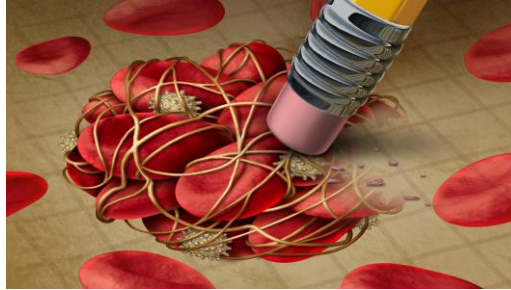




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*"Επιδημιολογία και Επίπτωση της Περιφερειακής  
Αρτηριακής Νόσου. Νεότερα Δεδομένα"*

υπό

**ΧΑΤΖΗ ΧΟΥΣΕΙΝ ΙΡΦΑΝ**

Ειδικού Παθολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
*«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»*

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:**

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας *-(Επιβλέπων)*,
2. Μιλτιάδης Ματσάγκας , Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ιωάννης Κακίσης , Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Νικόλαος Ρούσσας, Αγγειοχειρουργός

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** Epidimiology and Incidence of Peripheral Artery Disease (PAD). New Data.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή κύριο Μιλτιάδη Ι. Μασσάγκα και την ομάδα του

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Γεώργιο Κούβελο για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και τη σύζυγό μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	7
Εισαγωγή.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
<b>1. Καρδιαγγειακό σύστημα .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Η αιματική κυκλοφορία.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Αθηροσκλήρωση.....</b>	<b>18</b>
3.1 Αθηροθρόμβωση .....	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	22
1.Μεθοδολογία.....	22
2. Αποτελέσματα.....	24
2.1 Ορισμός ΠΑΝ. ....	24
2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες. ....	24
2.3 Επιδημιολογία .....	29
2.4 Σταδιοποίηση της ΠΑΝ κατά την κατάταξη Fontaine και συμπτωματολογία .....	34
2.4.1 Στάδιο I: ασυμπτωματική νόσος.....	35
2.4.2 Στάδιο II: εμφάνιση διαλείπουσας χωλότητας.....	35
2.4.3. Στάδιο III, εμφάνιση ισχαιμικού άλγους κατά την ηρεμία ή την ανάπαυση .....	37
2.4.4. Στάδιο IV: Ισχαιμικά έλκη – γάγγραινα – απώλεια ιστού.....	37
2.5 Διάγνωση.....	39
2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση. ....	40
2.6.1 Συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	40
2.6.2 Επεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι .....	41
<b>3. Συμπεράσματα.....</b>	<b>43</b>
Βιβλιογραφία.....	46

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ) είναι μια παθολογία που προσβάλλει τα αγγεία των σε σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού, έχοντας συνέπειες τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στο προσδόκιμο της επιβίωσης των ασθενών. Υπάρχει μια γενικότερη επιδημιολογική τάση για αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών ασθενειών, παγκοσμίως, γεγονός που επηρεάζει και τον επιπολασμό της ΠΑΝ.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας πτυχιακής είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εύρεση των πιο σύγχρονων δεδομένων που αφορούν την επιδημιολογία, τους παράγοντες επικινδυνότητας και τη θεραπεία της νόσου.

**Μεθοδολογία:** Για τους σκοπούς της βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων επιστημονικής βιβλιογραφίας Pubmed, ScienceDirect, SCOPUS και CINAHL, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά “peripheral artery disease” , “PAD” , “Vascular Medicine” , “Epidemiology” , “Diagnosis” , “Therapy” , “Classification”.

**Συμπεράσματα:** Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια αυξητική τάση στη συχνότητα της νόσου, γεγονός που συμπίπτει με την αυξητική επιδημιολογική τάση σε όλες τις καρδιαγγειακές νόσους. Οι σημαντικότεροι παράγοντες επικινδυνότητας είναι και στην περίπτωση της ΠΑΝ η γήρανση του πληθυσμού, το κάπνισμα, ο διαβήτης και η υπέρταση.

## ABSTRACT

**Introduction:** Peripheral Artery Disease (PAD), is a vascular pathology that affects a significant percentage of the population and affects both the quality of life and the life expectancy of the patients. There is a general epidemiological trend towards the increase of prevalence of cardiovascular diseases a fact that also affects the prevalence of PAD.

**Aim:** The aim of the current thesis is the systematic review of literature to summarize the latest evidence towards epidemiology, risk factors and therapy of the disease.

**Methods:** For the purpose of this systematic review, a literature research was conducted in the databases Pubmed, ScienceDirect, SCOPUS and CINAHL, using the keywords “peripheral artery disease” , “PAD” , “Vascular Medicine” , “Epidemiology” , “Diagnosis” , “Therapy” , “Classification”.

**Conclusion:** An increase in the prevalence of PAD is evident, especially in the last decade, a fact that corresponds with the increase in the prevalence of all cardiovascular diseases. The most important risk factors include the aging of the general population, smoking, diabetes and hypertension

## Εισαγωγή

Η Περιφερειακή Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ), είναι μια προοδευτική, αθηρωσκληρωτική και εμφρακτική νόσος, η οποία επηρεάζει περισσότερο από 8. Εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω τα επόμενα χρόνια, αφού είναι δεδομένη η γήρανση του πληθυσμού (Allison et al., 2007, Morley et al., 2018). Η πρόωπη διάγνωση της ΠΑΝ είναι ιδιαίτερα σημαντική για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου και για την αποτροπή νοσηρότητας που περιλαμβάνει καρδιακές προσβολές, εγκεφαλικά, ακρωτηριασμούς άκρων και σε μικρότερο ποσοστό, τον θάνατο των ασθενών (FJ et al., 2007, Lyden et al., 2006). Στην ΠΑΝ, μειώνεται η κυκλοφορία του αρτηριακού αίματος στα κάτω άκρα, γεγονός που οδηγεί στην ισχαιμία των σκελετικών μυών και έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική χωλότητα (και επακόλουθη δυσφορία του ασθενή), όταν βαδίζει ακόμη και σε μικρές αποστάσεις. Η χωλότητα είναι ένα από τα πιο συχνά αναγνωρίσιμα συμπτώματα της νόσου. Τυπικά εμφανίζεται σε μικρό χρονικό διάστημα μετά από την έναρξη μιας προσπάθειας βάρδισης και σταματάει όταν σταματάει και η αντίστοιχη προσπάθεια. Η περιγραφή του συμπτώματος από τους ασθενείς συμπεριλαμβάνει πόνο, κράμπες και αίσθημα κόπωσης στις γάμπες (Hamburg et al., 2017).



Αν και η χωλότητα θεωρείται το τυπικότερο σύμπτωμα αλλά και το σύμπτωμα με τη συχνότερη εμφάνιση στους ασθενείς με ΠΑΝ, μόνο το 1/3 (περίπου το 33%) των ασθενών που διαγιγνώσκονται με την πάθηση αναφέρουν την χωλότητα σαν μέρος των συμπτωμάτων τα οποία εκδηλώνονται σε αυτούς. Η συμπτωματολογία η οποία αναφέρεται από τους ίδιους τους ασθενείς, μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου, την ανατομική τοποθεσία στην οποία εκδηλώνεται, την ηλικία του ασθενή και την ύπαρξη καταστάσεων συννοσηρότητας. Επιπλέον, οι γυναίκες είναι πιθανόν να έχουν διαφορετικά συμπτώματα σε σχέση με τους άντρες, αφού οι ορισμοί των συμπτωμάτων της ΠΑΝ βασίζονται, στη βιβλιογραφία, σε εμπειρίες που έχουν περιγράψει κατά πλειοψηφία άντρες ασθενείς. Αυτό συνέβη αφού για αρκετές δεκαετίες, θεωρούνταν ότι η ΠΑΝ ήταν μια ασθένεια η οποία επηρέαζε κυρίως τον αντρικό πληθυσμό. Όταν οι ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα τα οποία δεν είναι αντίστοιχα με αυτά της τυπικής χωλότητας, πολλοί επαγγελματίες υγείας οποίοι εκτελούν την κλινική εξέταση δεν αναγνωρίζουν τη νόσο. Αυτό έχει σαν επακόλουθο πολλοί ασθενείς να μην υποβληθούν στις απαραίτητες διαγνωστικές εξετάσεις και στις αντίστοιχες θεραπευτικές παρεμβάσεις για αυτή τη χρόνια νόσο (Finhaber et al., 2019, Arain et al., 2008, Au et al., 2013).

Επειδή πολλοί από τους ασθενείς με ΠΑΝ δεν εκδηλώνουν την συμπτωματολογία της κλασικής χωλότητας, το να βασίζονται οι επαγγελματίες υγείας στο σύμπτωμα αυτό αποκλειστικά, μπορεί να προκαλέσει την υπο-διάγνωση ή την εσφαλμένη διάγνωση της συγκεκριμένης πάθησης. Επομένως είναι εξαιρετικά πιθανόν να παρατηρηθεί και αντίστοιχη αύξηση στις συννοσηρότητες και στην θνησιμότητα λόγω της ΠΑΝ (McDermott et al., 2004). Πράγματι, η συσχέτιση της ΠΑΝ με την ηλικία και με το φύλλο έχει προταθεί, ωστόσο δεν είναι ακόμη και σήμερα διαπιστωμένη με στατιστική σημαντικότητα. Επιπλέον, η σχέση ανάμεσα στην υποκειμενική αναφορά των συμπτωμάτων και την αντικειμενική μέτρηση της οξυγόνωσης των ιστών στα κάτω άκρα κατά την άσκηση είναι ακόμη άγνωστη. Επομένως ο συνδυασμός των στοιχείων αυτών τα οποία έχουν προοπτική να παρέχουν μια πιο ολοκληρωμένη εμπειρία, μπορεί να δώσει τη δυνατότητα μιας πιο ολοκληρωμένης κατανόησης των συμπτωμάτων της

νόσου, κάτι το οποίο είναι απαραίτητο για την αύξηση των επιτυχημένων διαγνώσεων και την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας σε πρώιμο στάδιο της νόσου (Lawall et al., 2017).

Αν και οι επιπλοκές που προκαλεί η νόσος στα κάτω άκρα είναι συνήθως καταστρεπτικές για την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής του ασθενή, η ΠΑΝ μπορεί επίσης να δράσει και σαν πρόδρομη νόσος της αποφρακτικής αθηροσκληρωτικής νόσου, η οποία εκδηλώνεται τόσο στις εγκεφαλικές όσο και στις στεφανιαίες αρτηρίες. Πράγματι, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι ασθενείς με ΠΑΝ έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο που οφείλεται σε βλάβη του καρδιαγγειακού συστήματος (Fowkes et al., 2008, Ohman et al., 2006). Επιπρόθετα, οι ασθενείς με ΠΑΝ και στεφανιαία αρτηριακή ισχαιμία, έχουν αυξημένο ρίσκο να καταλήξουν από καρδιαγγειακή νόσο, σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΠΑΝ. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι η ΠΑΝ επιβαρύνει τόσο την ποιότητα ζωής του ασθενή στην καθημερινότητα, αφού εμποδίζει την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, αλλά και για την οικονομική τους ευημερία. Η ΠΑΝ είναι μια σχετικά κοινή ασθένεια, η οποία προσβάλλει περίπου 220 εκατομμύρια άτομα του γενικού πληθυσμού παγκοσμίως, ενώ ο επιπολασμός της έχει αυξητικές τάσεις. (Lawall et al., 2017).

Υπάρχει ένας αριθμός θεραπειών για την ΠΑΝ οι οποίες επικεντρώνονται κυρίως στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της χωλότητας, αλλά και τη δευτερεύουσα αποτροπή καρδιαγγειακών επιπλοκών, και διαφύλαξης της ακεραιότητας των κάτω άκρων. Οι στρατηγικές θεραπείας μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, αυτές που περιλαμβάνουν την ρύθμιση παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής του ασθενή, τις ενδοαγγειακές θεραπείες και τις χειρουργικές παρεμβάσεις.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό τη διερεύνηση των πιο πρόσφατων δεδομένων αναφορικά με την επιδημιολογία της ΠΑΝ, αλλά και των νεότερων δεδομένων που αφορούν τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου.

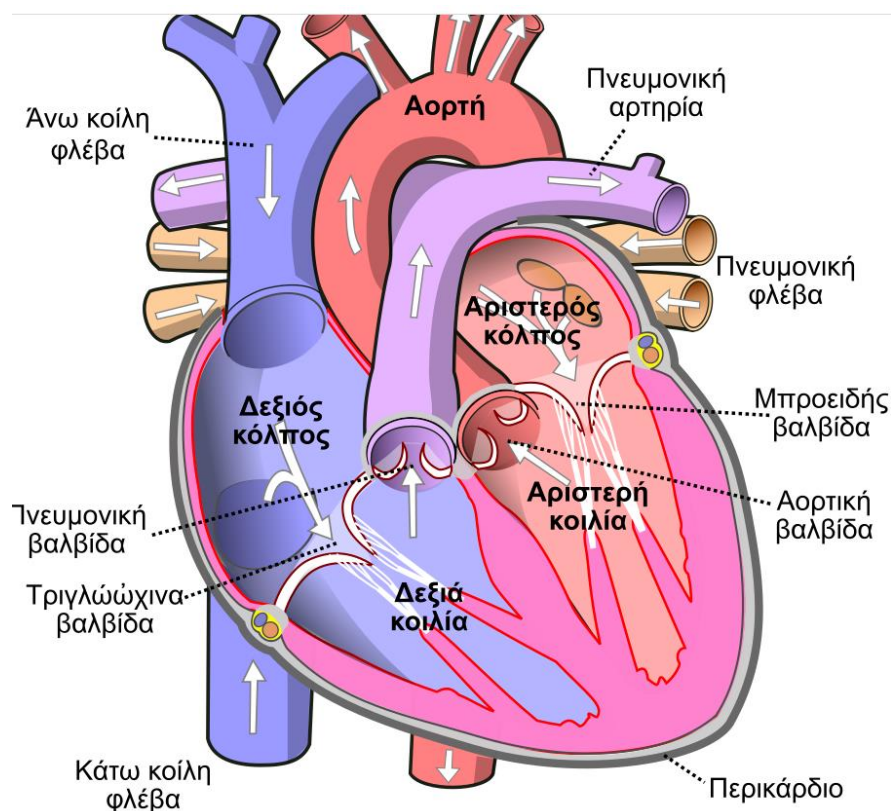
## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Καρδιαγγειακό σύστημα

Ο βασικός ρόλος του καρδιαγγειακού συστήματος είναι αρχικά η μεταφορά και στη συνέχεια η κατανομή του αίματος στους ιστούς και τα όργανα του σώματος με σκοπό τόσο τη θρέψη όσο και την οργάνωση των ιστών, αλλά και την απέκκριση των επιβλαβών προϊόντων που παράγονται από τον ενδιάμεσο μεταβολισμό. Επιπλέον, μέσω του καρδιαγγειακού συστήματος μεταφέρονται κρίσιμες για τη λειτουργία του οργανισμού ορμόνες, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά πραγματοποιείται και ρύθμιση της σωματικής θερμοκρασίας. Τα βασικό όργανο του συστήματος είναι η καρδιά, η οποία είναι ένα μυώδες, συσταλτό και κοίλο όργανο το οποίο αποτελεί στην ουσία την αντλία μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η κυκλοφορία του αίματος. Τα αγγεία τα οποία απάγουν το αίμα με κατεύθυνση από την καρδιά προς την περιφέρεια ονομάζονται αρτηρίες, ενώ τα αγγεία που επαναφέρουν το αίμα στην καρδιά με την αντίστροφη κατεύθυνση ονομάζονται φλέβες. Το φλεβικό και αρτηριακό σύστημα επικοινωνεί μέσω των τριχοειδών αγγείων, ενός δικτύου με πολύ λεπτά τριχοειδή αγγεία, μέσω των οποίων επιτυγχάνεται και η ανταλλαγή ουσιών ανάμεσα στους ιστούς και το αίμα (Shah et al., 2009).

