



ULBS

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu



Școala doctorală interdisciplinară

Domeniul de doctorat: **MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

***PATOLOGIA ARTERIALĂ PERIFERICĂ A
MEMBRELOR INFERIOARE – SCHIMBAREA
DINAMICĂ A STRATEGIEI COMPLEXE A
MANAGEMENTULUI***

doctorand:

OANA-MARIA MOTOC

conducător științific:

Prof.univ.dr. IOAN MANIȚIU

SIBIU 2020

CUPRINS

CUPRINS	3
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
INTRODUCERE.....	6
EPIDEMIOLOGIA.....	6
FIZIOPATOLOGIE.....	7
FACTORII DE RISC	11
ANAMNEZA.....	17
EXAMENUL CLINIC OBIECTIV	20
ANALIZE DE LABORATOR	20
METODE DE DIAGNOSTIC.....	21
TRATAMENT.....	26
CONCLUZII	43
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	45
INTRODUCERE.....	46
STUDIUL 1 – sublotul A.....	47
IPOTEZA DE LUCRU	47
MATERIAL ȘI METODĂ.....	47
METODOLOGIA STUDIULUI.....	48
REZULTATE.....	50
DISCUȚII.....	62
CONCLUZII	64
STUDIUL 1 – sublotul B.....	66
IPOTEZA DE LUCRU	66
MATERIAL ȘI METODĂ.....	66
METODOLOGIA STUDIULUI.....	66
REZULTATE.....	67
DISCUȚII.....	81
CONCLUZII	84
STUDIUL 2.....	86

INTRODUCERE	86
IPOTEZA DE LUCRU	87
MATERIAL ȘI METODĂ	87
METODOLOGIA STUDIULUI	89
DISCUȚII	116
CONCLUZII	120
DISCUȚII / LIMITELE STUDIULUI	121
CONCLUZII FINALE	125
BIBLIOGRAFIE	127
CUPRINS FIGURI	144
CUPRINS TABELE	146
ABREVIERI	148

Teza de doctorat cuprinde 149 pagini, cu o iconografie constituită din 33 de figuri și 52 de tabele.

Teza este structurată în 3 părți principale – stadiul actual al cunoașterii, contribuția persoană și bibliografia (cu 222 de referințe bibliografice).

CUVINTE CHEIE – boala arterială periferică, boală coronariană, factori de risc, tratament intervențional și medicamentos, cilostazol

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

INTRODUCERE

Boala arterială periferică a membrelor inferioare este o patologie care se referă la obstrucția acută sau cronică a arterelor existente la nivelul membrelor inferioare. Există mai multe cauze ale acestei obstrucții, de exemplu, embolia, tromboza, vasculite, boli care afectează în general arterele, deși cea mai frecventă este cea aterosclerotică¹

Afectarea aterosclerotică a arterelor membrelor inferioare se corelează cu creșterea riscului de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare majore, prin depunerea plăcilor de aterom la nivelul arterelor coronare și cerebrale.² Acești pacienți se pot prezenta pentru diferite patologii, de aceea afectarea arterelor de către ateroscleroză trebuie căutată mai amănunțit, chiar dacă nu există simptomatologie evidentă.

EPIDEMIOLOGIA

La momentul studiului actual nu se poate discuta despre o incidență sau o prevalență a patologiei la nivel global, totul depinzând de populația studiată sau de metoda de studiu folosită.

Se estimează că prevalența arteriopatiei cronice obliterante este în legătură directă cu vârsta. Aceasta se poate observa și datorită majorității studiilor, care folosesc ca metodă măsurarea indicelui gleznă - braț. Prevalența patologiei la persoanele sub 40 de ani este de 6% și de 15-20% în populația este 65 ani.^{3,4} În majoritatea studiilor, afectarea apare în general mai frecvent la sexul masculin.

Aproximativ 50% dintre persoanele afectate sunt la momentul examinării asimptomatice.⁵

FIZIOPATOLOGIE

Ateroscleroza este o patologie caracterizată prin afectarea pereților vaselor sangvine și reprezintă formarea de ateroame la nivelul intimei arterelor medii și mari. Este principala cauză de morbiditate și mortalitate în majoritatea țărilor vest-europene și în Statele Unite. O creștere a prevalenței s-a observat în țările în curs de dezvoltare. În ceea ce privește incidența, aceasta este direct proporțională cu durata de viață a oamenilor din țările dezvoltate.^{6,7}

Procesul de aterogeneză este inițiat de retenția și depunerea lipoproteinelor preponderent în spațiul extracelular al intimei. Aceste lipoproteine sunt supuse unor modificări oxidative și dau naștere unor produși de degradare aldehidică a acizilor grași și a fosfolipidelor,

dar și hidroperoxizilor. Aceste modificări provoacă o inflamație cronică, astfel că un complex, set de citokine inflamatorii și diferite componente celulare sunt implicate în inițierea și progresia aterosclerozei.⁶⁻¹¹

În evoluția plăcii de aterom are loc și o remodelare vasculară prin modificări reactive la nivelul peretului vascular. Inițial, placa tinde să crească spre exterior, astfel încât diametrul lumenului devine mai mare, fiind vorba de o remodelare expansivă. O micșorare a lumenului poate fi observată doar atunci când placa aterosclerotică depășește aproximativ 40% din aria delimitată. În contrast, placa de aterom poate fi responsabilă și de blocarea lumenului, însă acest fenomen are loc în evoluția târzie a plăcii.⁶⁻¹¹

FACTORII DE RISC

Etiologia arteriopatiei cronice fiind aterosclerotică în general, de aceea și factorii de risc sunt în relație directă cu aceasta: fumatul, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, diabetul zaharat. Amintim și markerii biologici ai inflamației, apăruiți mai nou în investigarea patologiei vasculare periferice: proteina C reactivă, fibrinogenul și hiperhomocisteinemia.

