχές AUROC: Area under the ROC curves), και ειδικότερα με την ηλικία, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το Σ.Δ. και προηγούμενα καρδιαγγειακά επεισόδια ( $p < .038$ ).

### 6.3 Όφελος και επιπλοκές της προληπτικής αγωγής του screening

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες (4626 άτομα) δεν φαίνεται να εντόπισαν κάποιο όφελος της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλό ΣΒΔΠ σε σχέση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου<sup>82, 83</sup> (Πίνακας 7). Ο Fowkes et al (JAMA, 2010), χορήγησε σε ένα ασυμπτωματικό πληθυσμό 3350 ατόμων, ηλικίας 50-75 ετών, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και ΣΒΔΠ<0.95, στο μισό πληθυσμό ασπιρίνη 100mg μία φορά ημερησίως και στον άλλο μισό, εικονικό φάρμακο (placebo).<sup>82</sup> Η ανάλυση ισχύος προέβλεπε μείωση 25% αναλογική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Πρωτεύων καταληκτικό σημείο θανάσιμο στεφανιαίο επεισόδιο ή σύνθετο μη θανάσιμο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) ή επέμβαση επαναιμάτωσης και δύο δευτερεύοντα, όλα τα καρδιαγγειακά επεισόδια (σύνθετο θανάσιμο ή όχι στεφανιαίο επεισόδιο ή στηθάγχη, διαλείπουσα χωλότητα και παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο) και θάνατο από όλες τις αιτίες. Η ομάδα της ασπιρίνης δεν παρουσίασε στατιστικά καμία σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ούτε ως προς το πρωτεύων καταληκτικό σημείο (13.7 επεισόδια/1000 άτομα/έτος ομάδα της ασπιρίνης, vs 13.3 επεισόδια/1000 άτομα/έτος placebo; HR 1.03; 95%CI, 0.84-1.27), ούτε ως προς το δευτερεύων (22.8 επεισόδια/1000 άτομα/έτος ομάδα της ασπιρίνης, vs 22.9 επεισόδια/1000 άτομα/έτος placebo; HR 1.00; 95% CI, 0.85-1.17). Επίσης δεν σημειώθηκε διαφορά ούτε ως προς τα ποσοστά συνολικής θνησιμότητας ανάμεσα στις δύο ομάδες (176 vs 186 θάνατοι, αντίστοιχα; HR, 0.95; 95% CI, 0.77-1.16). Από την άλλη, στην ομάδα της ασπιρίνης καταγράφηκε μία οριακά σημαντικότερη αιμορραγική διάθεση με 34 περιστατικά με μείζονα αιμορραγία, έναντι 20 της ομάδας ελέγχου (2.5/1000 άτομα/έτος vs 1.5/1000/έτος, αντίστοιχα, HR, 1.71; 95% CI, 0.99-2.97).<sup>82</sup>



Συγγραφέας (έκδοση)	Μελέτη	Πληθυσμός (δείγμα)	Αγωγή	Στόχος (1 <sup>η</sup> καταληκτικά σημεία)	Στόχος (2 <sup>η</sup> καταληκτικά σημεία)	FU (έτη)	Αποτελέσματα (1 <sup>η</sup> -2 <sup>η</sup> ) Ασπιρίνη vs Placebo
Fowkes et al, JAMA, 2010 <sup>82</sup>	Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με εικονικό φάρμακο	3350, 50-75 ετών, χωρίς ΚΔΑΝ, ΣΒΔΠ<0.95	Ασπιρίνη vs Placebo	Θάνατο ΣΕ ή σύνθετο μη θάνατο ΣΕ ή ΑΕΕ ή επέμβαση επανααιμάτωσης	1. Σύνθετο θάνατο ή όχι ΣΕ ή στηθάγχη, ΔΧ και ΠΑΕΕ  2. Συνολική θνησιμότητα	8.2	1 <sup>η</sup> . 13.7/1000 άτομα/έτος vs 13.3/1000 άτομα/έτος; HR 1.03; 95%CI, 0.84-1.27  2 <sup>η</sup> . 22.8/1000 άτομα/έτος vs 22.9/1000 άτομα/έτος; HR 1.00; 95%CI, 0.85-1.17)
Belch et al, BMJ, 2008 <sup>83</sup>	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη με εικονικό φάρμακο	1276, >40 ετών, ΣΔ-1 ή ΣΔ-2, χωρίς ΚΔΑΝ, ΣΔΒΠ<0.99	Ασπιρίνη vs αντιοξειδωτικά vs Placebo (2x2)	1. Θάνατο ΣΕ ή ΑΕΕ, μη θάνατο ΕΜ ή ΑΕΕ ή ακρωτηριασμός άνωθεν του γόνατος  2. Θάνατο ΣΕ ή ΑΕΕ	1. συνολική θνησιμότητα  2. Μη θάνατο ΕΜ, ΑΕΕ, ΠΑΕΕ, επέμβαση επανααιμάτωσης, στηθάγχη, ΔΧ και κρίσιμη ισχαιμία των κάτω μελών	6.7	1 <sup>η</sup> . 18.2% vs 18.3%, HR 0.98, 95% CI, 0.76-1.26  Θάνατο ΣΕ ή ΑΕΕ: 6.7% vs 5.5%, HR 1.23, 0.79-1.93  2 <sup>η</sup> Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