Η καρδιά είναι μια αυτόνομη μυώδης αντλία, η οποία έχει σχήμα ανάστροφης πυραμίδας. Ανατομικά βρίσκεται τοποθετημένη στη θωρακική κοιλότητα, ενώ εναποτίθεται στο διάφραγμα, στα αριστερά της μέσης γραμμής κατά 2/3 και στα δεξιά της μέσης γραμμής κατά το 1/3. Η τοποθεσία της αντιστοιχεί προς τα εμπρός στην 3<sup>η</sup>-6 πλευρά και προς τα πίσω στον 6<sup>ο</sup>-9<sup>ο</sup> θωρακικό σπόνδυλο. Εσωτερικά, η καρδιά διαιρείται με ένα κάθετο διάφραγμα, σε δύο κύρια μέρη, τα οποία δεν έρχονται σε άμεση επικοινωνία μεταξύ τους. Το διάφραγμα αυτό ονομάζεται μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Κάθε ένα από τα δύο αυτά τμήματα αποτελείται από δύο κοιλότητες, την κοιλία προς τα κάτω και τον κόλπο προς τα επάνω. Οι κοιλίες και οι κόλποι

επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω του κολποκοιλιακού στομίου. Με βάση τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό ότι η καρδιά χωρίζεται σε τέσσερις κύριες κοιλότητες, την αριστερή κοιλία και τον αριστερό κόλπο και τη δεξιά κοιλία και το δεξιό κόλπο (Εικόνα 1) (Moore et al., 2013, Hansen et al., 2021).



Εικόνα 1. Τα βασικά ανατομικά στοιχεία της καρδιάς

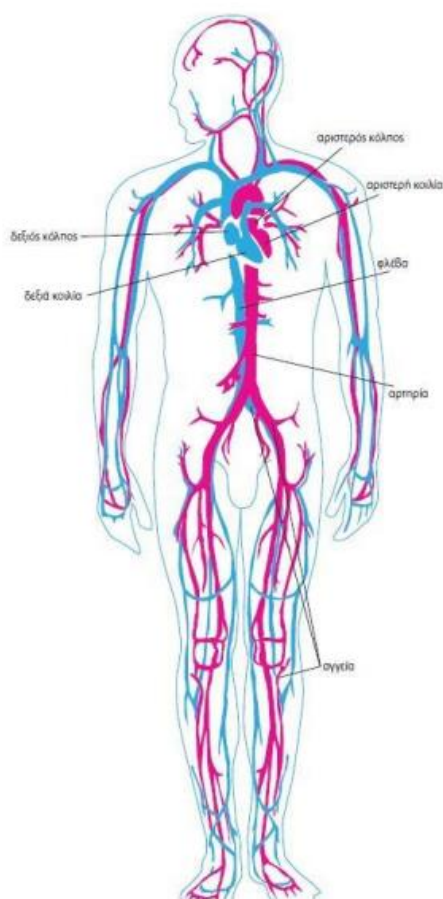
Ο αριστερός κόλπος είναι το μεγαλύτερο τμήμα της βάσης της καρδιάς, ενώ σε αυτό εκβάλλουν οι δύο δεξιές και οι δύο αριστερές πνευμονικές φλέβες. Ο αριστερός κόλπος επικοινωνεί με την αριστερή κοιλία μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας. Η αριστερή κοιλία, βρίσκεται μπροστά από τον αριστερό κόλπο και το αίμα σε αυτή εισέρχεται μέσω του αριστερού κολποκοιλιακού διαφράγματος, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί μια κατεύθυνση προς τα εμπρός και την κορυφή της καρδιάς. Από την αριστερή κοιλία εκφύεται η μεγαλύτερη σε μέγεθος αρτηρία του ανθρώπινου οργανισμού, η αορτή. Ο

δεξιός είναι ευρύτερος σε σχέση με τον αριστερό, ωστόσο έχει πιο λεπτά τοιχώματα, ενώ το αίμα που επιστρέφει στο δεξιό κόλπο περνά μέσα από δύο βασικά αγγεία την άνω κοίλη φλέβα και τον στεφανιαίο κόλπο. Τέλος, η δεξιά κοιλία ανατομικά σχηματίζει το μεγαλύτερο τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας της καρδιάς, ενώ δέχεται το αίμα από τον δεξιό κόλπο μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας. Από την δεξιά κοιλία εκφύεται η πνευμονική αρτηρία της οποίας ο κύριος ρόλος είναι η μεταφορά του αίματος στους πνεύμονες, με απώτερο σκοπό την οξυγόνωση του οργανισμού (Moore et al., 2013, Hansen et al., 2021).

## **2. Η αιματική κυκλοφορία**

Η μικρή κυκλοφορία του αίματος ξεκινάει από την πνευμονική αρτηρία και τη βάση της δεξιάς κοιλίας, ενώ διαχωρίζεται σε δύο βασικούς κλάδους, τον αριστερό και το δεξιό. Οι κλάδοι αυτοί, αφού διέλθουν από την πύλη του αντίστοιχου πνεύμονα, καταλήγουν στα τριχοειδή, που περιβάλλουν τις πνευμονικές κυψελίδες. Από τα τριχοειδή αυτά ξεκινούν επίσης οι φλεβικοί κλάδοι οι οποίοι σχηματίζουν 2-3 πνευμονικές φλέβες σε κάθε πνεύμονα, ενώ καταλήγουν στον αριστερό κόλπο της καρδιάς (Εικόνα 2) (Quarteroni et al., 2015, Lopez et al., 2009).

Αντίστοιχα, η μεγάλη κυκλοφορία αποτελείται από την αορτή η οποία έχει σαν αφετηρία την αριστερή κοιλία και μέσω των κλάδων της μεταφέρει αίμα το οποίο περιέχει οξυγόνο σε όλους τους ιστούς του σώματος. Στα τριχοειδή της περιφέρειας γίνεται η ανταλλαγή του  $O_2$  με  $CO_2$  και εκεί ξεκινούν οι φλέβες να ενώνονται μεταξύ τους και να σχηματίζουν τελικά την άνω και κάτω κοίλη φλέβα. Όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο της καρδιακής ανατομίας, τόσο η άνω όσο και η κάτω κοίλη φλέβα καταλήγουν στο δεξιό κόλπο (Εικόνα 2) (Quarteroni et al., 2015, Lopez et al., 2009).



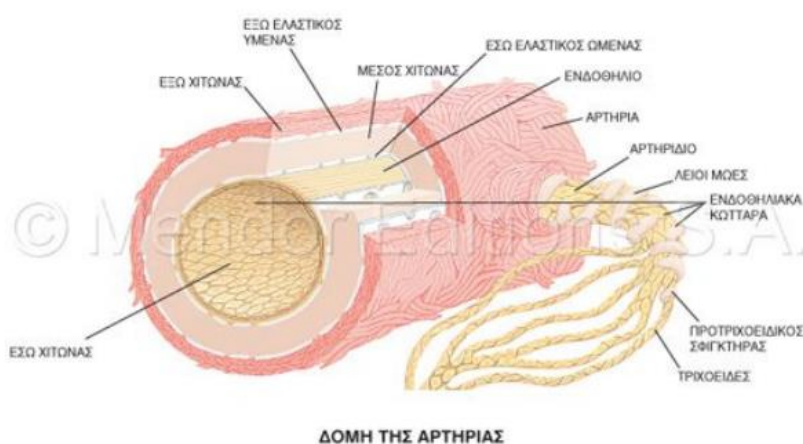
Εικόνα 2. Η κυκλοφορία του ανθρώπινου σώματος (από Moore et al., 2013)

### 3. Ανατομία των αρτηριών των κάτω άκρων

Στο καρδιαγγειακό σύστημα υπάρχουν πέντε βασικές κατηγορίες αιμοφόρων αγγείων: οι αρτηρίες, οι φλέβες, τα αρτηρίδια, τα φλεβίδια και τα τριχοειδή. Οι αρτηρίες είναι αγγεία με μεγάλο βαθμό ελαστικότητας, οι οποίες έχουν μεγάλη ισχύ, και ο κύριος ρόλος τους είναι η μεταφορά του αίματος, υπό υψηλή πίεση από την καρδιά προς του ιστούς. Οι αρτηρίες, διακλαδίζονται σε μικρότερες δομές (μικρότερη διάμετρος) οι οποίες ονομάζονται αρτηρίδια. Το τοίχωμα της κάθε αρτηρίας αποτελείται από τρία βασικά στρώματα. Αναλυτικότερα, το εσωτερικό στρώμα ονομάζεται έσω χιτώνας ή tunica intima και η σύστασή του αποτελείται κατά το μεγαλύτερο ποσοστό από το χιτώνα του ενδοθηλίου. Το ενδοθήλιο βρίσκεται τοποθετημένο πάνω σε μια μεμβράνη, που αποτελείται από συνδετικό ιστό και μεγάλο αριθμό ελαστικών ινών κολλαγόνου (Εικόνα 3). Η βασική λειτουργία του ενδοθηλίου είναι η αποτροπή της δημιουργίας

αιματικών θρομβώσεων ενώ παίζει σημαντικό ρόλο και στο συντονισμό της αιματικής ροής (Abou-Foul et al., 2017, Dousseldorp et al., 2014).

Το ενδιάμεσο στρώμα των αρτηριών ονομάζεται μέσος χιτώνας ή tunica media και αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ δομικά περιέχει λείες μυϊκές ίνες και ένα αρκετά μεγάλο σε πάχος στρώμα ελαστικού συνδετικού ιστού. Το εξωτερικό τοίχωμα των αρτηριών συναντάται στη βιβλιογραφία με τον όρο έξω χιτώνας ή tunica adventitia, και είναι λεπτότερο σε σχέση με τον ενδιάμεσο και τον εσωτερικό χιτώνα. Αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό ο οποίος έχει ακανόνιστες ίνες και έχει την ιδιότητα να προσκολλάται στους ιστούς που περιβάλλουν το αγγείο. Τόσο οι μύες των αρτηριδίων όσο και οι λείες μυϊκές ίνες των αρτηριών, νευρώνονται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Με τον τρόπο αυτό, οι αγγειοκινητικές ή vasomotor ίνες δέχονται τα νευρικά σήματα, προκειμένου να συσπαστούν και να μειώσουν τη διάμετρο των αιμοφόρων αγγείων μέσω της διαδικασίας της αγγειοσυστολής. Όταν γίνει αναστολή των νευρικών αυτών σημάτων, οι μυϊκές ίνες χαλαρώνουν, ενώ ταυτόχρονα μέσω της αγγειοδιαστολής, η συνολική διάμετρος του αγγείου αυξάνεται (Abou-Foul et al., 2017, Dousseldorp et al., 2014).



Εικόνα 3. Δομή της αρτηρίας (από Michael et al., 2014).

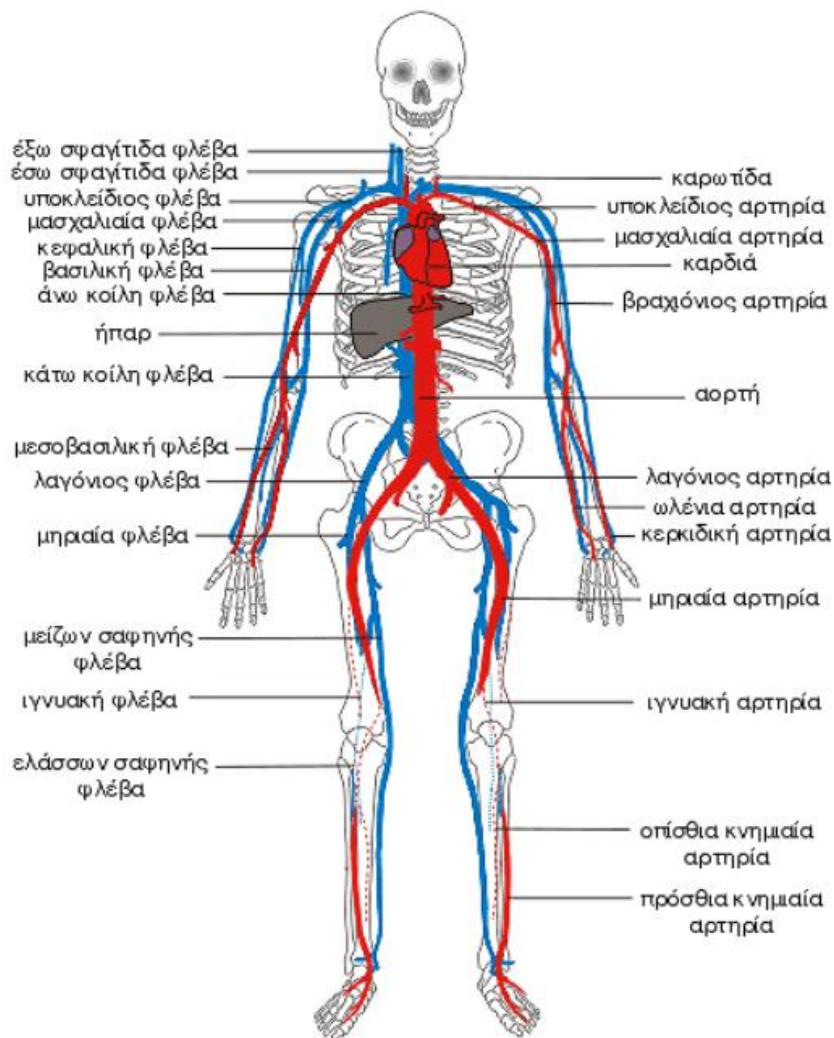
Οι μεταβολές στην τυπική διάμετρο των αρτηριών, έχουν σημαντική και άμεση επίπτωση στην αιματική πίεση και την αιματική ροή. Και στα μεγάλα αρτηρίδια, υπάρχουν τοιχώματα με τρία στρώματα τα οποία γίνονται όλο και μικρότερης

διαμέτρου όσο οδηγούνται προς τα τριχοειδή. Στα μικρά αρτηρίδια, το τοίχωμά τους έχει μόνο ένα στρώμα ενδοθηλίου αλλά και μικρό αριθμό από λείες μυϊκές ίνες, ενώ τα στοιχεία αυτά συνδέονται μεταξύ τους με συνδετικό ιστό. Τα αγγεία τα οποία έχουν τη μικρότερη διάμετρο ονομάζονται τριχοειδή και αποτελούν τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στα αρτηρίδια και τα φλεβίδια. Τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων έχουν επίσης ένα στρώμα ενδοθηλίου, το οποίο σχηματίζει μια ημιπερατή μεμβράνη. Μέσω της ημιπερατής αυτής μεμβράνης γίνεται και η ανταλλαγή του ουσιών ανάμεσα στο αίμα και τα υγρά των ιστών (Messas et al., 2013).