1. Fumatul

Încă din 1995 se publica un articol despre asocierea fumului de țigarete cu boala arterială periferică¹², care pare să nu fie influențată de alte mecanisme. Becker și colaboratorii au publicat un articol în care demonstrează asocierea fumatului în apariția bolilor cardiovasculare.¹³

2. Dislipidemia

Dislipidemia, ca și factor de risc, a fost studiată în mai multe articole. Se apreciază că valori ridicate ale LDL (low density cholesterol) colesterolului și valori scăzute ale HDL (high density cholesterol) colesterolului, dar și hipercolesterolemia asociază pacientului un risc ridicat de a dezvolta boala arterială periferică.¹⁴

3. Diabetul zaharat

Diabetul zaharat este unul dintre factorii care determină risc crescut de boală arterială periferică. În același articol publicat de Joosten și colaboratorii, diabetul zaharat este strâns asociat cu boala arterială periferică a membrelor periferice, în relație strânsă cu durata de la debutul diabetului.¹⁵

În 2001, Jude concluziona că pacienții cu boală arterială periferică, asociată diabetului, beneficiază de amputație a unui membru datorită complicațiilor de 5 ori mai frecvent și cu o mortalitate mult mai ridicată.¹⁶

4. Hipertensiunea arterială

Definim hipertensiunea arterială în cabinetul medical ca valori mai mari de 140 mmHg în valoarea tensiunii sistolice și valori mai mari de 90 mmHg pentru cea diastolică.¹⁷

Concluzionând mai multe studii, hipertensiunea arterială este al doilea factor de risc pentru apariția bolii arteriale periferice, alături de fumat.

5. Alți factori de risc

Este cunoscut faptul că în fiziopatologia aterosclerozei intervine și inflamația, de aceea pot exista și corelații între markerii inflamatori și boală arterială periferică.

- a. Fibrinogenul și Proteina C reactivă (PCR)
- b. Homocistina
- c. Boala cronică de rinichi

Mai multe studii au demonstrat asocierea valorilor creatinei, și implicit a bolii renale cronice, cu boala arterială periferică, în special la pacienții cu BRC stadiul V.^{18,19}

d. Factorii genetici

Nu este încă elucidat rolul exact al moștenirii genetice în apariția bolii arteriale periferice. Camelli și colaboratorii au efectuat un studiu pe gemeni identici și au demonstrat că 48% din variabilitatea indicelui gleznă - braț ar putea să fie explicată de efectele genetice.²⁰ La fel, în studiul Framingham, s-a demonstrat relația dintre istoricul familial de apariție al bolii arteriale periferice, cu predicție în special pe apariție a claudicației intermitente.²¹

ANAMNEZA

O anamneză corectă și amănunțită este foarte importantă în diagnosticarea patologiei arteriale periferice. Alături de antecedentele personale patologice, evaluarea factorilor de risc (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, statutul de fumător activ sau pasiv, etc), a comorbidităților, și a simptomatologiei pentru care se prezintă. Trebuie evaluate de asemenea și activitatea fizică, stilul de viață, anumite obiceiuri alimentare.²²

Dintre motivele internării, cele mai importante devin durerile la nivelul membrelor inferioare și distanța de mers la care apar. Claudicația intermitentă este un termen care se folosește pentru apariția durerilor, paresteziilor, oboseală sau disconfort la nivelul membrelor inferioare, care apar la mers, pe distanțe diferite, sau în repaus, uni sau bilateral. Termenul „claudicație” derivă din latinul „claudicare”, care înseamnă „a schiopăta”. Durerea apărută la nivelul gambei este de obicei datorată stenozei arterei femurale sau poplitee, deoarece mușchiul gastrocnemian este cel mai mare consumator de oxigen în timpul mersului, și astfel apar cele mai frecvente simptome ale bolii arteriale periferice. Claudicația, se localizează de obicei în imediata vecinătate a stenozei. Asemenea, cum claudicația la nivelul gleznei sau la nivelul piciorului, apare în ocluzia arterei tibiale sau peroniere.

O stadializare subiectivă, în funcție de distanța de mers până la apariția claudicației, sunt cele a lui Leriche Fontaine sau Rutherford.

EXAMENUL CLINIC OBIECTIV

O examinare cardiovasculară complexă include o inspecție a membrelor inferioare, dacă există tulburări trofice, cu soluție de continuitate sau nu, culoarea tegumentară; dacă există pilozitate. De asemenea, la inspecție se pot observa semne ale prezenței aterosclerozei, cum ar fi atrofia musculară.

Examinarea clinică include și palparea pulsurilor de la nivelul membrelor inferioare și superioare, alături de palparea abdominală, a arterei femurale, poplitee, pedioasă, tibială. Dacă pacientul este diabetic, se observă absența sensibilității, abilitatea termică și dureroasă este în scădere, alături de scăderea reflexelor osteotendinoase.

Se măsoară tensiunea arterială la ambele brațe, iar o asimetrie mai mare de 15 mmHg, se asociază cu un risc crescut de boală vasculară și de asemenea de deces.²³

ANALIZE DE LABORATOR

Analizele de laborator cele mai uzuale sunt folosite pentru a evidenția anumiți factori de risc pentru boala arterială periferică și, mai ales, pentru ateroscleroză:

- hemoleucograma;
- profilul lipidic (colesterolul total, HDL și LDL colesterol, trigliceridele);
- glicemia și hemoglobina glicată;
- analize pentru investigarea funcției renale (uree, creatinină, ionogramă, acid uric);
- examinarea urinei (sumar de urină pentru proteinurie și microalbuminurie).