ΚΔΑΝ: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΣΒΔΠ: Σφυρο-Βραχιόνιος Δείκτης Πίεσης, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, Placebo: Εικονικό φάρμακο, ΣΕ: Στεφανιαίο Επεισόδιο, ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, ΔΧ: Διαλείπουσα Χωλότητα, ΠΑΕΕ: Παροδικό ΑΕΕ, FU (Follow Up): Περίοδος παρακολούθησης

## Πίνακας 7. Μελέτες για το όφελος της αγωγής πρόληψης

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη POPADAD (Belch et al, BMJ 2008).<sup>83</sup> Συνέκρινε τη χορήγηση ασπιρίνης (100mg μια φορά/ημέρα), τη χορήγηση αντιοξειδωτικών (1 κάψουλα/ημέρα) με ομάδα ελέγχου εικονικού φαρμάκου (placebo) σε συνδυασμούς 2x2. Το δείγμα αποτέλεσαν 1276 άτομα, άνω των 40 ετών, με Σ.Δ.-1 ή Σ.Δ.-2, χωρίς συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔΒΠ <0.99. Δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στη μελέτη: θάνατος από στεφανιαίο επεισόδιο ή ΑΕΕ, μη θάνατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ ή ακρωτηριασμός άνωθεν του γόνατος για κρίσιμη ισχαιμία των κάτω μελών και δεύτερο, θάνατος από στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ. Στα δευτερεύοντα περιλαμβάνεται η συνολική θνησιμότητα και το έμφραγμα μυοκαρδίου (μη θάνατο), και άλλα καρδιαγγειακά επεισόδια (ΑΕΕ, ΠΑΕΕ, επέμβαση επανααιμάτωσης, στηθάγχη, διαλείπουσα χωλότητα και κρίσιμη ισχαιμία των κάτω μελών). Δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, σε κανένα συνδυασμό (18.2% ομάδες με ασπιρίνη vs 18.3% ομάδες χωρίς ασπιρίνη, HR 0.98, 95% CI, 0.76-1.26), ούτε ως προς τους θανάτους από στεφανιαία νόσο ή ΑΕΕ (6.7% vs 5.5%, αντίστοιχα, HR 1.23, 0.79-1.93).<sup>83</sup>

## Κεφάλαιο 7

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) στην περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια αποτελεί αντικείμενο συζήτησης σε διάφορες επιστημονικές πλατφόρμες. Πολλαπλές μελέτες έχουν συνδέσει την ΠΑΝ με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο σε συμπτωματικό όσο και ασυμπτωματικό στάδιο.<sup>9, 60</sup> Ο ΣΒΔΠ αποτελεί ισχυρό δείκτη γενικευμένης αρτηριοσκλήρυνσης και καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο οι χαμηλές τιμές (<0.9), ενδεικτικές αθηρωματικών στενώσεων, όσο και οι υψηλές (>1.4), αντιπροσωπευτικές