Σε σχέση με την πίεση του αίματος, αυτή έχει την υψηλότερη τιμή στις αρτηρίες, λίγο χαμηλότερη στα αρτηρίδια και αρκετά χαμηλότερη στα τριχοειδή. Η μεγαλύτερη σε διάμετρο αρτηρία του ανθρώπινου σώματος είναι η αορτή. Το πρώτο τμήμα της ονομάζεται στην ανατομία ανιούσα αορτή και έχει έκφυση την αορτική βαλβίδα που βρίσκεται στην αριστερή καρδιακή κοιλία. Η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία εκφύονται από την αορτική κοιλότητα (Εικόνα 4) (Messas et al., 2013).

Το αορτικό τόξο σχηματίζει καμπύλη που περνάει από την ανώτερη επιφάνεια της καρδιάς και συνδέει την κατιούσα με την ανιούσα αορτή. Από το αορτικό τόξο ξεκινούν τρεις μεγάλες αρτηρίες, οι οποίες στέλνουν αίμα στο λαιμό, τους ώμους και το κεφάλι αντίστοιχα. Οι αρτηρίες αυτές είναι το βραχιονοκεφαλικό στέλεχος ή *branchiocephalic trunk*, η αριστερή καρωτίδα και η αριστερή υποκλείδια αρτηρία ή *subclavian artery*. Η πορεία του βραχιονοκεφαλικού στελέχους είναι για μικρό μήκος ανωδική, ενώ στη συνέχεια διακλαδώνεται προκειμένου να σχηματίσει την δεξιά καρωτίδα και τη δεξιά υποκλείδια αρτηρία. Η συνέχεια του αορτικού τόξου είναι ουσιαστικά η κατιούσα αορτή, η οποία διαχωρίζεται από το διάφραγμα σε θωρακική και άνω κοιλιακή αορτή. Οι θωρακικοί αορτή έχει επιμέρους κλάδους οι οποίοι ονομάζονται μεσοθωρακική, μεσοπλευρική, οισοφαγική, περικαρδιακή και βρογχική αορτή και στέλνουν το αίμα στις αντίστοιχες ανατομικές δομές και όργανα. Επίσης, η κοιλιακή αορτή έχει έναρξη αμέσως μετά το διάφραγμα και αποτελεί τη συνέχεια της θωρακικής αορτής, ενώ διαμοιράζει το αίμα στα κοιλιοπυελικά όργανα (Moore et al., 2015).





Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της συνοπτικής περιγραφής της αρτηριακής και φλεβικής κυκλοφορίας του αίματος.

Τα κάτω άκρα αιματώνονται από τις κοινές λαγόνιες αρτηρίες, κάθε μία από τις οποίες διαιρείται σε δύο βασικές αρτηρίες. Η πρώτη είναι η έσω λαγόνια αρτηρία η οποία χορηγεί σπλαχνικούς και τοιχωματικούς κλάδους που διανέμονται αντίστοιχα στα σπλάχνα και τα τοιχώματα της μικρής πυέλου. Η δεύτερη είναι η έξω λαγόνια αρτηρία, η οποία περνάει μέσα από το βουβωνικό σύνδεσμο και μεταπίπτει στο μηρό σαν μηριαία αρτηρία. Η κάθε μία από τις μηριαίες αρτηρίες δίνει ένα μεγαλύτερο κλάδο που ονομάζεται εν τω βάθει μηριαία αρτηρία και άλλους μικρότερους κλάδους, οι οποίοι φέρονται στην ιγνυακή χώρα και συνεχίζουν σα ιγνυακή αρτηρία. Στη συνέχεια, η ιγνυακή αρτηρία δίνει της πρόσθια κνημιαία, την οπίσθια κνημιαία και την περνιαία

αρτηρία. Η πρόσθια και η οπίσθια κνημιαία δίνουν κλάδους μέσω των οποίων αγγειώνεται η ραχιαία και η πελματιαία επιφάνεια του ποδιού (. Moore et al., 2015)

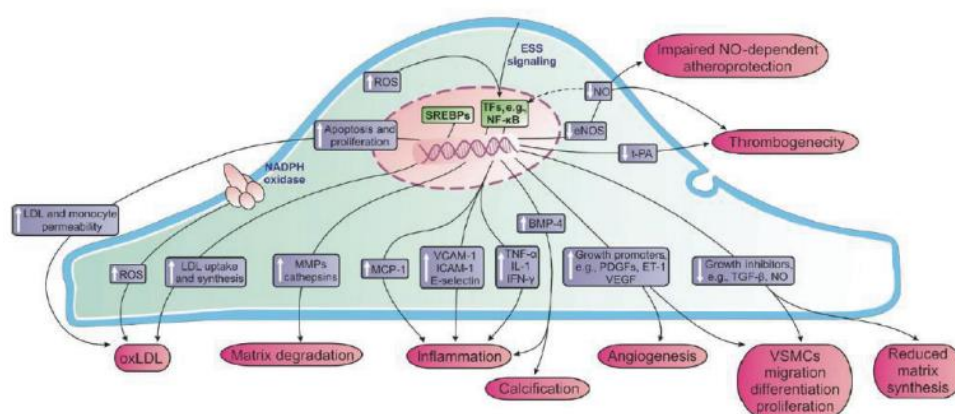
### 3 Αθηροσκλήρωση

Η δράση ορισμένων παραγόντων επικινδυνότητας, μπορεί να επιβαρύνει τη δομή και τη λειτουργία του ενδοθηλίου, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου και την αύξηση της διαπερατότητάς του σε ένα αρκετά μεγάλο αριθμό από ουσίες, όπως είναι η LDL (Low Density Lipoprotein – λιποπρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους). Επιπλέον, η δράση των βλαπτικών αυτών παραγόντων διευκολύνει την προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Σε συνέπεια της δυσλειτουργίας τους, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν ένα σύνολο παραγόντων όπως είναι ο Intracellular Adhesion Molecule -1 (ICAM-1) και ο Vascular Cell Adhesion Molecule -1 (VCAM-1) οι οποίοι αυξάνουν την προσέλκυση T-λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων (Rafieian et al., 2014).

Αναλυτικότερα, τα μονοκύτταρα απομακρύνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και καταλήγουν στην υποενδοθηλιακή στιβάδα, στην οποία και ακολουθεί η μετατροπή τους σε μακροφάγα. Το επόμενο στάδιο είναι η παραγωγή του TNF (tumor Necrosis Factor) και της IL-1 (ιντερλευκίνη -1). Μέσω των δύο αυτών παραγόντων αυξάνεται η συγκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται και η παραγωγή MCP-1, γεγονός που αυξάνει τη συγκέντρωση των λευκών αιμοσφαιρίων στο εσωτερικό της νεοσχηματιζόμενης αθηρωματικής πλάκας. Επιπρόσθετα, σχηματίζονται και ένα σύνολο τοξικών οξειδωτικών ουσιών όπως είναι η DADPH (δινουκελοτιδική φωσφατάση της νικοτανιδικής αδενοσίνης), και η ξανθοξειδάση. Οι ουσίες αυτές έχουν επίδραση στο μόριο της LDL χοληστερόλης το οποίο και οξειδώνουν. Στη συνέχεια η LDL χοληστερόλη φαγοκυτταρώνεται από τα αντίστοιχα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και μετατρέπεται σε εστέρες χοληστερόλης και αφρώδη κύτταρα (ονομάζονται έτσι λόγω της μορφής τους κατά τη μικροσκόπηση). Μετά από τον καταρράκτη γεγονότων που περιγράφηκε, εντοπίζεται

μακροσκοπικά και η πρώτη αθηρωμάτωση, μέσω των λιπιδών γραμμώσεων. Η αθηρωμάτωση σε αυτό το στάδιο περιλαμβάνει έναν λιπώδη πυρήνα που αποτελείται από αφρώδη κύτταρα, λευκοκύτταρα και αστέρες χοληστερόλης οι οποίες περιβάλλονται από λεία μυϊκά κύτταρα αλλά και ινίδια που έχουν σα βασικό συστατικό το κολλαγόνο (Bobryshev et al., 2006, Babaev et al., 1999).

Επιπρόσθετα, τα Τα-λεμφοκύτταρα, έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται με την VCAM-1 και να διαπιδούν στο εσωτερικό της υποενδοθηλιακής στιβάδας. Η μεταφορά αυτή διευκολύνεται από τους τρεις χυμοκίνες, την Inducible protein -10 (IP-10), την Monokine induced by IFN-g και την IFN-inducible T- Cell Chemoattractant (I-TAC). Οι χυμοκίνες αυτές συνδέονται με συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των Τα-λεμφοκυττάρων και οι οποίοι ονομάζονται CXCR3. Τα Τα-λεμφοκύτταρα τα οποία βρίσκονται στην υποενδοθηλιακή στιβάδα, φέρουν στην επιφάνειά τους αντιγονικούς υποδοχείς (επιτόπια), μέσω των οποίων γίνεται η φαγοκυττάρωση της οξειδωμένης LDL και η μετατροπή της σε αφρώδη κύτταρα. Επίσης, τα T-λεμφοκύτταρα, υπάρχει η πιθανότητα να μετατραπούν σε T-βοηθητικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να παράγουν INF-γ, IL-1, και TNF, αλλά και T-βοηθητικά κύτταρα 2 τα οποία μπορούν να παράγουν IL-10 και IL-4 (Εικόνα 5) (Hansson et al., 2009).



Εικόνα 5. Η φλεγμονώδης διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Είναι εμφανές ότι η αθηροκλήρωση είναι μια σύνθετη διαδικασία η οποία δεν στηρίζεται μόνο στην απλή συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης (από Chatzizisis et al., 2007).

Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης κατέχουν και οι MMPs (μεταλλοπρωτεάσες), οι οποίες αποδομούν την μεσοκυττάρια ουσία. Οι MMPs είναι ένα σύνολο από 25 πρωτεάσες οι οποίες παράγονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα (μεγαλύτερο ποσοστό), από τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας βασικό ρόλο παίζει η MMP-2 (γελατινάση Α) και η MMP-9 (γελατινάση Β). Οι δύο αυτές MMPs διευκολύνουν τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων εντός του έσω χιτώνα (Fonsenka et al., 2014).

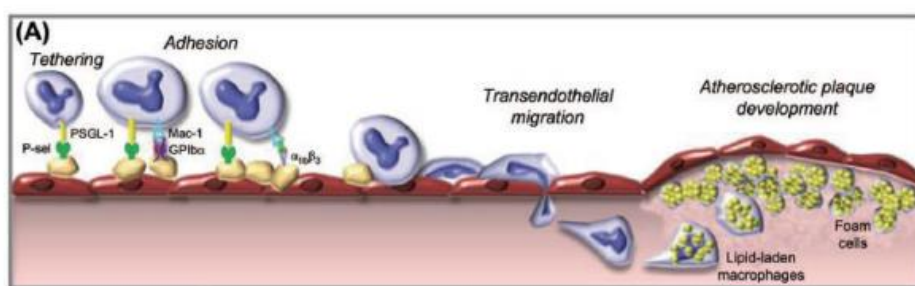
### **3.1 Αθηροθρόμβωση**

Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης παίζουν και τα αιμοπετάλια, τα οποία είναι ακυτταρικά στοιχεία του αίματος και βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των μεγακαρυοκυττάρων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, κυκλοφορούν στο αίμα, κοντά στο τοίχωμα των αγγείων, χωρίς όμως να προσκολλώνται σε αυτά. Στα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης, η ρήξη του τοιχώματος δεν αποτελεί τη βασικότερη αιτία για την συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα. Αντίθετα, η προσέλκυση και η συγκόλληση των αιμοπεταλίων γίνεται λόγω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Στο πρώιμο στάδιο σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας, παρατηρείται επιπλέον και μείωση της λειτουργίας των αντιθρομβωτικών μηχανισμών που υπάρχουν στον οργανισμό, αλλά και αυξημένη δραστηριότητα των συστηματικών παραγόντων, των προθρομβωτικών και προφλεγμονοδών παραγόντων αλλά και ορισμένων οξειδωτικών ουσιών. Οι ουσίες αυτές μεταφέρονται τόσο μέσω της ροής του αίματος, ωστόσο μερικές από αυτές βρίσκονται προσκολλημένες και στην επιφάνεια του ενδοθηλίου (Seizer et al., 2013, Greselle et al., 2017) .

Στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων υπάρχει επίσης και η GPIIb (γλυκοπρωτεΐνη), η οποία μπορεί να συνδεθεί με τον παράγοντα Willebrand και την P-σελεκτίνη που βρίσκονται στην υποενδοθηλιακή στιβάδα και στη επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία δεν έχουν φυσιολογική λειτουργία, έχουν στην επιφάνειά τους ιντεγρίνες και σελεκτίνες, αλλά και τον παράγοντα Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule -1 (PECAM), ο

οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του βαθμού συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (Seizer et al., 2013, Greselle et al., 2017).

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας έχει επίσης σα συνέπεια την έκθεση μορίων που βρίσκονται στη μεσοκυττάρια ουσία, όπως για παράδειγμα ινιδονεκτίνη, λαμίνη, θρομβοσπονδίνη, φιβριουλίνη και ινώδια κολλαγόνου, στην κυκλοφορία του αίματος, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αλληλεπίδραση μεταξύ του αρτηριακού τοιχώματος και των αιμοπεταλίων. Ο καταρράκτης των προαναφερθέντων γεγονότων, έχει σαν αποτέλεσμα τις βιοχημικές και μορφολογικές μεταβολές των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση της GPIIb γλυκοπρωτεΐνης και τελικά την περαιτέρω συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο τοίχωμα των αγγείων (Εικόνα 6) (Santos-Martinez et al., 2008).