Ca și teste adiționale:

- lipoproteina (a) dacă este un risc familial de a dezvolta boală cardiacă prematură;
- testul de toleranță la glucoză.

METODE DE DIAGNOSTIC

1. Indicele gleznă-braț

Indicele gleznă-braț (IGB) este o modalitate neinvazivă, ieftină și rapidă pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu boală arterială periferică. Se poate folosi la anumite grupe entice de pacienți, care nu prezintă factori de risc pentru o evaluare a riscului de a dezvolta patologie cardiovasculară.²⁴ IGB are o valoare normală între 0.9-1.4. O valoare sub 0.9 indică boală arterială periferică.

Oscilometria este o investigație folosită tot mai rar în ultimul timp.

2. Examinarea ecografică prin ultrasonografia Dupplex

Examinarea ecografică a pacienților cu suspiciune de boală arterială periferică se poate face sub diferite forme (mod B, mod Doppler pulsat sau Doppler continuu, color și power Doppler), folosind diferite sonde ecografice. Prin această modalitate se poate vizualiza cu o acuratețe mult mai mare, leziunea existentă la nivelul vasului sanguin, se poate evalua circulația colaterală, precum și prezența stenozelor și impactul acestora în distalitate; are o reproductibilitate bună asupra stenozelor mai mari de 50% detectate la nivelul membrelor inferioare.²⁵⁻²⁶

Examinarea ecografică se face atât pentru diagnosticul și urmărirea pacienților, cât și pentru screening. Se urmăresc pacienții pre și postoperator (după o terapie de revascularizare intervențională sau chiar bypass).²⁷

3. Angiografia prin utilizarea computer tomograf-ului

Angiografia efectuată la nivelul membrelor inferioare, care se realizează cu ajutorul substanței de contrast, injectate la nivelul unei vene periferice și apoi vizualizarea întregului traiect arterial evaluat cu ajutorul tomografiei computerizate multidetector, implică anumite dezavantaje datorită costurilor încă ridicate și a disponibilității reduse a computer tomografelor.

Dintre avantajele utilizării acestei investigații amintim achiziția noninvazivă și rapidă a imaginilor, posibilitatea reconstrucției arborelui arterial în model 3D.

Printre dezavantajele folosirii acestei investigații, amintim și folosirea substanței de contrast iodată (importantă pentru cei cu contraindicații la folosirea ei) și expunerea la radiații.

4. Testul de efort

Testul de efort se poate efectua de obicei pe covorul rulant. Pentru a evidenția apariția durerii la nivelul membrelor inferioare sau distanța de mers parcursă, există mai multe protocoale, dar se preferă Strandness, cu un plan înclinat de 10%. Acesta este o metodă rapidă, ieftină și eficientă pentru a evalua etiologia durerilor membrelor inferioare, datorită apariției atât a bolii arteriale periferice, cât și a leziunilor degenerative osoase la vârstnici.

5. Angiografia prin utilizarea rezonanței magnetice

Este o altă investigație imagistică, mai rar folosită în examinarea pacientului cu patologie arterială periferică; se efectuează atât nativ, cât și cu substanță de contrast.

6. Angiografia cu substracție digitală

Angiografia cu substanță de contrast reprezintă unul dintre standardele evaluării bolii arteriale periferice, din punct de vedere imagistic. Este o metodă invazivă, cu risc de complicații. Ea se realizează prin injectare de substanță de contrast iodată, în artera puncționată prin metoda Seldinger. Această investigație se realizează, de obicei, pentru o mai bună evidențiere a arborelui arterial pe partea membrelor afectate, deși se efectuează de obicei pacienților care vor beneficia de tratament intervențional sau chirurgical.

TRATAMENT

Abordarea pacienților cu boală arterială periferică din punct de vedere al tratamentului include localizarea specifică a simptomelor și riscul apariției de evenimente majore cardiovasculare. Clasele medicamentoase care fac parte din terapia specifică pentru boala arterială sunt diverse, ca hipolipemiante, antihipertensive, antiagregante plachetare. De fapt, tratamentul bolii arteriale periferice include reducerea mortalității și morbidității de cauză cardiovasculară, dar și îmbunătățirea calității vieții pacienților, prin reducerea simptomatologiei, adică ameliorarea durerii la nivel gambier în timpul mersului, eliminarea durerii în reaps și reducerea riscului de apariție a ischemiei acute.

Pe lângă tratamentul medicamentos, trebuie amintit și cel nonfarmacologic, cu măsuri generale ca activitate fizică zilnică, renunțare la fumat, dar și regim hiposodat și alimentație sănătoasă. Toate acestea au rol de reducere a riscului de apariție a evenimentelor

cardiovasculare, cum ar fi accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic acut, necesitatea amputației membrelor inferioare, dar și exitusul.

Pentru o mai bună exemplificare a tratamentului, se încearcă împărțirea pe mai multe categorii, metode de reducere a prevalenței patologiei arteriale periferice.