αρτηριακής απασβέστωσης.<sup>29</sup> Τα περισσότερα δεδομένα ωστόσο, προέρχονται από μελέτες σε συμπτωματικούς πληθυσμούς ασθενών και από επιδημιολογικές μελέτες, ενώ λείπουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που εξετάζουν προοπτικά τη χρήση του υπερήχου, είτε μέσω λήψης ΣΒΔΠ, είτε ως εξέταση Duplex, στο screening αποκλειστικά ασυμπτωματικών ασθενών με ΠΑΝ και ποσοτικοποιούν τη βελτίωση της πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εντόπισε 5 άρθρα που αναλύουν την ανάδειξη του ΣΒΔΠ σε παράγοντα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου και θνησιμότητας, ανεξάρτητα από τους λοιπούς γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Η “ABI Collaboration”<sup>70</sup>, μια μετανάλυση που περιλαμβάνει δεδομένα μελέτης 16 πληθυσμών (48295 άτομα), περιγράφει πως ακόμη και μετά από προσαρμογή για το Framingham Risk Score, ο χαμηλός ΣΒΔΠ (<0.9) σχετίστηκε με σχεδόν διπλάσια ποσοστά 10ετούς γενικής θνησιμότητας, καρδιαγγειακής θνησιμότητας και μείζονα στεφανιαία επεισόδια από τα αντίστοιχα ποσοστά σε κάθε κατηγορία κινδύνου του FRS, ξεχωριστά. Επίσης, ανέδειξε ότι το 19% των ανδρών και το 36% των γυναικών μπορούσε να επαναταξινομηθεί με βάση το ΣΒΔΠ σε διαφορετικό βαθμό κινδύνου από ότι σε σχέση με την αρχική ταξινόμηση με βάση το FRS ακόμη κι αν δεν υπολόγισε το δείκτη NRI (Net Reclassification Improvement: δείκτης βελτιωμένης επαναταξινόμησης), ένα δείκτη ποσοτικοποίησης της δυνατότητας επαναταξινόμησης ενός προγνωστικού παράγοντα. Οι υπόλοιπες 4 μελέτες (ARIC, Health ABC, MESA και Rotterdam) υπολόγισαν το NRI με ποσοστό βελτιωμένης επαναταξινόμησης 0.8%-7.9%.<sup>73, 74, 75, 76</sup> Αν και στις δύο μεγαλύτερες μελέτες (ARIC και Rotterdam),<sup>73, 76</sup> το NRI για τα στεφανιαία και συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, ωστόσο ήταν κλινικά σημαντικό (7.9%) στη μελέτη με το μεγαλύτερο ποσοστό στεφανιαίων επεισοδίων [Health ABC, 351/2191 (16%),].<sup>74</sup>

Εκτός του ΣΒΔΠ, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες πρόβλεψης ενδεικτικοί αθηρωματικής νόσου. Ο δείκτης απασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών (CAC: Coronary Artery Calcium) και της πάχυνσης του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα (cIMT: Carotid Intima-Media Thickness) αποτελούν παράγοντες πρόβλεψης αυξημένου αθηρωματικού κινδύνου αθροιστικά και ανεξάρτητα από το FRS. Στη μελέτη MESA (Yebo et al)<sup>75</sup> ο CAC σχετίστηκε ανεξάρτητα με τη συμπτωματική στεφανιαία νόσο μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση (HR 2.60, 95% CI: 1.94-3.50) και παρουσίασε τη σημαντικότερη βελτίωση του δείκτη επαναταξινόμησης NRI (65.9%). Στην ίδια μελέτη το cIMT παρουσίασε NRI 10.2%. Παρομοίως στη μελέτη Rotterdam (Kavousi et al)<sup>76</sup> η προσθήκη του CAC βελτίωσε την ακρίβεια πρόβλεψης κινδύνου του FRS με NRI σε όλες τις κατηγορίες κινδύνου 19.3% και την κατηγορία μέσου κινδύνου 39.3%. Σε ένα πληθυσμό με δυσλιπιδαιμία και ΣΔ, η άθροιση του cIMT στο FRS επίσης βελτίωσε την πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου από ότι το FRS αποκλειστικά.<sup>84, 85</sup> Από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτει ότι παρόλο που η απευθείας σύγκριση μεταξύ των δεικτών NRI των διαφόρων διαγνωστικών μεθόδων είναι δύσκολη λόγω των μεθοδολογικών διαφορών που παρουσιάζουν οι μελέτες, όπως στους ορισμούς των καταληκτικών σημείων και των κατηγοριών κινδύνου, ο ΣΒΔΠ παραμένει με βάση τα παρόντα δεδομένα το πιο χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς. Το σημαντικότερο συγκριτικό πλεονέκτημα έναντι των άλλων μεθόδων αποτελεί η εύκολη χρήση σε επίπεδο περιφερικών