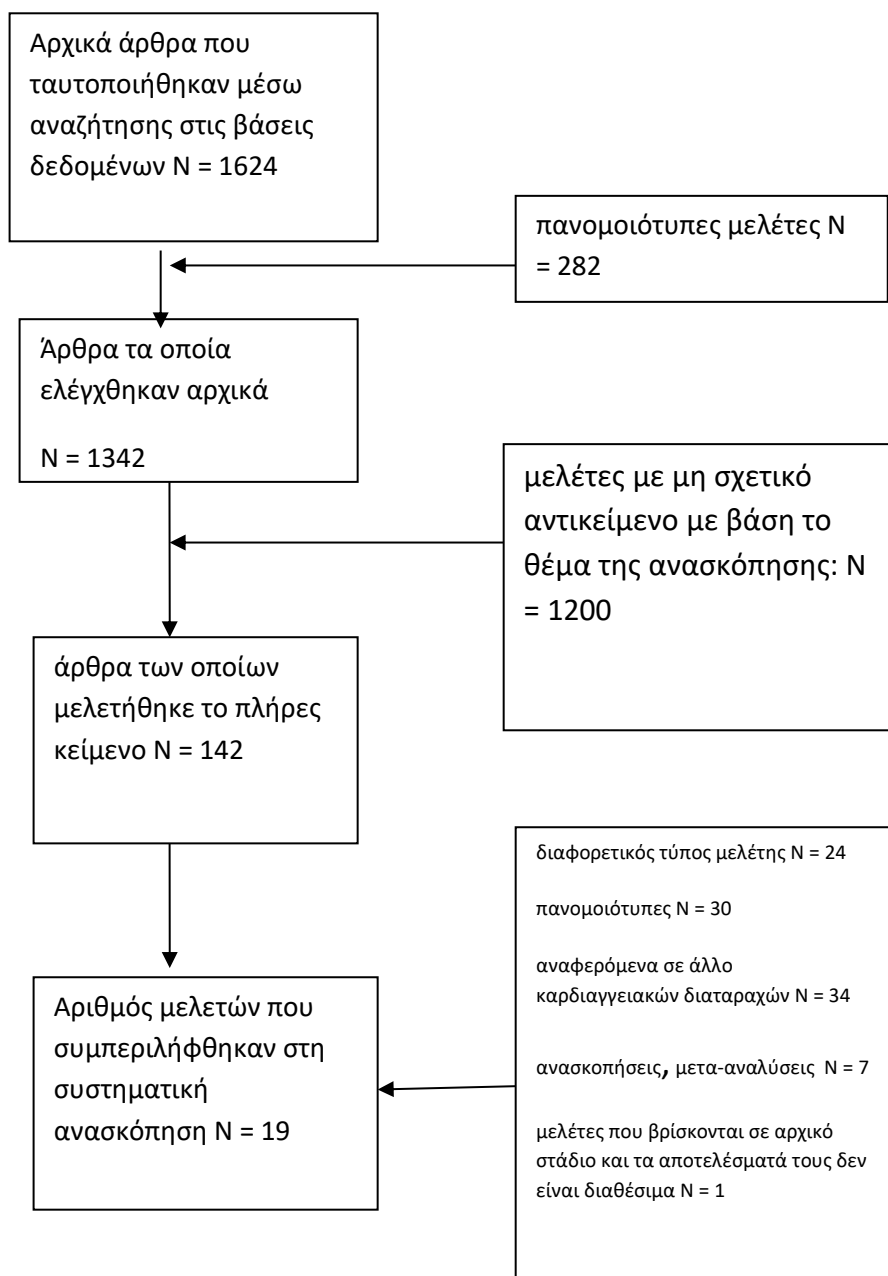
Εικόνα 6 Η διαδικασία μετανάστευσης, προσκόλλησης και συμμετοχής των αιμοπεταλίων στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας (από Kaplan et al., 2017).

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.Μεθοδολογία

Για τους σκοπούς της βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων επιστημονικής βιβλιογραφίας Pubmed, ScienceDirect, SCOPUS και CINAHL, χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο αναζήτησης “peripheral artery disease” OR “PAD” OR “Vascular Medicine” AND “Epidemiology” OR “Diagnosis” OR “Therapy” OR “Classification”. Τα κριτήρια ένταξης των μελετών συμπεριλάμβαναν μελέτες οι οποίες δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαετία, μελέτες που δημοσιεύτηκαν με γλώσσα συγγραφής τα Αγγλικά ή τα Ελληνικά, μελέτες οι οποίες περιείχαν στο δείγμα τους ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με ΠΑΝ. Οι μεθοδολογίες των μελετών οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ήταν στην πλειοψηφία τους τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, μελέτες προοπτικής ή αναδρομικές μελέτες και επιδημιολογικές μελέτες.

Από την άλλη πλευρά, εξαιρέθηκαν μελέτες οι οποίες δημοσιεύτηκαν σε χρονολογία μεγαλύτερη της τριετίας, μελέτες που συμπεριλάμβαναν ζωικά μοντέλα στο δείγμα, μελέτες που ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής και Ελληνικής (π.χ. Κινέζικη, Ισπανική), συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και μεταπτυχιακές και διδακτορικές διατριβές αλλά και μελέτες οι οποίες δεν συμπεριλάμβαναν στο δείγμα ασθενείς με ΠΑΝ ή αναφέρονταν σε γενικότερες παθήσεις του καρδιαγγειακού όπως για παράδειγμα ισχαιμίες, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αγγειακές νόσους. Η διαδικασία επιλογής των μελετών παρατίθεται στο διάγραμμα ροής του σχήματος 1.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

## **2. Αποτελέσματα**

### **2.1 Ορισμός ΠΑΝ.**

Με βάση τη πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος ή Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια, είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής έχει απόφραξη ή στένωση του αυλού των αρτηριών με αποτέλεσμα τη διακοπή ή την ελάττωση της αιμάτωσης του αρτηριακού συστήματος στα κάτω ή άνω άκρα και κατά συνέπεια τη διαταραχή της φυσιολογικής θρέψης, οξυγόνωσης ή λειτουργίας των ιστών (Fowkes et al., 2017).

### **2.2 Αιτιολογικοί παράγοντες.**

Η ΠΑΝ ανήκει στην κατηγορία των χρόνιων νοσημάτων και σαν κύριο αίτιό της αναφέρεται η αθηρωμάτωση των περιφερικών αρτηριών, με ή χωρίς συννοσηρότητα με σακχαρώδη διαβήτη. Ο αιτιολογικός παράγοντας της αθηρωμάτωσης των περιφερικών αρτηριών, αφορά περίπου το 90% των ασθενών, και έγκειται στη εναπόθεση αθηρωματικής πλάκας, η σύσταση και δημιουργία της οποίας αναλύθηκε στο γενικό μέρος, στα εσωτερικά τοιχώματα του δικτύου των αρτηριών, το οποίο και αλλοιώνεται σταδιακά. Με βάση τα στατιστικά στοιχεία που παρέχονται από τη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι η ΠΑΝ προσβάλλει σε μεγαλύτερο ποσοστό τα στελέχη των αρτηριών των κάτω άκρων. Αναλυτικότερα, οι αρτηρίες οι οποίες προσβάλλονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι οι λαγόνιες (έσω, έξω και κοινή), οι ιγνυακές και οι κνημιαίες αρτηρίες. Σπανιότερα αίτια της νόσου αποτελούν επίσης οι αγγειίτιδες, η αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα ή αγγειίτιδα του Buerger, τα ανευρύσματα, το σύνδρομο παγίδευσης της ιγνυακής αρτηρίας, η επίκτητη ή η συγγενής στένωση της



αορτής, τα αγγειακά τραύματα, η ινομυϊκή δυσπλασία και ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις όγκων (Shu et al., 2018, Fowkes et al., 2017) .

Οι τυπικοί παράγοντες ρίσκου των καρδιαγγειακών νόσων όπως είναι για παράδειγμα το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση, έχουν μελετηθεί διεξοδικά στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου. Το κάπνισμα, θεωρείται σαν ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες επικινδυνότητας εκδήλωσης της νόσου για περισσότερο από έναν αιώνα, και αρκετές μελέτες έχουν βρει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στο κάπνισμα και αρκετές μορφές ΠΑΝ. Το κάπνισμα διπλασιάζει τις πιθανότητες εκδήλωσης της νόσου σε σύγκριση με υγιείς πληθυσμούς στις ίδιες ηλικιακές κατηγορίες οι οποίοι δεν είναι καπνιστές. Επιπρόσθετα, η συχνότητα του καπνίσματος αλλά και ο συνολικός χρόνος που είναι κάποιος καπνιστής, δρα αθροιστικά στον υπολογισμό του ρίσκου για την εκδήλωση της νόσου. Από την άλλη πλευρά, το σταμάτημα του καπνίσματος έχει συσχετιστεί με μια μείωση με το ρίσκο για ΠΑΝ, ωστόσο χρειάζεται μια περίοδος αποχής τουλάχιστον 20 ετών, προκειμένου η πιθανότητες του καπνιστή να είναι ίσες με τις πιθανότητες ενός μη καπνιστή (Joosten et al., 2012, Fowkes et al., 2017).

Ο διαβήτης έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση τόσο συμπτωματικής όσο και ασυμπτωματικής ΠΑΝ. Το ρίσκο για εμφάνιση ήπιας χωλότητας είναι περίπου διπλάσιο σε ασθενείς που η ΠΑΝ είχε προέλευση το διαβήτη. Το ρίσκο για εκδήλωση ΠΑΝ, σχετίζεται επίσης με τη σοβαρότητα της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε 1% αύξηση στην αιμογλοβίνη A1c στο αίμα, το ρίσκο για ΠΑΝ αυξάνεται κατά 26%. Αντίστοιχα, η διάρκεια του διαβήτη αλλά και η χρήση εξωγενούς ινσουλίνης, συσχετίζεται επίσης με την εμφάνιση της νόσου. Η συσχέτιση της χωλότητας με το διαβήτη, βασίζεται πιθανότατα στο γεγονός ότι στους ασθενείς με διαβήτη, εκδηλώνονται αρκετές φορές νευροπάθειες, μικροαγγειοπάθειες και μολύνσεις, ενώ εμφανίζεται και ένα συγκεκριμένο μοτίβο ΠΑΝ, σύμφωνα με το οποίο επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό αρτηρίες που βρίσκονται στην περιφέρεια, και οι οποίες έχουν μικρότερες πιθανότητες για επαναγγείωση. Η παγκόσμια επιδημία του διαβήτη, η

οποία συσχετίζεται με την αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας, σε συνδυασμό με τη μείωση του καπνίσματος, μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι τα τελευταία χρόνια, πολλές από τις περιπτώσεις ΠΑΝ, οφείλονται στο σακχαρώδη διαβήτη (Thirunorati et al., 2015, Cho et al., 2015).

Η δυσλιπιδαιμία έχει διερευνηθεί ως προς τη συσχέτισή της με την ΠΑΝ, ωστόσο επειδή πολλά από τα τμήματα των λιπιδίων συσχετίζονται μεταξύ τους, η αναγνώριση συγκεκριμένων λιπιδίων που αυξάνουν το ρίσκο εκδήλωσης της νόσου είναι αρκετά δύσκολη. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, έχει δείχτει ότι συνδέονται με την ΠΑΝ, ωστόσο στις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες δεν αναφέρονται σαν ανεξάρτητος παράγοντας επικινδυνότητας. Από την άλλη πλευρά, ο λόγος της HDL χοληστερόλης σε σχέση με την ολική χοληστερόλη, φαίνεται ότι αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους δείκτες πρόβλεψης της νόσου (Aday et al., 2018).

Η υπέρταση, αναφέρεται επίσης σαν παράγοντας επικινδυνότητας της νόσου στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, ωστόσο η συσχέτιση αυτή δεν είναι το ίδιο ισχυρή όσο η συσχέτιση με το κάπνισμα ή το διαβήτη. Σε σχέση με την πίεση του αίματος, η συστολική πίεση θεωρείται σαν ανεξάρτητος παράγοντας ρίσκου ενώ αντίθετα δεν ισχύει το ίδιο με την διαστολική πίεση. Αν και στις επιδημιολογικές μελέτες, η πίεση του αίματος δεν αναφέρεται σαν ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες επικινδυνότητας, η υψηλή συχνότητα της υπέρτασης, ειδικά σε πληθυσμούς μεγαλύτερης ηλικίας, μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη συνολική εκδήλωση της ΠΑΝ στο γενικό πληθυσμό (Lane et al., 2013, Tsioufis et al., 2018).

Οι αποδείξεις για την σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην παχυσαρκία και το ρίσκο για εκδήλωση ΠΑΝ δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένες. Πιο συγκεκριμένα, οι περισσότερες μελέτες δε δείχνουν ότι η παχυσαρκία είναι δείκτης επικινδυνότητας (Fowkes et al., 2017). Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που βρίσκουν μια όχι στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο παθολογίες (Tian et al., 2018). Η ασυνέπεια ανάμεσα στα ευρήματα των μελετών, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η παχυσαρκία αναλύεται σε πληθυσμούς στους οποίους συνυπάρχουν άλλοι,

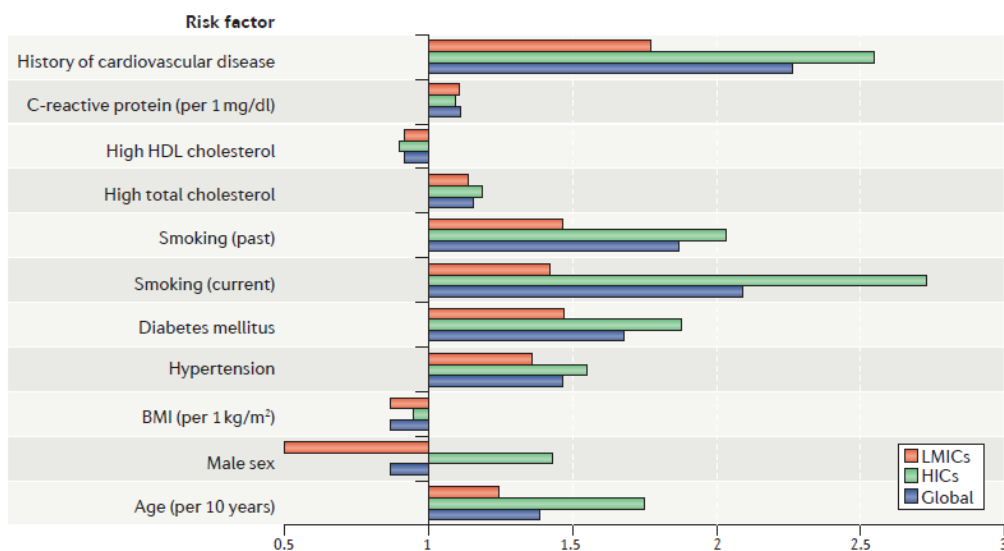
ισχυρότεροι παράγοντες επικινδυνότητας, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία. Επίσης, εικάζεται ότι η ΠΑΝ στους μεγαλύτερους σε ηλικία πληθυσμούς, σχετίζεται με άλλες χρόνιες νόσους οι οποίες μπορεί να συνεισφέρουν σε απώλεια βάρους (Fowkes et al., 2017).

Το ινωδογόνο του πλάσματος, αλλά και η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, είναι δύο δείκτες της φλεγμονής, οι οποίοι έχουν συσχετιστεί τόσο με τη συμπτωματική όσο και με την ασυμπτωματική ΠΑΝ, τόσο σε συγχρονικές όσο και σε διαχρονικές μελέτες. Αναλυτικότερα, σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι το ρίσκο για ενδιάμεση χωλότητα είναι περισσότερο από διπλάσια στους ασθενείς που έχουν αυξημένους το δείκτη της C – αντιδρώσα πρωτεΐνη του πλάσματος, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων επικινδυνότητας (Shrivastava et al., 2015). Το ινωδογόνο είναι επίσης θρομβωτικός παράγοντας και ένας δείκτης που προσδιορίζει την πήξη του αίματος, ενώ είναι ένας από τους αιματολογικούς παράγοντες που συσχετίζονται με την ΠΑΝ (Altes et al., 2018). Επίσης, και άλλοι παράγοντες φλεγμονής συσχετίζονται με την ΠΑΝ, όπως για παράδειγμα η ιντερλευκίνη -6, ωστόσο η έκταση με την οποία η φλεγμονή είναι αιτία και/ή συνέπεια της νόσου, δεν είναι ακόμη αποσαφηνισμένη (Signorelli et al., 2018).