1. Metode nonfarmacologice
 - Activitatea fizică
 - Renunțarea la fumat
 - Măsurile igieno-dietetice

2. Terapia farmacologică
 - Medicamentele hipolipemiante
 - Terapia antitrombotică: unică sau duală, asociată sau nu anticoagulantelor orale,
 - Terapia factorilor de risc: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea
 - Vasodilatatoare
 - Terapii noi/ alte medicații administrate - Terapia cu celule stem

3. Tratamentul chirurgical/intervențional

Alături de tratamentul medicamentos și cel nonfarmacologic trebuie amintit și cel chirurgical sau intervențional. Alegerea acestor tipuri de tratament depinde de localizarea leziunilor și de gradul de afectare, precum și de lungimea stenozelor. Trebuie luate în considerare pentru această terapie și soluțiile mai noi, cum sunt baloanele farmacologic active sau stenturile cu design pentru diferite localizări.

CONCLUZII

Boala arterială periferică a membrelor inferioare este o patologie determinată în principal de ateroscleroză și determină cu prezentări variate în serviciul medical. Apariția simptomelor, precum dureri la nivelul membrelor inferioare și intensitatea diferită a acestora de la un pacient la altul, precum și gradul de afectare ne evidențiază conduita terapeutică.

Identificarea factorilor de risc, cum sunt fumatul, hipertensiunea arterială, obezitatea prin favorizarea sedentarismului, dislipidemiile și efectuarea investigațiilor corespunzătoare, determină terapia medicamentoasă și/sau chirurgicală. Pacienții se pot prezenta și pentru alte afecțiuni, de aceea este necesar efectuarea unui test minimal, indicele gleznă-braț sau palparea pulsului la nivelul arterelor membrelor inferioare. Într-un studiu publicat în 2001, care a inclus

aproximativ 500 de pacienți cu boală arterială a membrelor inferioare (BAP), o treime din aceștia nu puteau să pășească pe plan drept mai mult de 480 m, ei fiind încadrați în categoria de BAP „mascată”.²⁸

În decursul ultimului deceniu s-au elaborat două ediții ale ghidului Societății Europene de Cardiologie pentru diagnosticul și tratamentul bolii arteriale periferice.²⁹ Modificările semnificative au venit în terapia acestei patologii, preferandu-se by-passul venos pentru leziunile sub artera poplitee, în detrimentul tratamentului endovascular, pe când pentru leziunile mai înalte, de la artera iliacă și aorta abdominală, tratamentul endovascular a rămas de primă intenție doar în centrele experimentate și se preferă tratamentul chirurgical, ca indicație în ghid IIa. Tot în ghidul actual, pentru terapia medicamentoasă se preferă clopidogrelul, comparativ cu aspirina.³⁰

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

INTRODUCERE

Boala aterosclerotică rămâne una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii arteriale periferice (BAP) și, prin urmare, ținta terapeutică primară.³¹ Identificarea BAP poate fi făcută clinic, prin istoric sau examen fizic, sau pe baza identificării subclinice a bolii aterosclerotice periferice pe modalități noninvazive. BAP este definită prin obstrucția parțială sau completă a uneia sau mai multor artere periferice.

La indivizii asimptomatici, de exemplu, prezența suflurilor arteriale, a fost legată de boala coronariană.³² La pacienții care prezintă orice manifestare a bolii arteriale periferice este necesar și evaluarea clinică și paraclinică a acestora, pentru detectarea unor posibile localizări ale aterosclerozei, în special pentru boala cardiacă ischemică. Există situații în care detectarea leziunilor de la nivelul altor localizări ale bolii arteriale poate să modifice și terapia ulterioară.

Boala coronariană (BC) rămâne cea mai mare cauză de morbiditate și mortalitate în SUA, 42% dintre pacienții cu BC prezintă și boală arterială periferică.^{33,34}

Pacienții cu boală arterială periferică sunt la risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare, ca și ischemia critică la nivelul membrelor inferioare și, de asemenea, influențarea calității vieții.^{4,35} Pacienții aceștia au asociat frecvent boala cardiacă ischemică și boala cerebrovasculară.³⁶

Evaluarea pacienților cu indicele gleznă – braț, va evidenția că cei cu valori sub limita admisă au prezentat în antecedente infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă congestivă.³⁷

STUDIUL 1 – sublotul A

Factorii de risc în boala arterială periferică, cu influență asupra spitalizării și aderenței la tratament.

IPOTEZA DE LUCRU

Lucrarea de față își propune să realizeze următoarele obiective:

1. Evidențierea factorilor de risc asociați și relaționarea acestora cu boala arterială periferică
2. Impactul factorilor de risc asupra duratei de spitalizare
3. Aderența pacienților la tratamentul medicamentos în relație cu stadiul bolii arteriale, prin clasificarea Leriche – Fontaine

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru cercetarea actuală, s-au luat în studiu 126 de pacienți internați în perioada 01.01.2016 - 31.12.2018, în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu pentru dureri la nivelul membrelor inferioare, interpretate ca și manifestări ale bolii arteriale periferice (fără necesar de tratament chirurgical sau intervențional de urgență), și care nu asociau alte patologii care necesitau terapie care interferă cu patologia arterială actuală, și apoi investigați în Centrul de Cercetare Invazivă și Noninvazivă în domeniul patologiei cardiace și vasculare la adult.

Tuturor acestor pacienți selectați pentru includere în studiul actual li s-au efectuat:

- Acord pentru includerea în baza de date a spitalului, fără apariția datelor cu caracter personal;
- Indicele glezna-brat;
- Ecografie cardiacă Doppler;
- Anamneza detaliată pe factorii de risc și tratament;
- Coronarografie conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie (celor 60 de pacienți);

Au fost excluși din studiu pacienții:

- Cei care aveau indicele gleznă-braț cu valori normale;
- Pacienții care sufereau și de alte afecțiuni, care necesitau alte tipuri de intervenții chirurgicale de urgență, cei care prezentau fenomene de decompensare cardiacă;
- Pacienții alergici la substanța de contrast sau la preparatele iodate;
- Cei la care diagnosticul diferențial pentru durerea gambieră, a evidențiat alte patologii.