ιατρείων πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Είναι εύκολο στη χρήση (με την κατάλληλη εκπαίδευση), χαμηλού κόστους, περιορισμένου χρόνου εξέτασης (10-15 λεπτά), μη επεμβατικό και εύκολα επαναλαμβανόμενο.<sup>86</sup> Η αποδοχή από τον πληθυσμό στόχο δεδομένης της ελάχιστης δυσφορίας που προκαλεί, είναι υψηλή και αυτό αποτελεί σημαντικό προαπαιτούμενο κριτήριο ένταξης για να κριθεί μια νοσογόνος κατάσταση (όπως η ΠΑΝ) κατάλληλη για υπαγωγή σε πρόγραμμα screening.<sup>55</sup> Επίσης τα άτομα με οριακά αποτελέσματα (borderline), έχουν τη δυνατότητα να επαναλάβουν την εξέταση σε διαφορετικό χρονικό διάστημα ή να την συμπληρώσουν με ένα υπερηχογράφημα Duplex, εξέταση εξίσου καλά ανεκτή ως μη επεμβατική και με μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια.<sup>87</sup>

Η συμπληρωματικότητα των δύο υπερηχογραφικών μεθόδων εξέτασης (ΣΒΔΠ με Doppler και μέθοδος Duplex) μπορεί να θεωρηθεί ότι προκύπτει από τις 3 μελέτες που αφορούν την διαγνωστική ακρίβεια στα πλαίσια screening για ΠΑΝ των κάτω μελών. Η υψηλή ακρίβεια του ΣΒΔΠ ως αρχική διαγνωστική προσέγγιση σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες. ΣΒΔΠ <0.9 παρέχει κατά προσέγγιση 72% ευαισθησία και 99% ειδικότητα στην ανίχνευση αγγειογραφικά διαγνωσμένων βλαβών σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ.<sup>88</sup> Ωστόσο τα αποτελέσματα του Wikström καταγράφουν σημαντικά χαμηλότερη ευαισθησία (20%) σε πληθυσμό ασυμπτωματικών ασθενών.<sup>77</sup> Σε μελέτη στον ίδιο πληθυσμό ασθενών, παρατηρείται συσχέτιση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων (>50%) με χαμηλό ΣΒΔΠ<0.9 ειδικά στην επιτολής μηριαία, την πρόσθια και την οπίσθια κνημιαία αρτηρία ( $p<.05$ ).<sup>78</sup> Οι Keven και Durmaz βρήκαν μια μέσου βαθμού συσχέτιση μεταξύ στενώσεων >50% και χαμηλού (<0.9) ΣΒΔΠ στον αορτολαγόνιο ( $r= 0.648$ ) και μηροϊγνυακό άξονα ( $r= 0.564$ ) ενώ χαμηλού βαθμού, σε αντίθεση με τα ευρήματα του Wikström (PIVUS), στον κνημοπερονιαίο άξονα ( $r= 0.116$ ).<sup>79</sup> Η ευαισθησία λοιπόν, του ΣΒΔΠ φαίνεται αυξημένη στις κεντρικότερες στενώσεις και μειώνεται στις περιφερικές όπου υπερέχει το υπερηχογράφημα Duplex. Η μελέτη του Santoro τέλος, ανέδειξε επίσης υπεροχή του υπερήχου και σημαντικότερη συσχέτιση με τους παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση με το ΣΒΔΠ.<sup>80</sup> Θα μπορούσε λοιπόν κανείς να ισχυριστεί σε σύνδεση και με την κατάληξη της προηγούμενης παραγράφου, ότι σε επίπεδο screening της ΠΑΝ σε ασθενείς με οριακές ή αμφισβητήσιμες (borderline) μετρήσεις ΣΒΔΠ ή μετρήσεις που δε συνάδουν με το λοιπό ιστορικό (άτυπα συμπτώματα των κάτω μελών με ΣΒΔΠ>0.9) ή ακόμη και σε ηλικιωμένους, σακχαρωδιαβητικούς ή νεφροπαθείς ασθενείς με ασυμπίεστα αγγεία (και ΣΒΔΠ>1.4), η εξέταση να πλαισιώνεται από υπερηχογράφημα Duplex που παρέχει περισσότερες πληροφορίες ως προς τη μορφολογία των βλαβών και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με το ΣΒΔΠ στις περιφερικότερες βλάβες.

Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στους διαγνωσμένους ασθενείς με ΠΑΝ φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη συνολική θνητότητα. Η ωφελιμότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ είναι γνωστή και αποτελεί ισχυρή σύσταση στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΠΑΝ (ΙΑ).<sup>24</sup> Το όφελος ωστόσο στους ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι αμφιλεγόμενο. Αυτό προκύπτει και από τις τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που επιλέχθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση. Αμφότερες δεν αναδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα καταληκτικά σημεία ανάμεσα στις ομάδες που έλαβαν ασπιρίνη έναντι των ομάδων του εικονικού φαρμάκου.<sup>82, 83</sup> Δεν ισχύει το ίδιο βέβαια για άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως οι στατίνες. Σε μία μελέτη με σκοπό την τηλεφωνική ενθάρρυνση για λήψη στατινών



(McDermott et al, The American Journal of Medicine, 2011),<sup>89</sup> έλαβαν μέρος 355 ασθενείς με ΠΑΝ (διαγνωσμένοι απεικονιστικά) με τιμή αναφοράς χοληστερόλης LDL >70 mg/dL. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς που ελάμβαναν τηλεφωνική ενθάρρυνση και ευαισθητοποίηση κάθε 6 εβδομάδες, πέτυχαν μείωση των τιμών χοληστερόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (-18.4 mg/dL vs -6.8 mg/dL, P <.010) και ήταν πιθανότερο να ξεκινήσουν ή να αυξήσουν τη στατίνη τους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (54% vs 18%, p< .001).<sup>89</sup> Μια μελέτη παρατήρησης σε περιφερειακά ιατρεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης στην Καταλονία αναφέρει ότι η χορήγηση στατίνης σε 2740 ασθενείς με ασυμπτωματική ΠΑΝ (και χαμηλό ΣΒΔΠ), χωρίς συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσο, σχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων και συνολική θνητότητα σε σύγκριση με 2740 άτομα ιδίων χαρακτηριστικών που δεν ξεκίνησαν στατίνη [7.3% (201/2740) vs 8.9% (245/2740)] για καρδιαγγειακά επεισόδια και [9.6% (263/2740) vs 11.5% (316/2740)] για συνολική θνητότητα αντίστοιχα.<sup>90</sup> Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την ένδειξη για τη χρήση στατίνης ως πρώτης γραμμής προληπτική αγωγή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ και προτρέπουν τη διενέργεια στοχευμένων μελετών στην κατεύθυνση αυτή, προς εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

## Κεφάλαιο 8

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιφερική αρτηριακή νόσος των κάτω μελών αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις. Σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας και με δεδομένο την αύξηση του προσδόκιμου ζωής στις αναπτυγμένες χώρες, ο επιπολασμός της ΠΑΝ είναι ολοένα αυξανόμενος. Τόσο η συμπτωματική, όσο και η ασυμπτωματική νόσος έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θάνατο. Η εξακρίβωση ότι η ΠΑΝ αποτελεί νόσο υποδιαγνωσμένη και κατά συνέπεια υποθεραπευμένη, αναδεικνύει την ανάγκη για τη χρήση ενός εργαλείου με διαγνωστική επάρκεια, ευκολία στη χρήση και χαμηλό κόστος για την ταυτοποίηση ασυμπτωματικών ασθενών με ΠΑΝ και την υποβολή τους σε επιθετική προληπτική αγωγή με στόχο την βελτίωση του καρδιαγγειακού τους προφίλ. Ως εκ τούτου, από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα του ΣΒΔΠ ως ανεξάρτητου παράγοντα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Το υπερηχογράφημα Duplex αποτελεί διαγνωστική μέθοδο υψηλότερης ευαισθησίας από τον ΣΒΔΠ. Ωστόσο, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους, θεωρείται μέθοδος περιορισμένης χρήσης στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου, εξαιρουμένων ειδικών πληθυσμών ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και οι νεφροπαθείς. Τέλος, φαίνεται πως δεν προκύπτει όφελος της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΠΑΝ. Υπάρχει ανάγκη μεγαλύτερων και πιο στοχευμένων προοπτικών μελετών με σκοπό την ανάδειξη αποτελεσματικότερης αγωγής πρόληψης, ως τμήμα μιας γενικότερης θεραπευτικής στρατηγικής που θα οδηγήσει στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με περιφερική αθηροσκληρωτική νόσο.

## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McKenna M, Wolfson S, Kuller L, The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-28.
2. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):180-9.
3. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr, Liao CS, Wilson PW, Steg PG; REACH Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(19):2318-26.
4. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al.: Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 382 (9901):1329-1340 2013
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown T, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121: e46-215.
6. Sumner A, Eid S, Parks A, Edris B, Reed JI. Increasing prevalence of peripheral artery disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004) [Abstract 3449]. *Circulation* 2007;116:780.
7. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. 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* 1999;19:538-45.
8. Criqui M, Langer R, Fronek A, Feigelson H, Klauber M, McCann T, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
9. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991 Jun;20(2):384-92.
10. Newman AB. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.

11. Transatlantic Inter-Society Consensus Document (TASC). Management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;31:s5-35.
12. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A Systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1545 – 1602.
13. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459 – 1544.
14. Critical limb ischemia: management and outcome. A report of a national survey by The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:108-13.
15. Carvounis CP, Nikas N. Prevalence of peripheral arterial disease in subjects at moderate cardiovascular risk: Greek results of the PANDORA study. *Hellenic J Cardiol.* 2014 Jul-Aug;55(4):294-304.
16. Argyriou C, Saleptsis V, Koutsias S, Giannoukas AD. Peripheral arterial disease is prevalent but underdiagnosed and undertreated in the primary care setting in central Greece. *Angiology.* 2013 Feb;64(2):119-24.
17. Murabito JM, D’Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent Claudication: a risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
18. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ, et al. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1182-7.
19. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al., HOPE study investigators. Impact of Ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:17-24.
20. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996 Dec;25(6):1172-81.
21. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001 Apr 1;153(7):666-72.
22. Hardman R, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(4):378-88.

23. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barsnes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):e71-e126
24. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Mar;55(3):305-368.
25. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg* 2004;39:351e6.
26. Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1386e92.
27. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2014;114:928e32.
28. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010;31:1967e74.
29. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506e12.
30. Dhaliwal G, Mukherjee D. Peripheral arterial disease: epidemiology, natural history, diagnosis and treatment. *Int J Angiol*. 2007; 16:36–44.
31. Xu D, Li J, Zou L, Xu Y, Hu D, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010;15:361–9.
32. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of An international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18–20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation*. 1993;88:819–28.
33. Høyeri C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg. Society for. Vasc Surg*. 2013;58:231–8.

34. Pellerito JS, Polak JF Introduction to vascular ultrasonography. 6th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2012
35. Yousuf AM, Pai NB, Kaul A, Gerst PH. Noninvasive evaluation of vascular diseases. *Hosp Physician*. 1999; 35:48–53.
36. Gerhard Herman M, Gardin JM, Jaf M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing a report from the American society of echocardiography and the society of vascular medicine and biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19:955–72
37. Γιαννούκας Α., Λαμπρόπουλος Ν. “Υπερηχογραφική διερεύνηση των αγγειακών παθήσεων.” Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2013.
38. Kisslo JA, Adams DB. Principles of Doppler echocardiography and the Doppler examination #1. London: Ciba-Geigy; 1987.
39. Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement. *Circulation*. 2000; 102: e126–63.
40. Heijenbrok-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology* 2007; 245: 433-9.
41. Kohler TR, Nance DR, Cramer MM, et al. Duplex scanning for the diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: a prospective study. *Circulation* 1987;76:1074-80.
42. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415e24.
43. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1192e8.
44. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315e81.
45. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
46. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;63:79e87.

47. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;231:283e90.
48. Dorffler Melly J, Koopman MM, Adam DJ, Buller HR, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000535.
49. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1936e44.
50. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:1376e83.
51. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Maene L, Beelen R, Keirse K, et al. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:235e53.
52. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:357e62.
53. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51(Suppl. 5):52se68s.
54. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, et al. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:616e22.
55. Wilson JM, Jungner yg. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.
56. Bergqvist D, Bjorck M, Wanhainen A. abdominal aortic aneurysm-to screen or not to screen. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:13-8.
57. Moutinho M, Simões I, Rodrigues S, Abreu D, Silva E, Sousa P, et al. Global Impact of Peripheral Obstructive Arterial Disease in Portugal: An Eight Year Study. *Acta Med Port* 2019;32:348-354
58. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe rJ, Jones K, thompson MM, Holt PJ. Epidemiological study of lower limb amputation in England between 2003 and 2008. *Br J Surg* 2010;97:1348-53.

59. Criqui MH, Denenberg JO: The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med* 1998;3:241–245.
60. McDermott M, Guralnik J, Ferrucci L, Tian L, Liu K, Liao Y, et al. Symptomatic peripheral arterial disease is associated with more adverse lower extremity characteristics than intermittent claudication. *Circulation* 2008;117:2484-91.
61. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1e45
62. Foley TR, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham T, Amsterdam EA, et al. High-Intensity Statin Therapy Is Associated with Improved Survival in Patients with Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6.005699.
63. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
64. Mahoney EM, Wang K, Keo HH, Duval S, Smolderen Kg, Cohen DJ, et al. Vascular hospitalization rates and costs in patients with peripheral artery disease in the United States. *Circ Cardiovasc Qual outcomes* 2010;3:642-51.
65. Margolis J, Barron JJ, grochulski WD. Health care resources and costs for treating peripheral artery disease in a managed care population: results from analysis of administrative claims data. *J Manag Care Pharm* 2005;11:727-34.
66. Vaidya A, Joore MA, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Severens JL. Screen or not to screen for peripheral arterial disease: guidance from a decision model. *BMC Public Health* 2014;14:89.
67. Giannoukas AD, Chabok M, Spanos K, Nicolaides A. Screening for Asymptomatic Carotid Plaques with Ultrasound. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(3):309-12.
68. Ferket BS, Spronk S, Colkesen eB, Hunink Mg. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med* 2012;125:198-208.e3.
69. Leng GC, Fowkes Fg. the edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin epidemiol* 1992;45:1101-9.
70. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:197-208.

71. Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability, reproducibility and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:443-51.
72. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
73. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis*. 2012;220:160-7.
74. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al; Health, Aging, and Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010;171:540-9
75. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-95.
76. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:438-44.
77. Wikström J, Hansen T, Johansson L, Lind L, Ahlström H. Ankle brachial index <0.9 underestimates the prevalence of peripheral artery occlusive disease assessed with whole-body magnetic resonance angiography in the elderly. *Acta Radiol*. 2008;49(2):143-149.
78. Wikström J, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Lind L. Lower extremity artery stenosis distribution in an unselected elderly population and its relation to a reduced ankle-brachial index. *J Vasc Surg*. 2009;50(2):330-334
79. Keven A, Durmaz MS: The importance of community screening of asymptomatic elderly for peripheral arterial disease by Doppler ultrasound and ankle-brachial index. *J Ultrason* 2017; 17: 235-240.
80. L. Santoro, A. Flex, A. Nesci, P.M. Ferraro, G. De Matteis, et al. Association between peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors: role of ultrasonography versus ankle-brachial index. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3160-3165.
81. Santoro L, Ferraro PM, Flex A, Nesci A, De Matteis G, Di Giorgio A, et al. A New semiquantitative ultrasonographic score for peripheral arterial disease assessment and its association with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res* 2016;39:868-873.
82. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-8.



83. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
84. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnuovo S, Sanvito S, Gerosa L, Veglia F, Keidar S, Tremoli E, Sirtori CR. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007;191:403–8.
85. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1158–62.
86. Mohler ER III, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miami M, Criqui MH, Hiatt WR, Hirsch AT. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med* 2004;9:253–60.
87. Fowkes FGR, Housley E, Macintyre CCA, Prescott RJ, Ruckley CV. Variability of ankle and brachial systolic pressures in the measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease. *J Epidemiol Commun Health* 1988;42:128–33
88. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(4):391-398
89. McDermott MM, Reed G, Greenland P, Mazor KM, Pagoto S, Ockene JK, et al. Activating peripheral arterial disease patients to reduce cholesterol: a randomized trial. *Am J Med*. 2011 Jun;124(6):557-65
90. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, et al. Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J AmColl Cardiol*. 2016;67(6):630-640.