Οι αρχικές επιδημιολογικές μελέτες για την ΠΑΝ διεξήχθησαν κυρίως σε πληθυσμούς λευκών, ωστόσο οι μεταγενέστερες μελέτες, έχουν συγκρίνει τη συχνότητα της ΠΑΝ σε ομάδες διαφορετικών εθνοτήτων. Από τα επιδημιολογικά στοιχεία που προκύπτουν από τις μελέτες αυτές, φαίνεται ότι ο επιπολασμός της ΠΑΝ, στους άντρες της ηλικιακής κατηγορίας >40 ετών, φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος στους Αфро-Αμερικάνους (8,8%) σε σχέση με τους γηγενείς Αμερικάνους (6,1%), τους λευκούς μη Ισπανόφωνους (5,5%), τους λευκούς Ισπανόφωνους (2,8%) και τους Ασιάτες (2,6%). Στη μελέτη αυτή έγινε προσαρμογή των συχνοτήτων με βάση την κοινωνική κατάσταση των ατόμων αλλά και άλλους παράγοντες επικινδυνότητας του καρδιαγγειακού συστήματος. Επομένως, οι διαφορές που παρατηρούνται στον επιπολασμό της νόσου, ανάλογα με την εθνικότητα των ασθενών, πιθανότατα δεν προέρχονται μόνο από τις διαφορές στον τρόπο ζωής ανάμεσα σε αυτές τις ομάδες

(Eraso et al., 2014). Ωστόσο, οι διαφορές στα επίπεδα ABI, ανάλογα με την εθνικότητα, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα φυσιολογικής διαφοροποίησης στον πληθυσμό και να μην προέρχονται από την ΠΑΝ. Σε αντίθεση με την στεφανιαία νόσο, δεν υπάρχουν ακόμη πολύ-εθνικές μελέτες ή μελέτες σε μετανάστες για την ΠΑΝ, οι οποίες να βοηθούν στον προσδιορισμό των αιτιών της διαφοροποίησης της συχνότητας της νόσου λόγω εθνικότητας.

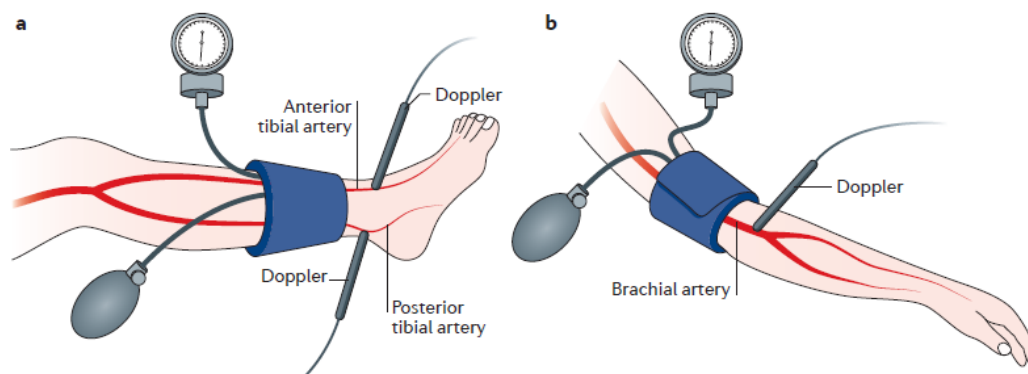
Όσον αφορά το γενότυπο, και το γεγονός ότι μπορεί να συνεισφέρει στην κληρονομικότητα της νόσου, υπάρχει ένας μικρός αριθμός από μικρές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων, και έχουν μελετηθεί συγκεκριμένες συσχετίσεις ανάμεσα σε γονιδιακούς πολυμορφισμούς και την ΠΑΝ. Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί μέχρι και σήμερα ένας γονότυπος ή μια αλληλουχία που να επαναλαμβάνεται στις μελέτες αυτές (Kullo et al., 2014, Wassel et al., 2012).



Εικόνα 7. Παράγοντες επικινδυνότητας της περιφερειακής αρτηριακής νόσου. Με πορτοκαλί χρώμα απεικονίζεται η συχνότητα στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, με πράσινο χρώμα η συχνότητα στις χώρες χαμηλού εισοδήματος και με μπλε χρώμα παγκοσμίως (από Criqui et al., 2015).

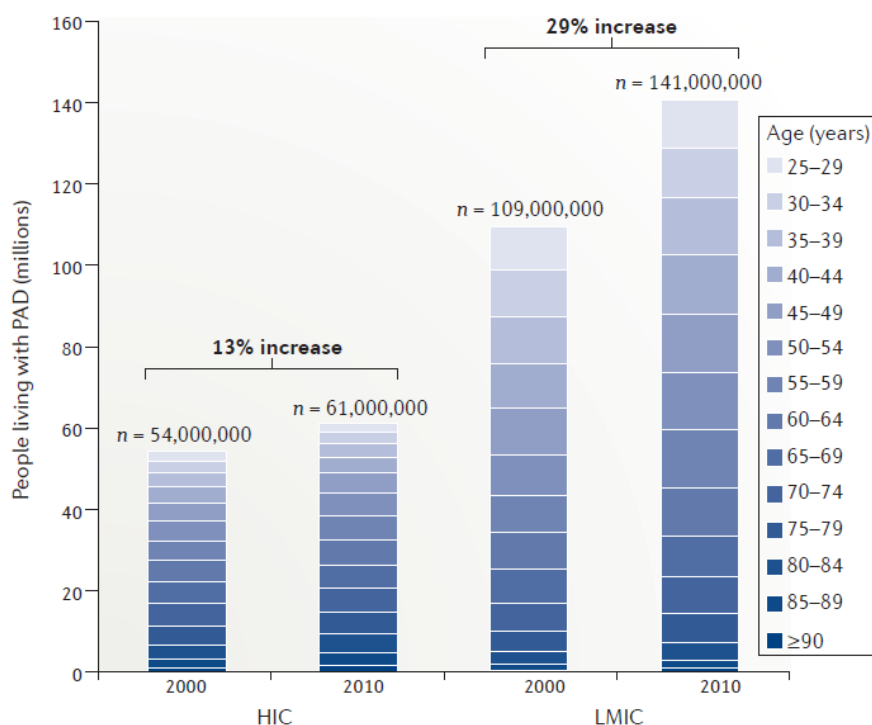
### 2.3 Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία της ΠΑΝ έχει μελετηθεί εκτενώς, ειδικά στις Δυτικές χώρες, τα τελευταία 30 χρόνια, όπως φαίνεται από τα υπάρχοντα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Αν λάβουμε σαν δεδομένο ότι υπάρχει μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ειδικά στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει αντίστοιχη αύξηση και στον επιπολασμό της ΠΑΝ. Το κύριο μέτρο έκβασης το οποίο χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου και λαμβάνεται υπ' όψιν στις επιδημιολογικές μελέτες είναι η ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-Brachial Index – ABI), ο οποίος προσδιορίζει την αναλογία της συστολικής αιματικής πίεσης στον αστράγαλο και το άνω άκρο (Εικόνα 7). Η αιτιολογία για το συγκεκριμένο μέτρο έκβασης είναι ότι όταν η νόσος έχει εξελιχτεί σε σοβαρό βαθμό, η αιματική ροή στα κάτω άκρα αλλοιώνεται στην κατάσταση ηρεμίας και το γεγονός αυτό αντανακλάται και στην πίεση του αίματος. Για το διαχωρισμό της πτώσης της πίεσης που οφείλεται στην ΠΑΝ σε σχέση με την πτώση της πίεσης που οφείλεται σε άλλους αιτιολογικούς παράγοντες, προσδιορίζεται και η αιματική πίεση στο άνω άκρο και υπολογίζεται ο λόγος των δύο τιμών. Σε γενικές γραμμές, η αθηροσκλήρωση είναι λιγότερο συχνή στα άνω άκρα σε σχέση με τα κάτω άκρα. Η φυσιολογική τιμή ABI είναι μεγαλύτερη από 1 (1,1-1,25), ενώ τιμές κάτω του 0,90 θεωρούνται παθολογικές (Aboyans et al., 2012).



Εικόνα 7. Διαδικασία μέτρησης του ABI, του σημαντικότερου δείκτη διάγνωσης της ΠΑΝ.

Μέχρι και σήμερα, στις επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιείται η τιμή της  $ABI < 0,9$  σα διαγνωστικό κριτήριο της ΠΑΝ. Επίσης, έχει γίνει σύγκριση του επιπολασμού της νόσου σε χώρες υψηλού μέσου εισοδήματος ανά κάτοικο σε σχέση με τις χώρες χαμηλού μέσου εισοδήματος ανά κάτοικο. Πιο συγκεκριμένα, σε χώρες με υψηλά εισοδήματα, φαίνεται ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΠΑΝ είναι ίση στα δύο φύλλα. Επιπλέον, παρατηρείται ένα μοτίβο αύξησης της τάξεως του 5% ανάμεσα στις ηλικίες 45-49 ετών και της τάξεως του 18% στις ηλικίες 85-89 ετών. Το μοτίβο αυτό ισχύει για τις χώρες και των δύο κατηγοριών εισοδήματος, ωστόσο στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, φαίνεται ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, με τη μεγαλύτερη διαφορά να παρατηρείται στις μικρότερες ηλικίες. Αναλυτικότερα οι συχνότητες που αναφέρονται είναι 6,3 % και 2,9% στις ηλικίες 45-49 και 12,3% και 10,1% στις ηλικίες 75-79 στις γυναίκες και τους άντρες αντίστοιχα (Εικόνα 8) (Fowkes et al., 2013).



Εικόνα 8. Ο αριθμός των ατόμων με ΠΑΝ κατά τη δεκαετία 2000-2010, ανάλογα με την ηλικία. Το μοτίβο της αύξησης διατηρείται και στην δεκαετία 2011-2020, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρουσιάζονται στην παρούσα ανασκόπηση (από FOWkes et al., 2018).

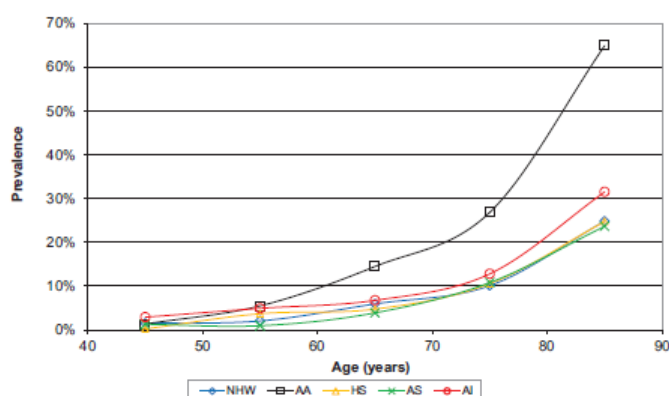
Κατά την τελευταία δεκαετία, ο αριθμός των διαγνώσεων της νόσου έχει αυξηθεί περίπου 25% (περίπου 200.000 εκατομμύρια διαγνώσεις την τελευταία δεκαετία), με μεγαλύτερη αύξηση στις χώρες χαμηλού εισοδήματος (29%) σε σχέση με τις χώρες υψηλού εισοδήματος (13%). Τα αποτελέσματα αυτά, δείχνουν την επίδραση την οποία μπορεί να έχει η αλλαγή των ορίων ηλικίας του πληθυσμού, στην παγκόσμια συχνότητα εκδήλωσης της ΠΑΝ. Η περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων αυτών από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), έχει δείξει ότι ο μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων εμφάνισης της νόσου την τελευταία δεκαετία, εμφανίζεται στην νοτιοανατολική Ασία και στις περιοχές του Δυτικού Ατλαντικού (WHO, 2020).

Σημαντικό είναι επίσης το στοιχείο ότι δεν υπάρχουν πολύ-εθνικές μελέτες που λαμβάνουν υπ' όψιν τα εθνικά δεδομένα από χώρες. Ακόμη και σε διαφορετικές μελέτες που έχουν γίνει στην ίδια χώρα, υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη συχνότητα της νόσου, οι οποίες οφείλονται στον πληθυσμό του δείγματος αλλά και στις τεχνικές μέτρησης που χρησιμοποιούνται. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η Κίνα στην οποία ο πληθυσμός έχει μέση ηλικία 60-70 έτη και ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 2,5% και 6,9% στους άντρες και 1,7% και 10,4% στις γυναίκες (Gao et al., 2021, Criqui et al., 2015).

Ένα στοιχείο το οποίο εμφανίζεται σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την ΠΑΝ είναι το γεγονός ότι υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα μικρότερης τιμής ABI στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Ωστόσο, οι λόγοι για αυτή τη διαφορά δεν είναι ξεκαθαρισμένοι, αν και οι διαφορές στην τιμή του ABI λόγω ετερογένειας του δείγματος του πληθυσμού μπορεί να αποτελέσουν μέρος της εξήγησης. Επίσης, οι διαφορές που σχετίζονται με το φύλο είναι πιθανόν να εκδηλώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα στις χώρες με χαμηλό μέσο εισόδημα, γεγονός που οδηγεί σε μικρότερο

ΑΒΙ στις γυναίκες σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή στους άντρες. Επίσης, ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες επικινδυνότητας της ΠΑΝ, το κάπνισμα, εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, επομένως είναι απίθανο να συνεισφέρει στην υπεροχή της συχνότητας της νόσου στο γυναικείο φύλλο. Από την άλλη πλευρά, οι γυναίκες είναι εξαιρετικά πιθανό να είναι δέκτες παθητικού καπνίσματος. Ένας ακόμη πιθανός λόγος σχετικά με την διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλλα είναι η διαφορά που εμφανίζεται στην επιβίωση λόγω στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες. Το γεγονός αυτό, αυξάνει τις πιθανότητες να εκδηλωθεί ΠΑΝ σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας (Maric-Bilkan et al., 2017, Shu et al., 2018).

Η νόσος είναι λιγότερο συχνή στα άτομα του γενικού πληθυσμού μικρότερης ηλικίας και επηρεάζει ένα σημαντικό αριθμό από μεγαλύτερους σε ηλικίας ασθενείς. Οι Allison et al., υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός της νόσου σε σχέση με την εθνικότητα στις ΗΠΑ, δείχνει ότι είναι σπανιότερη στις ηλικίες κάτω των 50 ετών. Η συχνότητα αυξάνεται σημαντικά στις ηλικίες άνω των 80 ετών, όπου φτάνει σε τιμές κοντά στο 20%. Επίσης, στην ίδια μελέτη, σημαντικό είναι και το εύρημα που δείχνει ότι τα ποσοστά ήταν ίδια σε όλες τις εθνικότητες (Ισπανόφωνοι, Ασιάτες, γηγενείς Αμερικάνοι και μη Ισπανόφωνοι λευκοί). Η ίδια μελέτη δείχνει παρόμοια ποσοστά ανάμεσα στους άντρες και τις γυναίκες (Εικόνα 9) (Allison et al., 2007).