Colectarea datelor - s-a folosit analiza prospectivă a tuturor pacienților, a fișelor de observație clinică din documentarea următoarelor caracteristici:

- Date demografice: vârsta, mediul de proveniență și sexul;
- Documentarea factorilor de risc pentru patologia menționată: fumător, diabet zaharat, cardiopatie ischemică cronică sau hipertensiunea arterială;
- Analize de laborator, cele relevante pentru identificarea factorilor de risc, nivel crescut de colesterol total și LDL- colesterol, sau scăzut de HDL-colesterol, valori ale proteinei C reactive sau a fibrinogenului;
- Evaluarea tratamentului medicamentos administrat la domiciliu, pe perioada spitalizării și la externarea din clinica noastră;
- Documentarea amanunțită a coronarografiei, și a leziunilor semnificative.

METODOLOGIA STUDIULUI

Tensiunea arterială la nivelul membrelor superioare, cât și inferioare a fost determinată cu ajutorul unui sfingomanometru, cu pacientul în decubit dorsal. După obținerea valorilor maxime ale celor două tensiuni arteriale s-a folosit metoda de calcul:

$IGB = \frac{\text{tensiunea maximă la nivelul membrului inferior}}{\text{tensiunea maximă la nivelul membrului superior}}$

De asemenea, s-a efectuat examinarea ecografică a arterelor emmbrelor inferioare, analizele de laborator pentru detectarea valorilor colesterolului total, HDL-colesterol și LDL colesterol.

Pentru analiza statistică a datelor din studiul actual s-au folosit programele Microsoft Excel din Microsoft Office Professional Account 2016 și SPSS 22.

DISCUȚII

Identificarea BAP simptomatică a fost asociată cu un risc crescut de 70% de evenimente cardiovasculare și 80% risc crescut de deces în comparație cu pacienții fără BAP.³⁸ La pacienții cu, față de cei fără sindroame coronariene acute, antecedente de accident cerebrovascular sau accident ischemic tranzitoriu, BAP este asociată cu rezultate mai proaste și BC mai extinsă.³⁹ Spitalizări cu BAP, ca marker potențial al gravității, au fost legate de rezultate mai slabe.³⁸

Baza relației BAP cu BC și evenimentele cardiovasculare poate fi definită prin suprapunere clinică, cu factori de risc aterosclerotici consacrați care prevăd dezvoltarea atât a BAP, cât și a BC. Acestea includ sexul masculin, vârsta, diabetul, fumatul, hipertensiunea, hiperlipidemia și boala renală cronică, printre altele.⁴⁰

Mai mult, se știe că pacienții cu BAP au o vasodilatație periferică anormală și o vasoconstricție paradoxală ca răspuns la nevoile metabolice crescute în timpul stresului. Acest eșec al vasodilatației arteriale poate duce la o supraîncărcare sistemică crescută, care, la rândul său, afectează debitul cardiac și eliberarea de oxigen.⁴¹

Până atunci, cele mai recente ghiduri BAP se concentrează asupra modificării factorului de risc agresiv, inclusiv instituirea terapiei antiplachetare, a tratamentului cu scăderea lipidelor și optimizarea controlului glicemic și a tensiunii arteriale la pacienții cu BAP, cu cel mai puternic nivel de recomandare adresat pacienților simptomatici.⁴²⁻⁴⁴

IGB, sonografia Doppler și alte tehnici non-invazive sunt recomandate pentru diagnosticul BAP la pacienții cu istoric de ateroscleroză. În plus, trebuie luate în considerare modificările stilului de viață la pacienții cu BAP și farmacoterapia.⁴⁵

CONCLUZII

1. Predominața genului masculin, în proporție de 74.6%.
2. Proveniența din mediul urban în proporție de 56.35%, fără diferențe semnificative cu mediul rural.
3. Vârsta evaluată la lotul nostru, a fost în proporție de 71.42% între 60 și 80 ani, ceea ce poziționează această patologie în patologiile vârstnicului.
4. Fumătorii sunt reprezentați doar de 26.20% din pacienți, cei cu hipertensiune arterială de 68%, cei cu boală cardiacă ischemică 79%, pe când cei cu diabet zaharat doar 32%, ceea ce nu încadrează aceste patologii ca favorizante ale bolii arteriale periferice, evidențiate în lotul nostru.
5. Durata medie de spitalizare a fost de 9 zile.

6. Pacienții fumători au mai puține zile de spitalizare, dar fără semnificație statistică, cu $p=0.221$.
7. Nici pacienții dislipidemici sau hipertensivi nu sunt cei care influențează durata de spitalizare, fără semnificație statistică, cu $p=0.724$, respectiv 0.769 .
8. Diabetul zaharat s-a asociat cu o durată mai mică de spitalizare, și s-a încadrat la limita semnificației statistice, cu $p=0.078$.
9. Boala renală cronică s-a asociat cu o durată mai mare de spitalizare și cu importanță statistică, cu $p=0.006$.
10. Pacienții cu stadii mai înaintate de boală arterială periferică au o aderență mai mare la tratamentul medicamentos cu statine și betablocante, ceea ce nu se poate spune despre cilostazol.