Εικόνα 9. Επιπολασμός της ΠΦΝ σε άντρες και γυναίκες στις ΗΠΑ, σε σχέση με την εθνικότητα. AA – African Americans, AI - America Indians, AS – Asian Americans,



HS – Hispanics, NHW – non – Hispanic whites (από Allison et al., 2006). Παγκοσμίως, σε ανεπτυγμένες χώρες όπου το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού έχει αυξημένο μέσο εισόδημα, τα ποσοστά επιπολασμού της νόσου είναι παρόμοια. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της Ολλανδίας, όπου τα ποσοστά είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα ποσοστά των ΗΠΑ. Πρόσφατα, παγκόσμιες μελέτες που εκτιμούν τον επιπολασμό της νόσου δείχνουν ότι σε γενικές γραμμές, οι χώρες όπου ο πληθυσμός έχει χαμηλά ή μεσαία εισοδήματα έχουν λίγο μικρότερα ποσοστά επιπολασμού σε σχέση με τις χώρες υψηλών εισοδημάτων (Becks et al., 1995, Stoffers et al., 1996).

Ο επιπολασμός της νόσου σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών κυμαίνεται από 0,2% στην Ισλανδία μέχρι και 1% στο Ισραήλ. Τα δεδομένα της μελέτης του Framingham , δείχνουν επίσης ότι ο ετήσιος επιπολασμός της νόσου έχει αυξηθεί από < 0,4 ανά 1000 άντρες ηλικίας 35-45 ετών σε 6 ανά 1000 άντρες σε ηλικίες +65 ετών. Στις γυναίκες ο επιπολασμός είναι περίπου ο μισός στις ίδιες ηλικίες (Kannel et al., 1985). Στη μελέτη του Reyjjanic, οι Ingolfsson et al., χρησιμοποίησαν τις τεχνικές παλινδρόμησης Poisson, προκειμένου να συμπεράνουν ότι η συχνότητα της ΠΑΝ ανάμεσα σε Ισλανδούς άντρες ηλικίας 50 ετών από το 1968 μέχρι το 1986, μειώθηκαν από 1,7 ανά 1000 το 1970 σε 0,6 ανά 1000 το 1984, ενώ οι αντίστοιχες συχνότητες σε άντρες ηλικίας 70 ετών μειώθηκαν από 6 σε 2. Το γεγονός αυτό αποδίδεται από τους συγγραφείς στη μείωση του καπνίσματος και των επιπέδων της χοληστερόλης (Ingolfsson et al., 1994).

Οι μελέτες που υπολογίζουν τη συχνότητα της ΠΑΝ, μέσω του ABI είναι λίγες, δεδομένου του χρόνου και των πόρων που χρειάζονται για τον περιοδικό επανέλεγχο των συμμετεχόντων σχετικά με τον επιπολασμό της νόσου. Στην μελέτη Limburg, τα ποσοστά επιπολασμού της νόσου βασίστηκαν σε δύο μετρήσεις ABI, οι οποίες έπρεπε να είναι <0,95. Στους άντρες η συχνότητα είναι 1,7 ανά 1000 στις ηλικίες 40-54, 1,5 ανά 1000 στις ηλικίες 55-64, και 17,8 ανά 1000 στις ηλικίες μεγαλύτερες από 65 έτη. Στις γυναίκες οι αντίστοιχες συχνότητες ήταν 5,9, 9,1 και 22,9 ανά ηλικιακή ομάδα αντίστοιχα. Συνεπώς, με βάση τη μελέτη αυτή, η συχνότητα της ΠΑΝ, δεν παρουσιάζει μεγάλες διαφορές, ανάλογα με το φύλλο, σε σύγκριση με τη συχνότητα των υπολοίπων καρδιαγγειακών νοσημάτων (Stoffers et al., 1996).

Μία μελέτη που βασίστηκε στον πληθυσμό της νότιας Ιταλίας, έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΠΑΝ, όπως υπολογίζετε με βάση τις μετρήσεις ABI, είναι <0,90 και

είναι παρόμοιος σε άντρες και γυναίκες, με τα ποσοστά σε άντρες και γυναίκες μέχρι την ηλικιακή ομάδα των 60 ετών να είναι 0,89 και 0,99 αντίστοιχα (Gallotta et al., 1997). Τέλος, στην Cardiovascular Health Study (CHS), η ABI <0,90 ήταν περισσότερο συχνή στους άντρες (13,8%) σε σχέση με τις γυναίκες (11,4%), ωστόσο η συσχέτιση του επιπολασμού με το φύλλο δεν ήταν σημαντική μετά από διορθώσεις με συντελεστές για την ηλικία και την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος. Η μεγαλύτερη συχνότητα στους άντρες, φαίνεται επίσης ότι σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και την αντίστοιχη εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων (Newman et al., 1993).

#### 2.4 Σταδιοποίηση της ΠΑΝ κατά την κατάταξη Fontaine και συμπτωματολογία

Σύμφωνα με την κατάταξη κατά Fontaine η ΠΑΝ διακρίνεται σε τέσσερα βασικά στάδια, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Στάδια της ΠΑΝ σύμφωνα με την κατάταξη Fontaine και τα αντίστοιχα συμπτώματα ανά στάδιο.

Στάδιο	Συμπτώματα
I	Ασυμπτωματική νόσος
IIα	Πόνος στο βάδισμα μετά από 100 μ
IIβ	Πόνος στο βάδισμα πριν συμπληρωθούν 100μ
III	Πόνος κατά την ανάπαυση
IV	Νέκρωση ιστών (γαγγραινα)

#### **2.4.1 Στάδιο I: ασυμπτωματική νόσος**

Στο συγκεκριμένο στάδιο, οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες κλινικές εκδηλώσεις. Το γεγονός αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της στένωσης των αρτηριών σε περιορισμένο βαθμό ή στο γεγονός ότι δίπλα στις αρτηρίες που έχουν πρόβλημα υπάρχουν και παράπλευρες αρτηρίες οι οποίες είναι ακόμη λειτουργικές σε μεγάλο βαθμό και εξασφαλίζουν την επάρκεια στην αιμάτωση. Επίσης υπάρχει η πιθανότητα το άτομο να ακολουθεί ένα καθιστικό τρόπο ζωής, όπου δεν κινείται αρκετά ώστε να διαπιστωθούν τα πρώτα συμπτώματα της νόσου που περιλαμβάνουν τον πόνο κατά τη βάρδιση. Ένα ποσοστό 20-50% των ασθενών με ΠΑΝ δεν έχουν συμπτώματα. Σε αυτή τη φάση, η διάγνωση της νόσου είναι συνήθως τυχαία, ύστερα από κάποιο εύρημα σε απεικονιστικές εξετάσεις, όπου διαπιστώνεται η ύπαρξη στένωσης μικρής έκτασης σε κάποια από τις αρτηρίες, ενώ παράλληλα εντοπίζεται και μείωση στις περιφερικές σφύξεις και στις σφύξεις του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Demirtas et al., 2014, Hardman et al., 2014).

#### **2.4.2 Στάδιο II: εμφάνιση διαλείπουσας χωλότητας**

Η διαλείπουσα χωλότητα η οποία εμφανίζεται στο συγκεκριμένο στάδιο, εμφανίζεται σαν μυϊκό άλγος κατά τη βάρδιση. Ωστόσο, το άλγος υποχωρεί μετά από ανάπαυση του ασθενή για λίγα λεπτά. Ένα ποσοστό 10-35% του συνόλου των ασθενών με ΠΑΝ κατατάσσεται σε αυτό το στάδιο, με την τυπική συμπτωματολογία της διαλείπουσας χωλότητας (ΔΧ) να συμπεριλαμβάνουν κούραση, κάψιμο, αίσθημα βάρους, κράμπες και μούδιασμα στα κάτω άκρα. Τα συμπτώματα είναι περισσότερο συχνά στο γαστροκνήμιο, στους γλουτούς, στα δάκτυλα των ποδιών, στο μηρό. Η περιοχή στην οποία εντοπίζεται το άλγος εξαρτάται άμεσα από την περιοχή στην οποία εντοπίζεται η στένωση. Τις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται αποφράξεις τμηματικές αλλά ταυτόχρονα παρατηρούνται και αντίστοιχες στενώσεις οι οποίες έχουν μεγάλη

έκταση. Η συσχέτιση των βλαβών στις αρτηρίες με το σημείο εκδήλωσης του πόνου εμφανίζεται στον Πίνακα 2 (Hardman et al., 2014).

Πίνακας 2. Συσχέτιση σημείου βλάβης της αρτηρίας με εκδήλωση πόνου των ασθενών ΠΑΝ στο στάδιο II της νόσου.

Σημείο βλάβης της αρτηρίας	Σημείο εκδήλωσης άλγους
Επιπολής μηριαία αρτηρία	Γαστροκνημία
Έξω λαγόνια ή κοινή μηριαία αρτηρία	μηρός
Κοινή λαγόνια αρτηρία	Γλουτός
Σημείο διχασμού της αορτής (και οι δύο κοινές λαγόνιες αρτηρίες επηρεάζονται)	Γλουτοί, διαταραχές στύσης, απουσία σφύξεων και στις δύο μηριαίες αρτηρίες (σύνδρομο Leriche)

Η αναφερθείσα ένταση των συμπτωμάτων της ΔΧ ανάλογα με την απόσταση που διανύει ο ασθενής, επηρεάζεται και από παράγοντες όπως κλίση του εδάφους, η θερμοκρασία του περιβάλλοντος αλλά και η συναισθηματική φόρτιση. Αυτός είναι και ο λόγος που η κλινική εξέταση κατά τη δοκιμασία βάδισης γίνεται σε κυλιόμενο διάδρομο με συγκεκριμένες παραμέτρους ως προς την κλίση και την ταχύτητα. Με βάση την κλινική δοκιμασία της βάδισης μπορούν να διακριθούν δύο επιμέρους κατηγορίες: το Στάδιο Πα, όπου εμφανίζεται ΣΧ σε απόσταση βαδίσματος >100 μέτρων και το Στάδιο Πβ, όπου εμφανίζεται ΔΧ σε απόσταση βαδίσματος < 100 μέτρα (Hardman et al., 2014, Patel et al., 2015).

Η ΔΧ, σαν κλινική εκδήλωση έχει σχετικά απλή ερμηνεία η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι στην κατάσταση ηρεμίας, τόσο η παροχή οξυγόνου όσο και η παροχή αίματος επαρκεί για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών των επιμέρους μυϊκών ομάδας. Ωστόσο, λόγω της στένωσης της αρτηρίας ή της ανεπάρκειας της αιμάτωσης από παράπλευρες αρτηρίες, οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες των μυών κατά την άσκηση δεν καλύπτονται, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται σε μεγάλο βαθμό ο αναερόβιος μεταβολισμός. Η συσσώρευση των υπο-προϊόντων του αναερόβιου μεταβολισμού, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση του άλγους στον αντίστοιχο μυ.

Ωστόσο, μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, τα υποπροϊόντα αυτά απομακρύνονται μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και τα συμπτώματα της ΔΧ υποχωρούν (Mietus et al., 2020).

### **2.4.3. Στάδιο ΙΙΙ, εμφάνιση ισχαιμικού άλγους κατά την ηρεμία ή την ανάπαυση**

Κατά την εξέλιξη της νόσου παρατηρείται και αντίστοιχη επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενή, η οποία οφείλεται στο γεγονός ότι η αιμάτωση δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του ιστών κατά την ηρεμία, ενώ τα συμπτώματα έχουν μια προοδευτική επιδείνωση. Στο τρίτο στάδιο της ΠΑΝ, ξεκινάει η κρίσιμη ισχαιμία, η οποία συνεχίζεται και στο τέταρτο στάδιο που οδηγεί στη νέκρωση των ιστών και τον ακρωτηριασμό του άκρου. Ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της συγκεκριμένη κατάστασης, είναι η συνεχής αίσθηση του μυϊκού πόνου, ακόμη και κατά την περίοδο που ασθενής είναι σε κατάκλιση (Thukanni et al., 2015, Dua et al., 2016).

Στα συμπτώματα του συγκεκριμένου σταδίου συμπεριλαμβάνονται το συνεχές μούδιασμα, η αδυναμία των μυών, ο συνεχής πόνος και το αίσθημα καψίματος στα κάτω άκρα. Το αίσθημα του πόνου αναπτύσσεται σε τόσο μεγάλο βαθμό, ώστε ο ασθενής να μη μπορεί να κοιμηθεί χωρίς τη χρήση οπιοειδών. Συχνά οι ασθενείς ανακουφίζονται σε ένα βαθμό με την τοποθέτηση του σκέλους σε ανταλγική θέση, στην οποία μέσω της επίδρασης της βαρύτητας, αυξάνεται η αιματική ροή στο σημείο που υπάρχει το πρόβλημα. Η συγκεκριμένη πρακτική έχει αρκετές φορές σαν αποτέλεσμα το πρήξιμο των κάτω άκρων (Thukanni et al., 2015, Dua et al., 2016). Σε περιπτώσεις όπως η διαβητική νευροπάθεια, μπορεί να υπάρχει κρίσιμη ισχαιμία χωρίς να υπάρχει κλινική εκδήλωση άλγους ή να εμφανίζεται σε πολύ μικρό βαθμό (Hinchliffe et al., 2016).

### **2.4.4. Στάδιο ΙV: Ισχαιμικά έλκη – γάγγραινα – απώλεια ιστού**

Το τέταρτο στάδιο είναι το τελικό στάδιο της νόσου, στο οποίο εμφανίζονται νέκρωση των ιστών και γενικότερες ισχαιμικές αλλοιώσεις. Οι ιστικές αυτές αλλοιώσεις

παρατηρούνται συνήθως στα περιφερικά τμήματα του αρτηριακού δέντρου όπως είναι τα δάκτυλα ή σε σημεία πίεσης όπως είναι οι αστράγαλοι ή η εξωτερική επιφάνεια της πτέρνας, καθώς επίσης και σε άλλες ανατομικές περιοχές, ειδικά όταν υπάρχει κάποιος τραυματισμός του οποίου η επούλωση είναι δύσκολη. (Patel et al., 2015).

Η κρίσιμη ισχαιμία, ορίζεται με βάση την TASC I και II (Transatlantic Inter Society Conference) με βάση τα κύρια κλινικά της χαρακτηριστικά τα οποία είναι το χρόνιο, επίμονο και υποτροπιάζων άλγος ανάπαυσης, το οποίο για την καταπολέμησή του χορηγούνται οπιοειδή αναλγητικά. Για να χαρακτηριστεί ένας ασθενής σαν Στάδιο IV, πρέπει τα συμπτώματα να παρουσιάζονται συνεχόμενα για 14 ημέρες, να υπάρχει εξέλκωση ή γάγγραινα στο κάτω άκρο και να υπάρχουν μετρήσεις ABI <0,40 (Patel et al., 2015). Στο άλγος ηρεμίας, η συστολική πίεση των σφυρών, πρέπει να είναι <50 mmHg, ενώ οι τιμές της δακτυλικής πίεσης και της συστολικής πίεσης των σφυρών πρέπει να είναι <50 mmHg και <10 mmHg αντίστοιχα (Dua et al., 2016).