STUDIUL 1 – sublotul B

Factorii de risc în boala arterială periferică asociată cu boala cardiacă ischemică (boala coronariană)

IPOTEZA DE LUCRU

Lucrarea de față își propune să realizeze următoarele obiective:

1. Relaționarea dintre boala arterială periferică și leziunile coronariene (diagnosticate exclusiv prin angiocoronarografie)
2. Impactul factorilor de risc asupra leziunilor coronariene evidențiate la pacienții cu boală arterială periferică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru cercetarea actuală, s-au luat în studiu 60 din cei 126 de pacienți internați în perioada 01.01.2016-31.12.2018, în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Dintre aceștia 126, doar 60 au fost eligibili pentru efectuarea coronarografiei, conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie.

Modalitatea de includere și excludere din studiu coincide cu sublotul A.

Pentru colectarea datelor s-a folosit analiza prospectivă a tuturor pacienților, a fișelor de observație clinică din documentarea anumitor caracteristici, amintite anterior.

METODOLOGIA STUDIULUI

După cum am menționat anterior, pentru studiul actual pacienții au beneficiat de mai multe investigații: măsurarea tensiunii arteriale atât la nivelul membrelor superioare, cât și inferioare, determinarea indicelui gleznă – braț, examinare ecografică și coronarografică.

Lucrarea de față își propune să observe predominanța factorilor de risc pentru boala arterială periferică și pentru cea coronariană. Pentru această cercetare s-au luat în studiu cei 60 de pacienți care au fost selecționați pentru efectuarea coronarografiei, din cei 126, care s-au prezentat pentru dureri la nivelul membrelor inferioare și la care indicele greză-braț a avut valori sub limitele admise ($IGB < 0.9$), precum și cei care nu au necesitat tratament chirurgical de urgență (ex. ischemia acută). Trebuie menționat că s-au eliminat din studiu pacienții decompensați cardiac, cei fără indicație de explorare coronarografică, dar și cei care au refuzat această investigație.

Pacienții au fost investigați angiocoronarografic și s-au efectuat corelații statistice, pentru a se observa dacă există vreo legătură între stadiul bolii arteriale periferice și leziunile de la nivelul arterelor coronare. Pentru o corelație semnificativă s-au împărțit pacienții în două loturi, cei care au claudicație la > 200 m sau < 200 m, iar leziunile coronariene în leziune la nivelul trunchiului de arteră coronară stângă, artera descendentă anterioară, artera coronară dreaptă sau artera circumflexă.

Pentru prelucrarea statistică a datelor din studiul actual s-au folosit programele Microsoft Excel din Microsoft Office Professional Account 2016 și SPSS 22.

DISCUȚII

În datele existente la momentul studiului, se consideră că aproximativ 30% din pacienții cu BAP au și istoric de BCI și aproximativ 70% prezintă boală coronariană univasculară la angiocoronarografie.⁴⁶⁻⁴⁷ În registrul CONFRIM, prevalența BCI obstructivă la pacienții cu BAP a fost de 25%, cu o mortalitate anuală de 1,6% în comparație cu 0,7% la pacienții care nu prezentau BCI severe.⁴⁸ În registrul REACH, pacienții care aveau atât BAP cât și BCI erau în proporție de 57%.⁴⁹

Riscul de deces prin cauză cardiovasculară crește de la 2.5 la 6 la pacienții cu boală arterială periferică, iar rata de mortalitate crește de la 4.3 la 4.9%.⁵⁰

Totuși, s-a remarcat că pacienții cu BAP și BC concomitent sunt mai predispuși să li se prescrie terapie antiplachetară, beta-blocante, inhibitori ai ECA și statine în comparație cu pacienții cu BC numai. Cu toate acestea, terapia medicală singură nu atenuează excesul de risc asociat cu BAP.³⁸

Boala arterială periferică în asociere cu boala coronariană poate să fie asimptomatică, deoarece distanța de mers este limitată de apariția anginei pectorale sau chiar a dispneei (fenomene de insuficiență ventriculară stângă).

Revizuirea datelor din literatura medicală, în corelație cu studiul actual, trebuie să avem în vedere că boala arterială poate să aibă localizări multiple, ceea ce s-a și evidențiat. Dacă boala arterială are localizări multiple, este de asemenea asociată și cu un prognostic mai rezervat, iar studiile făcute pentru necesitatea de screening în mai multe teritorii vasculare, pentru acestea nu și-a demonstrat nici un beneficiu.²⁹

CONCLUZII

1. Vârsta medie a pacienților este de 68.98 ani, o vârstă destul de înaintată.
2. Predominanța sexului masculin, în proporție de 78.3%.
3. Dintre factorii de risc evaluați, fumatul se asociază cu 46.7% din pacienți, diabetul zaharat la 36.7%, dislipidemia întâlnită la 38.2%, iar hipertensiunea arterială la 73.3% din aceștia.
4. Stadiul bolii arteriale periferice, prin clasificarea Leriche – Fontaine nu are nici o corelare statistică cu leziunile coronariene.
5. Pacienții cu o singură leziune coronariană, în comparație cu cei cu mai multe, în stadiul IIB Leriche – Fontaine au prezentat leziuni multicoronariene. La această evaluare, corelația s-a găsit la limita semnificației statistice, cu $p=0.056$.
6. Evaluarea distanței de mers și impactul asupra leziunilor coronariene la nivelul arterei descendente anterioare a evidențiat că 90% din leziuni se găsesc la cei care parcurg o distanță mai mică de 200m fără claudicație.
7. Fumătorii au leziuni multicoronariene și stadiile avansate de boală periferică, dar fără impact asupra semnificației statistice.
8. Corelația dintre prezența diabetului zaharat și stadiul BAP a evidențiat leziuni coronariene mai multe, cu semnificație statistică, $p=0.008$.
9. Pacientul fumător și cu HTA prezintă o corelație importantă pentru leziunile evidențiate la nivelul arterei descendente anterioare, ca factori agravanți, cu $p=0.048$.