Η κρίσιμη ισχαιμία είναι μια επείγουσα κατάσταση στην κλινική πρακτική και χρήζει άμεσης διάγνωσης και θεραπείας, ενώ ακολουθεί η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών. Σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της εξέλιξης της υγείας των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με κρίσιμη ισχαιμία είναι το χρονικό πλαίσιο στο οποίο έγινε η αρχική διάγνωση και η λήψη της κατάλληλης αγωγής. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία, η ετήσια συχνότητα της κρίσιμης ισχαιμίας των κάτω άκρων στο σύνολο του γενικού πληθυσμού είναι 400-100 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο. Επιπλέον το ποσοστό των ασθενών με ΠΑΝ που εμφανίζουν το κρίσιμη ισχαιμία είναι περίπου 1-3%. Αξιοσημείωτο είναι επίσης και το γεγονός ότι πάνω από το 50% των ασθενών που δεν λαμβάνουν άμεσα θεραπεία με μεγάλο ποσοστό αποτελεσματικότητας, οδηγούνται σε πρωτογενή ακρωτηριασμό του κάτω άκρου, σε χρονικό ορίζοντα 6 μηνών μετά τη διάγνωση. Η πλειοψηφία των ατόμων που ακρωτηριάζονται πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (Narula et al., 2018, Nehler et al., 2014).

Τόσο η έγκαιρη διάγνωση όσο και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της κρίσιμης ισχαιμίας έχει μεγάλη σημασία για την πορεία της γενικότερης υγείας του ασθενή, ωστόσο έχει και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις για τους φροντιστές τους και το εθνικό σύστημα υγείας της εκάστοτε χώρας. Αυτό συμβαίνει διότι οι ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία αντιμετωπίζουν μεγάλο κίνδυνο απώλειας σκέλους, λόγω της ανεπαρκούς αιμάτωσης των ιστών που προκαλεί ανεπανόρθωτες ιστικές βλάβες. Επίσης, στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται και αυξημένος κίνδυνος για συνύπαρξη καρωτιδικής και στεφανιαίας νόσου, κάτι που επιφέρει σημαντική αύξηση της νοσηρότητας αλλά και της θνησιμότητας. Αναλυτικότερα, υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό περίπου 50% ασθενών με κρίσιμη ισχαιμία, πάσχουν από αρτηροσκλήρωση των τραχηλικών ή εγκεφαλικών αγγείων αλλά και με στεφανιαία νόσο.

## 2.5 Διάγνωση

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΠΑΝ μπορεί να προσεγγιστεί μέσω επεμβατικών και μη επεμβατικών διαγνωστικών τεχνικών. Πιο συγκεκριμένα, η διάγνωση περιλαμβάνει, εκτός από το δείκτη ABI ο οποίος αναλύθηκε σε προηγούμενη παράγραφο τις εξής μεθόδους:

4. Γενικές εξετάσεις αίματος.
5. Πλήρες ιστορικό του ασθενούς.
6. Διαδερμική οξυμετρία, η οποία εφαρμόζεται κυρίως για την εκτίμηση της επούλωσης των ιστών, ειδικά όταν δεν μπορεί να εφαρμοστεί ο ABI λόγω κρίσιμης ισχαιμίας.
7. Υπερηχογράφημα (triplex), το οποίο αποτελεί μία απεικονιστική, μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδο και παρέχει δεδομένα σχετικά με την έκταση και τη θέση των αρτηριακών βλαβών και ταχύτητα ροής του αίματος στα αγγεία.

8. Αξονική αγγειογραφία, η οποία ανήκει επίσης στην κατηγορία των μη επεμβατικών απεικονιστικών εξετάσεων, και παρέχει δεδομένα για το αγγειακό δέντρο και τυχόν ύπαρξη αποφράξεων ή στενώσεων.
9. Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία ή αρτηριογραφία (DSA), η οποία παρέχει δεδομένα που χρησιμοποιούνται στην ενδοαγγειακή θεραπεία και παρέχει πληροφορίες για την παρουσία αποφράξεων ή στενώσεων κατά μήκος των αρτηριών. Είναι επεμβατική απεικονιστική μέθοδος και πραγματοποιείται με καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας, ενώ απαιτείται και η χορήγηση κατάλληλου σκιαγραφικού υλικού (ιωδιούχο ή γαδολινιούχο διάλυμα) (Au et al., 2013, Hinchliffe et al., 2016).

## **2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση.**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΑΝ διακρίνεται σε δύο βασικές κατηγορίες, τις μη επεμβατικές- συντηρητικές μεθόδους και τις επεμβατικές χειρουργικές θεραπείες επαναιμάτωσης. Προκειμένου να επιλεγθεί η κατάλληλη για κάθε ασθενή θεραπεία, λαμβάνεται υπ' όψιν η έκταση και η σοβαρότητα των αγγειακών βλαβών, η παρουσία καταστάσεων συννοσηρότητας, αλλά και η γενικότερη κλινική εικόνα του ασθενή. Σε πολύ δύσκολες περιπτώσεις, στις οποίες υπάρχει κρίσιμη ισχαιμία και ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητικές και επεμβατικές χειρουργικές προσεγγίσεις προκειμένου να αποκατασταθεί η αιματική ροή, η αναγκαστική επιλογή είναι ο ακρωτηριασμός (Swaminathan et al., 2014).

### **2.6.1 Συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις**

Οι συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, συνίστανται κυρίως στα πρώτα στάδια της νόσου και περιλαμβάνουν τις ακόλουθες παρεμβάσεις:

- Αλλαγές στον τρόπο ζωής για την ελαχιστοποίηση των παραγόντων επικινδυνότητας (π.χ. διακοπή καπνίσματος).
- Ρύθμιση και ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης

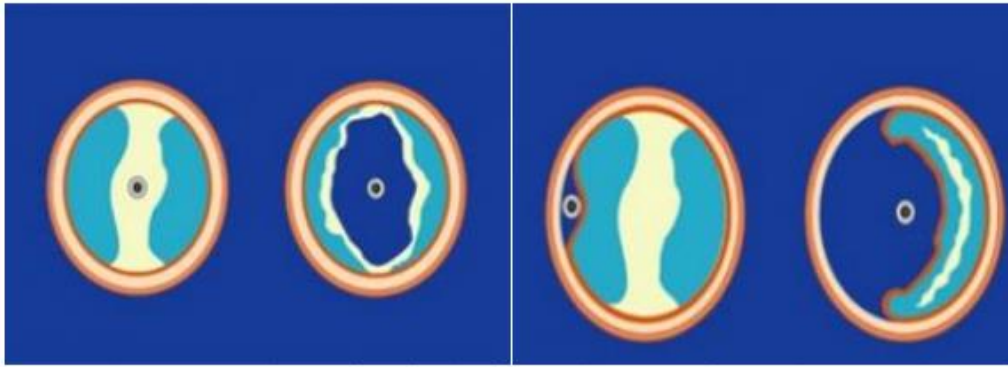


- Ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος στο σακχαρώδη διαβήτη, καθώς επίσης και αντιμετώπιση τυχόν υπερλιπιδαιμίας.
- Αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, μείωση σωματικού βάρους και εκτέλεση συστηματικής άσκησης
- Πρωτόκολλο φαρμακευτικής αγωγής, με σκοπό τη βελτίωση της αιματικής ροής. Συνήθως χρησιμοποιούνται αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες, κλοπιδογρέλη, ασπιρίνη, στατίνες (Lawall et al., 2017).

### 2.6.2 Επεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι

Μία από τις σημαντικότερες επεμβατικές μεθόδους είναι η χειρουργική αρτηριακή παράκαμψη ή by-pass. Στη συγκεκριμένη τεχνική, χρησιμοποιείται ένα μόσχευμα (είτε συνθετικό είτε φλεβικό) για να σχηματιστεί μια παράκαμψη πριν και μετά το σημείο της αρτηρίας στο οποίο υπάρχει το πρόβλημα, με σκοπό την αποκατάσταση της φυσιολογικής ροής του αίματος στην περιοχή. Η μέθοδος συνίσταται συνήθως σε περιπτώσεις που η αγγειακή βλάβη είναι εκτεταμένη ή αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αγωγή (Slovut et al., 2012).

Η αγγειοπλαστική θεραπεία, είναι μία ελάχιστα επεμβατική τεχνική η οποία απαιτεί τοπική αναισθησία, ενώ η διάρκεια νοσηλείας του ασθενή είναι λιγότερη από 24 ώρες. Συνίσταται σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία και σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χειρουργική παράκαμψη. Χρησιμοποιούνται δύο κυρίως τεχνικές, η κλασική και η υποενδοθηλιακή αγγειοπλαστική (μέθοδος Boila). Στην πρώτη τεχνική, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή όχι καθετήρας, και γίνεται μέσω διαδερμικής παρακέντησης της κοινής μηριαίας αρτηρίας στην βουβωνική χώρα. Στην άκρη του καθετήρα υπάρχει ένα μπαλόνι μικρού μεγέθους που διανοίγει τον αυλό της αρτηρίας αποκαθιστώντας την αιματική ροή. Στη υποενδοθηλιακή αγγειοπλαστική, σχηματίζεται νέος αυλός με τη βοήθεια καθετήρα και ειδικού σύρματος, και με τον τρόπο αυτό αποκαθίσταται η αιματική ροή των αγγείων (Εικόνα 9) (Kayassi et al., 2016, Teppe et al., 2015).



Εικόνα 9. Ενδοαυλική θεραπεία μέσω της κλασικής μεθόδου (αριστερά) και μέσω υποενδοθηλιακής διαστολής (δεξιά).

Οι ενδοαυτικοί νάρθηκες, οι οποίοι συναντώνται στη βιβλιογραφία και με τον όρο stents, έχουν δύο κύριες λειτουργίες, την ενίσχυση του εσωτερικού τοιχώματος των αρτηριών όπου και τοποθετούνται, καθώς επίσης και την διατήρηση της διαπερατότητας του αυλού, μετά την απόφραξή του. Υπάρχουν πολλαπλά είδη stents, τα οποία έχουν διαφορετικό μέγεθος, ανθεκτικότητα, υλικό κατασκευής και μηχανισμό διάταξη. Με βάση τα παραπάνω χαρακτηριστικά, διακρίνουμε τρία είδη stents:

- Διατεινόμενα με μπαλόνι, τα οποία αποτελούνται από ένα πλέγμα (μεταλλικό) και τοποθετούνται στο εσωτερικό της αρτηρίας μέσω καθετήρα.
- Τα αυτοδιατεινόμενα stents, τα οποία είναι κατασκευασμένα από νικέλιο και διαθέτουν την ικανότητα να επανακτούν καθορισμένο σχήμα μέσω θερμότητας.
- Τα νέου τύπου stents ή DES (Drug Eluting Peripheral Stents), τα οποία έχουν την ιδιαιτερότητα ότι έχουν μεταλλικό πλέγμα που είναι επικαλυμμένο με φαρμακευτικές ουσίες. Η χρησιμότητα των ουσιών αυτών είναι ότι περιορίζουν τον κίνδυνο θρόμβωσης ή/και επαναστένωσης της αρτηρίας. Η δέσμευση των ουσιών στο πλέγμα των stents γίνεται μέσω ειδικών πολυμερών που σχηματίζουν πολλαπλές στρώσεις και με τον τρόπο αυτό διασφαλίζουν και την σταδιακή απελευθέρωσή τους σε ένα χρονικό πλαίσιο 6-9 μηνών (Shillinger et al., 2012, Byrne et al., 2014).

### 3. Συμπεράσματα

Από τα δεδομένα που προκύπτουν από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, φαίνεται, ότι σε σχέση με την επιδημιολογία η συχνότητα της ΠΑΝ φαίνεται να αυξάνεται με μεγάλο ρυθμό, ειδικά στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ο ρυθμός αυτής της αύξησης είναι ακόμη μεγαλύτερος στις χώρες με χαμηλό μέσο εισόδημα στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, οι μέχρι τώρα ενδείξεις συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς στην εκδήλωση της νόσου, ωστόσο η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλλα ως προς τον επιπολασμό της νόσου είναι μικρή. Αυξητική τάση παρουσιάζει ο αριθμός των ασθενών που εμφανίζουν τη νόσο τα τελευταία χρόνια στις Δυτικές χώρες, αλλά και στις χώρες που έχουν μεγαλύτερη οικονομική ανάπτυξη. Αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι παράγοντες επικινδυνότητας όπως η εθνικότητα, οι φλεγμονές και ο γονότυπος μπορεί να επηρεάζουν την εκδήλωση της ΠΑΝ, είναι περισσότερο πιθανό να επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό από τυπικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες όπως είναι το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Οι τυπικοί παράγοντες επικινδυνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι και αυτοί οι οποίοι επηρεάζουν περισσότερο την επιδημιολογική τάση της νόσου. Η γενικότερη αύξηση της επιβίωσης του γενικού πληθυσμού, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση χρόνιας νόσησης, ειδικά στις μεγαλύτερες ηλικίες που πάσχουν από ΠΑΝ.

Σε σχέση με την διάγνωση, φαίνεται ότι ο πιο αξιόπιστος δείκτης είναι ο ABI, ενώ η αξιοπιστία και η ευκολία εφαρμογής της διαγνωστικής αυτής παρέμβασης είναι και ο λόγος της αυξημένης συχνότητας χρήσης των δεδομένων που προκύπτουν από τον ABI σε επιδημιολογικές μελέτες. Το τρέχων πρόγραμμα του ΠΟΥ σχετικά με τις NON-Communicable Diseases (μη μεταδοτικές ασθένειες) για το χρονικό διάστημα 2021-2030, συμπεριλαμβάνει έναν σχεδιασμό για τη μείωση των παραγόντων επικινδυνότητας για καρδιαγγειακές ασθένειες, κάτι το οποίο πιθανότατα θα έχει θετικό αντίκτυπο και στην ΠΑΝ. Επίσης, μέτρα πρόληψης σχετικά με τις στεφανιαίες νόσους αλλά και για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έχουν θετικά αποτελέσματα στην συχνότητα της νόσου. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι το αυξανόμενο κόστος

που έχει η ΠΑΝ στα εθνικά συστήματα υγείας, λόγω της χρόνιας μορφής της, πρέπει να οδηγήσει πολλές αρχές δημόσιας υγείας να επαναπροσδιορίσουν τις προτεραιότητες για την πρόληψη της δημόσιας υγείας, και να συμπεριλάβουν σε αυτές και την πρόληψη της ΠΑΝ.

Η ΠΑΝ είναι μια ιδιαίτερα σοβαρή νόσος η οποία έχει υψηλό ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η πρόωμη διάγνωση και η παραμετροποίηση των παραγόντων επικινδυνότητας, μπορεί να βελτιώσει σε σημαντικό βαθμό την πρόγνωση της νόσου, και μπορεί επίσης να βοηθήσει την μείωση των ποσοστών των ασθενών που υπόκεινται ακρωτηριασμούς και συνεπακόλουθα την θνησιμότητα. Στους ασθενείς με χωλότητα, είναι απαραίτητη αρχικά η μείωση των παραγόντων επικινδυνότητας και στη συνέχεια η εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν σα στόχο την επαναγγειοποίηση. Αυτή η στρατηγική, φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς με χωλότητα, ειδικά αν λάβουμε υπ' όψιν την τυπική εξέλιξη της νόσου. Επίσης, υπάρχει ελπίδα ότι οι σύγχρονες μελέτες θα οδηγήσουν στην εύρεση αποτελεσματικής φαρμακευτικής θεραπείας η οποία θα επιβραδύνει την εξέλιξη της αρτηριοσκλήρωσης.

Σε σχέση με τη χειρουργική θεραπεία, η δυσκολία της αντιμετώπισης των αρτηριακών προβλημάτων έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη αρκετών διαφορετικών επεμβατικών τεχνικών, οι οποίες επιλέγονται ανάλογα με τον ασθενή. Επιπρόσθετα, οι σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες που γίνονται στο συγκεκριμένο πεδίο θεραπειών για τη νόσο, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων τεχνολογιών ή στη βελτίωση των τεχνικών που ήδη εφαρμόζονται. Το γεγονός αυτό θα οδηγήσει στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας της αγγειακής χειρουργικής στο μέλλον, όσον αφορά την αντιμετώπιση της νόσου.

Επιπλέον, βάση του γεγονότος ότι οι υπάρχουσες θεραπείες δεν έχουν μεγάλα ποσοστά επιτυχίας και έχουν χαμηλό λόγο κόστους/απόδοσης, υπάρχουν νέες ερευνητικές προσπάθειες για την εξεύρεση νέων, εναλλακτικών μορφών θεραπείας. Λαμβάνοντας σα δεδομένο το γεγονός ότι η ανάπτυξη παράπλευρων αγγείων μπορεί να έχει μεγάλη επίδραση στα συμπτώματα της νόσου, πολλές μελέτες προσανατολίζονται προς την διερεύνηση των μηχανισμών που πυροδοτούν την ανάπτυξη νέων αγγείων. Στους

φυσιολογικούς ιστούς, υπάρχει μία λεπτή ισορροπία ανάμεσα στα προ – και στα αντι-αγγειογενετικά μονοπάτια. Η ισορροπία αυτή πυροδοτείται μέσω της ενεργοποίησης τοπικών μονοπατιών φλεγμονής, τα οποία πυροδοτούνται από την αγγειακή νόσο (Nair et al., 2014).

Πιθανές μελλοντικές θεραπείες συμπεριλαμβάνουν τις γονιδιακές θεραπείες και τη θεραπευτική αγγειογένεση, αφού έχει γίνει σοβαρή ερευνητική προσπάθεια προς αυτές τις κατευθύνσεις. Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, στις προ-κλινικές δοκιμές, στις οποίες χρησιμοποιούνται μια ποικιλία από προ-αγγειογενετικούς παράγοντες, δεν υπάρχουν ακόμη κλινικές μελέτες οι οποίες να αποδεικνύουν τα σημαντικά οφέλη της γονιδιακής θεραπείας σε σχέση με placebo. Επομένως, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες, προκειμένου να διερευνηθεί η συνολική αξία της χορήγησης αγγειογενετικών παραγόντων σε ασθενείς, ή γενικότερα η αξία των νέων πειραματικών θεραπευτικών μεθόδων.

## **Βιβλιογραφία**

Abou-Foul, A.K., Fasanmade, A., Prabhu, S. and Borumandi, F., 2017. Anatomy of the vasculature of the lower leg and harvest of a fibular flap: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(9), pp.904-910.

Aboyans, V., Criqui, M.H., Abraham, P., Allison, M.A., Creager, M.A., Diehm, C., Fowkes, F.G.R., Hiatt, W.R., Jönsson, B., Lacroix, P. and Marin, B., 2012. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 126(24), pp.2890-2909.

Aday, A.W., Lawler, P.R., Cook, N.R., Ridker, P.M., Mora, S. and Pradhan, A.D., 2018. Lipoprotein particle profiles, standard lipids, and peripheral artery disease incidence: prospective data from the Women's Health Study. *Circulation*, 138(21), pp.2330-2341.

Allison, M. A., Ho, E., Denenberg, J. O., Langer, R. D., Newman, A. B., Fabsitz, R. R., & Criqui, M. H. (2007). Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *American Journal of Preventive Medicine*, 32(4), 328-333.

Altes, P., Perez, P., Esteban, C., Sánchez Muñoz-Torrero, J.F., Aguilar, E., García-Díaz, A.M., Álvarez, L.R., Jiménez, P.E., Sahuquillo, J.C., Monreal, M. and FRENA Investigators, 2018. Raised fibrinogen levels and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Angiology*, 69(6), pp.507-512.

Arain, F.A. and Cooper Jr, L.T., 2008, August. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 83, No. 8, pp. 944-950). Elsevier.

Au, T.B., Golledge, J., Walker, P.J., Haigh, K. and Nelson, M., 2013. Peripheral arterial disease: diagnosis and management in general practice. *Australian family physician*, 42(6), pp.397-400.

Babaev, V.R., Fazio, S., Gleaves, L.A., Carter, K.J., Semenkovich, C.F. and Linton, M.F., 1999. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo. *The Journal of clinical investigation*, 103(12), pp.1697-1705.

Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995;38:86–96.

Bobryshev, Y.V., 2006. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron*, 37(3), pp.208-222.

Byrne, R.A., Joner, M., Alfonso, F. and Kastrati, A., 2014. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nature reviews Cardiology*, 11(1), pp.13-23.

Chatzizisis, Y.S., Coskun, A.U., Jonas, M., Edelman, E.R., Feldman, C.L. and Stone, P.H., 2007. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(25), pp.2379-2393.

Cho, S.W., Kim, B.G., Kim, D.H., Kim, B.O., Byun, Y.S., Rhee, K.J., Lee, B.K. and Goh, C.W., 2015. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *International Heart Journal*, 56(2), pp.209-212.

Criqui, M.H. and Aboyans, V., 2015. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 116(9), pp.1509-1526.

Demirtas, S., Karahan, O., Yazici, S., Guclu, O., Caliskan, A., Yavuz, C., Kucuker, A. and Mavitas, B., 2014. The relationship between complete blood count parameters and Fontaine's Stages in patients with peripheral arterial disease. *Vascular*, 22(6), pp.427-431.

Dua, A. and Lee, C.J., 2016. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 19(2), pp.91-95.

Dusseldorp, J.R., Pham, Q.J., Ngo, Q., Gianoutsos, M. and Moradi, P., 2014. Vascular anatomy of the medial sural artery perforator flap: a new classification system of intramuscular branching patterns. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 67(9), pp.1267-1275.

Eraso, L.H., Fukaya, E., Mohler III, E.R., Xie, D., Sha, D. and Berger, J.S., 2014. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *European journal of preventive cardiology*, 21(6), pp.704-711.

Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, et al; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197

Gao, X., Tong, Z., Wu, Y., Guo, L., Gu, Y. and Dardik, A., 2021. Similarities and differences in peripheral artery disease between China and Western countries. *Journal of Vascular Surgery*, 74(4), pp.1417-1424.



FJ, S.H., 2007. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Revista espanola de cardiologia*, 60(9), pp.969-982.

Firnhaber, J.M. and Powell, C.S., 2019. Lower extremity peripheral artery disease: diagnosis and treatment. *American family physician*, 99(6), pp.362-369.

Fonseca, Á.L.M.D., Lima, F.W.D.M. and Couto, R.D., 2014. The action of metalloproteinases in the atherosclerotic diseases. *ABCS health sci*.

Fowkes, F.G.R., Aboyans, V., Fowkes, F.J., McDermott, M.M., Sampson, U.K. and Criqui, M.H., 2017. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 14(3), pp.156-170.

Gallotta G, Iazzetta N, Milan G, Ruocco A, Napoli C, Postiglione A. Prevalence of peripheral arterial disease in an elderly rural population of southern Italy. *Gerontology*. 1997;43:289–295.

Gresele, P., Falcinelli, E., Sebastiano, M. and Momi, S., 2017. Matrix metalloproteinases and platelet function. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 147, pp.133-165.

Hamburg, N.M. and Creager, M.A., 2017. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circulation Journal*, pp.CJ-16.

Hardman, R.L., Jazaeri, O., Yi, J., Smith, M. and Gupta, R., 2014, December. Overview of classification systems in peripheral artery disease. In *Seminars in interventional radiology* (Vol. 31, No. 04, pp. 378-388). Thieme Medical Publishers.

Hansson, G.K., 2009. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7, pp.328-331.

Hinchliffe, R.J., Brownrigg, J.R.W., Apelqvist, J., Boyko, E.J., Fitridge, R., Mills, J.L., Reekers, J., Shearman, C.P., Zierler, R.E., Schaper, N.C. and International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), 2016. IWGDF guidance on the

diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32, pp.37-44.

Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1237–1243.

Joosten, M.M., Pai, J.K., Bertola, M.L., Rimm, E.B., Spiegelman, D., Mittleman, M.A. and Mukamal, K.J., 2012. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *Jama*, 308(16), pp.1660-1667.

Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:13–18.

Kaplan, H., Thompson, R.C., Trumble, B.C., Wann, L.S., Allam, A.H., Beheim, B., Frohlich, B., Sutherland, M.L., Sutherland, J.D., Stieglitz, J. and Rodriguez, D.E., 2017. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *The Lancet*, 389(10080), pp.1730-1739.

Kayssi, A., Al-Atassi, T., Oreopoulos, G., Roche-Nagle, G., Tan, K.T. and Rajan, D.K., 2016. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).

Kullo, I.J., Shameer, K., Jouni, H., Lesnick, T.G., Pathak, J., Chute, C.G. and de Andrade, M., 2014. The ATXN2-SH2B3 locus is associated with peripheral arterial disease: an electronic medical record-based genome-wide association study. *Frontiers in genetics*, 5, p.166.

Lane, D.A. and Lip, G.Y., 2013. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (12).

Lawall, H., Huppert, P., Espinola-Klein, C., Zemmrich, C.S. and Ruelmenapf, G., 2017. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease—a comprehensive update 2016. *Vasa*, 46(2), pp.79-86.

López-Manjón, A. and Angón, Y.P., 2009. Representations of the human circulatory system. *Journal of Biological Education*, 43(4), pp.159-163.

Lyden, S.P. and Joseph, D., 2006. The clinical presentation of peripheral arterial disease and guidance for early recognition. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73, pp.S15-21.

Maric-Bilkan, C., 2017. Sex differences in micro-and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clinical Science*, 131(9), pp.833-846.

McDermott, M. M., Liu, K., Greenland, P., Guralnik, J. M., Criqui, M. H., Chan, C., . . . Clark, E. (2004). Functional decline in peripheral arterial disease: Associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 292(4), 453-461.

Messas, E., Pernot, M. and Couade, M., 2013. Arterial wall elasticity: state of the art and future prospects. *Diagnostic and interventional imaging*, 94(5), pp.561-569.

Michael N.Hart, A.G.L., ed. Παθοφυσιολογία Νόσων. Vol. 1. 2014, Broken hill Publishers

Mietus, C.J., Lackner, T.J., Karvelis, P.S., Willcockson, G.T., Shields, C.M., Lambert, N.G., Koutakis, P., Fuglestad, M.A., Hernandez, H., Haynatzki, G.R. and Kim, J.K., 2020. Abnormal microvascular architecture, fibrosis, and pericyte characteristics in the calf muscle of peripheral artery disease patients with claudication and critical limb ischemia. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), p.2575.

Moore, K.L., Agur, A.M. and Dalley, A.F., 2015. Essential clinical anatomy.

Morley, R.L., Sharma, A., Horsch, A.D. and Hinchliffe, R.J., 2018. Peripheral artery disease. *Bmj*, 360.

Nair, P.P., Stephen, J. and Vinu, C.G., 2014. Peripheral arterial disease in the leg. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3(44), pp.10786-10793.

Narula, N., Dannenberg, A.J., Olin, J.W., Bhatt, D.L., Johnson, K.W., Nadkarni, G., Min, J., Torii, S., Poojary, P., Anand, S.S. and Bax, J.J., 2018. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), pp.2152-2163.

Nehler, M.R., Duval, S., Diao, L., Annex, B.H., Hiatt, W.R., Rogers, K., Zakharyan, A. and Hirsch, A.T., 2014. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *Journal of vascular surgery*, 60(3), pp.686-695.

Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88:837–845.

Hansen, J.T., 2021. *Netter's clinical anatomy*. Elsevier Health Sciences.

Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Mas JL, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006;151:786.e1–786.10. doi: 10.1016/j.ahj.2005.11.004

Patel, M.R., Conte, M.S., Cutlip, D.E., Dib, N., Geraghty, P., Gray, W., Hiatt, W.R., Ho, M., Ikeda, K., Ikeno, F. and Jaff, M.R., 2015. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral

Academic Research Consortium (PARC). *Journal of the American College of Cardiology*, 65(9), pp.931-941.

Quarteroni, A. ed., 2015. *Modeling the heart and the circulatory system* (Vol. 14). Springer.

Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douidi, M., Baradaran, A. and Nasri, H., 2014. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*, 5(8), p.927.

Santos-Martínez, M.J., Medina, C., Jurasz, P. and Radomski, M.W., 2008. Role of metalloproteinases in platelet function. *Thrombosis research*, 121(4), pp.535-542.

Seizer, P. and May, A.E., 2013. Platelets and matrix metalloproteinases. *Thrombosis and haemostasis*, 110(11), pp.903-909.

Shah, S., Gnanasegaran, G., Sundberg-Cohon, J. and Buscombe, J.R., 2009. The heart: Anatomy, physiology and exercise physiology. In *Integrating cardiology for nuclear medicine physicians* (pp. 3-22). Springer, Berlin, Heidelberg.

Schillinger, M. and Minar, E., 2012. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*, 126(20), pp.2433-2440.

Shu, J. and Santulli, G., 2018. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*, 275, pp.379-381.

Shrivastava, A.K., Singh, H.V., Raizada, A. and Singh, S.K., 2015. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal*, 67(2), pp.89-97.

Signorelli, S.S. and Katsiki, N., 2018. Oxidative stress and inflammation: their role in the pathogenesis of peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 16(6), pp.547-554.

Slovut, D.P. and Lipsitz, E.C., 2012. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation*, 126(9), pp.1127-1138.

Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol*. 1996;25:282–290.

Swaminathan, A., Vemulapalli, S., Patel, M.R. and Jones, W.S., 2014. Lower extremity amputation in peripheral artery disease: improving patient outcomes. *Vascular health and risk management*, 10, p.417.

Tepe, G., Laird, J., Schneider, P., Brodmann, M., Krishnan, P., Micari, A., Metzger, C., Scheinert, D., Zeller, T., Cohen, D.J. and Snead, D.B., 2015. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN. PACT SFA randomized trial. *Circulation*, 131(5), pp.495-502.

Thiruvoipati, T., Kielhorn, C.E. and Armstrong, E.J., 2015. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World journal of diabetes*, 6(7), p.961.

Thukkani, A.K. and Kinlay, S., 2015. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circulation research*, 116(9), pp.1599-1613.

Tian, S.L., Zhang, K. and Xu, P.C., 2018. Increased prevalence of peripheral arterial disease in patients with obese sarcopenia undergoing hemodialysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(6), pp.5148-5152.

Tsioufis, C., Andrikou, I., Siasos, G., Filis, K. and Tousoulis, D., 2018. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. *Current opinion in pharmacology*, 39, pp.35-42.

Wassel, C.L., Lamina, C., Nambi, V., Coassin, S., Mukamal, K.J., Ganesh, S.K., Jacobs Jr, D.R., Franceschini, N., Papanicolaou, G.J., Gibson, Q. and Yanek, L.R.,

2012. Genetic determinants of the ankle-brachial index: a meta-analysis of a cardiovascular candidate gene 50K SNP panel in the candidate gene association resource (CARE) consortium. *Atherosclerosis*, 222(1), pp.138-147.

World Health Organization. Global health observatory data repository. *WHO* [http://apps.who.int/gho/data\\_](http://apps.who.int/gho/data_)(2020).