10. Terapia cu antiagregante sau anticoagulante nu a putut să fie evaluată corespunzător datorită numărului redus de pacienți incluși în studiu.
11. Stadiile avansate de boală arterială periferică prezintă un risc de 1.85 de ori mai mare de a avea leziuni triconariene.

STUDIUL 2

Studiu comparativ între investigațiile invazive și noninvazive efectuate pacienților cu patologie arterială periferică a membrelor inferioare

INTRODUCERE

Boala arterială periferică reprezintă o ocluzie parțială sau completă a uneia sau a mai multor artere care conduce la o suprimare a fluxului sanguin și ischemie. În procesul de stenozare sunt descrise numeroase procese, printre care, cea mai frecventă fiind ateroscleroza. Boala arterială periferică constituie o problemă majoră economică a sănătății și este estimat că peste 200 milioane de oameni în întreaga lume sunt afectați de această patologie, din care cel puțin 20% prezintă anumite grade de claudicație.⁵¹

Pacienții cu boală arterială periferică prezintă un risc ridicat de evenimente cardiovasculare adverse, inclusiv decesul cardiovascular, accident vascular cerebral, și infarct miocardic, precum și evenimente adverse importante ale membrelor, inclusiv ischemie severă a membrelor și amputare.³⁰

IPOTEZA DE LUCRU

Pacienții cu boală arterială periferică se adresează de obicei tardiv serviciilor medicale specializate, de aceea aceștia necesită investigații amănunțite. Pe lângă investigațiile noninvazive, ca indicele gleznă – braț, ecografia arterială periferică și angiografia cu substanță de contrast, aceștia necesită și investigații invazive ca arteriografia periferică cu substrație digitală.

Lucrarea de față își propune să realizeze următoarele obiective:

1. Asocierea factorilor de risc cunoscuți pentru ateroscleroză și, în principal, pentru boala arterială periferică a membrelor inferioare.

2. Corelații între terapia clasică medicamentoasă și terapia intervențională pentru diferiți factori de risc.
3. Terapia intervențională versus terapia medicamentoasă pe lotul studiat.
4. Asocieri între investigațiile invazive și noninvazive pe diferite nivele de examinare: aorta și arterele iliace, arterele femurale, arterele poplitee și regiunea sub zona genunchiului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru cercetarea actuală, s-au luat în studiu 51 pacienți evaluați pentru diagnosticarea bolii arteriale periferice a membrelor inferioare, evaluați prin metode invazive în perioada 2017-2018.

Tuturor acestor pacienți selectați pentru includere în studiul actual li s-au efectuat:

- Acord pentru includerea în baza de date a spitalului, fără apariția datelor cu caracter personal;
- Indicele gleznă - braț – care a avut valori mai mici de 0.9 (pacientul prezintă patologie asimptomatică sau simptomatică cu leziuni trofice); ^{2,29}
- Ecografie arterială la nivelul membrelor inferioare, care să evidențieze leziuni aterosclerotice, cu diferite grade de afectare. Ecografia a fost efectată de medici cardiologi cu experiență, deși existând diferențe interobservatori.

Au fost excluși din studiu:

- pacienții cu acuze dureroase la nivelul membrelor inferioare, dar la care indicele gleznă braț a avut valori mai mari de 0.9;
- pacienții care au beneficiat de tratament chirurgical prin amputarea membrului inferior afectat;
- pacienții care erau încadrați în stadiu IV Leriche-Fontaine.

Pentru colectarea datelor s-a folosit analiza prospectivă a tuturor pacienților, a fișelor de observație clinică.

METODOLOGIA STUDIULUI

Tensiunea arterială la nivelul membrelor superioare, cât și inferioare a fost determinată cu ajutorul unui sfigomanometru, cu pacientul în decubit dorsal. S-a notat valoarea maximă a

tensiunii arteriale sistolice la nivelul arterei brahiale și la nivelul arterei tibiale posterioare, cu ajutorul unui miniDoppler portabil.

IGB= tensiunea maximă la nivelul membrului inferior/ tensiunea maximă la nivelul membrului superior

Examenul ecografic arterial la nivelul membrelor inferioare pentru detectarea afectării aterosclerotice de diferite grade, de la minime depuneri de aterom până la stenoze severe, la nivelul arterelor. Toți pacienții care au fost incluși în studiu actual au beneficiat și de efectuarea angio CT la nivelul membrelor inferioare, examinare arteriografică și analize de laborator.

Pentru prelucrarea statistică a datelor din studiul actual s-au folosit programele Microsoft Excel din Microsoft Office Professional Account 2016 și SPSS 20.

DISCUȚII

Boala arterială periferică a membrelor inferioare este o patologie cu progresie lentă, care se adresează în principal pacienților spre sfârșitul vârstei a doua și vârsta a treia. De aceea, aceștia se adresează atât serviciilor medicale de urgență, cât și medicilor de familie.

Studiul actual a inclus pacienți stabili, cunoscuți cu claudicație intermitentă apărută atât la mers, cât și în repaus, care s-au prezentat în serviciul cardiologie în regim de programare, pentru investigații amănunțite ale patologiei arteriale periferice.

Cercetarea actuală a vizat evaluarea factorilor de risc, modificabili sau nu, precum și asocierea cu boală cardiacă ischemică, atitudinea terapeutică pentru aceștia, fiind necesar doar tratament medicamentos sau intervențional.

Necesitatea unei terapii medicamentoase sau intervenționale, la acești pacienți a fost evaluată prin doi parametrii cunoscuți, ca vârsta și IMC-ul, care s-au demonstrat că cresc predictibilitatea cu peste 50% (58,8%), vârsta fiind un indicator pozitiv pentru tratamentul intervențional, pe când un IMC crescut optează pentru tratament medicamentos (fără semnificație statistică datorită numărului redus de cazuri). Datele existente în literatura de specialitate, nu documentează alegerea tipului de tratament în funcție de vârsta pacientului.

Pentru necesitatea investigațiilor invazive pentru acești pacienți s-au evaluat cu angiografie cu CT sau angiografie cu substrație digitală, pe diferite nivele de examinare, observându-se o corelație pozitivă cu diferite grade de intensitate, în funcție de localizarea stenozei, fiind și cu semnificație statistică, cu $p=0,0001$ și $\rho=0,514$. Conform acestor date,

pacienții cu BAP pot beneficia de oricare din cele două investigații.

CONCLUZII

1. Boala arterială periferică este mai frecventă la pacienții vârstnici, cu o medie de vârstă de 65,09 ani.
2. Este mai frecventă la sexul masculin, cu o incidență de 76,47%.
3. Factorii de risc cei mai cunoscuți pentru boala arterială periferică a membrelor inferioare sunt: hipertensiunea arterială în proporție de 76%, hipercolesterolemia 41%, fumători 37,25% și diabet zaharat 22%.
4. Cilostazolul a redus necesitatea efectuării terapiei intervenționale, cu semnificație statistică, cu $p=0,029$.
5. Administrarea statinelor nu a influențat necesitatea terapiei intervenționale.
6. Nu s-a observat nici o corelație statistică între mediul de proveniență, factorii de risc sau sexul pacientului și conduita terapeutică (medicamentoasă sau intervențională).
7. Se poate opta pentru orice investigație invazivă pentru diagnosticarea BAMI dacă este efectuată pentru aorta abdominală terminală sau arterele ili-femorale, cu o corelație statistică importantă, cu $p=0,0001$, pe când pe arterele tibio-peroniere se preferă angiografia cu substrație digitală, fiind mai fidelă și se poate efectua și terapie în aceeași sedință.
8. S-a observat că la pacienții cu un IMC mai crescut beneficiază de tratament medicamentos (fără semnificație statistică).

DISCUȚII / LIMITELE STUDIULUI

Patologia aterosclerotică este una complexă, cu multiple localizări și cu impact important asupra organismului, dar și asupra sistemului de sănătate cu multiple internări, și posibilele complicații acute.

Boala arterială periferică afectează calitatea vieții pacientului, rămânând o problemă de investigare, pentru că doar 10-15% dintre aceștia consultă un medic pentru simptomatologie, și doar 25% beneficiază de tratament corespunzător.²⁹

Investigarea pacientului este una amănunțită, cu istoricul acestuia, screening pentru comorbidități, factori de risc și chiar prezența disabilităților. Anamneza include și simptomele asociate, cum este dispneea și clasa NYHA, clasificarea anginei pectorale în funcție de clasificarea canadiană, apariția claudicației intermitente pentru pacienții cu boală arterială periferică. Alături de consumul de toxice, trebuie evaluată și aderența pacientului la medicația actuală.⁵²

Examenul obiectiv al pacientului cu boală aterosclerotică, în special al celui cu boală arterială periferică trebuie să includă statusul general, semne de insuficiență cardiacă, zgomotele cardiace ritmice/aritmice, prezența suflurilor cardiace sau carotidiene, a pulsului la nivelul arterelor periferice, semne neurologice prezente, dar și monitorizarea tensiunii arteriale.

Studiul actual s-a efectuat în Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu și se observă că au fost incluși în studiu un număr relativ redus de pacienți, deoarece nu este un spital regional și nici cu specific de investigare a pacienților arteriopati. Studiul ar fi putut să fie efectuat ca și screening al pacienților cu patologie arterială periferică, deși studiile trecute nu au demonstrat nici un beneficiu, ci doar resurse financiare consumate.

De asemenea, a fost nevoie de o echipă complexă de investigare a acestor pacienți, începând cu cardiologul clinician, apoi cel intervenționist, radiolog și medic de laborator (pentru efectuarea analizelor biochimice), ceea ce demonstrează că patologia cardio-vasculară este una complexă, în cadrul căreia este nevoie de o abordare holistică.

De aceea, se încearcă o schematizare a ceea ce este necesar să se efectueze în fața unui pacient cu această patologie:

1. Anamneza corespunzătoare cu evidențierea factorilor de risc, distanța de mers la care există apariția claudicației intermitente de la nivelul membrelor inferioare,
 - apariția dispneei și a anginei;
 - aderența la tratament;
 - stil de viață sănătos;
 - monitorizarea greutatei corporale, a tensiunii arteriale sau a pulsului.
2. Examenul clinic obiectiv pe aparate și sisteme – o atenție trebuie atribuită suflurilor de la nivelul arterelor mari (aortă, artere carotide, arterele femurale, artere renale, etc.), alături de prezența pulsului simetric bilateral la nivelul arterelor tibiale posterioare și arterelor pedioase;
 - statusul general;

- semne și simptome de insuficiență cardiacă;
- tensiunea arterială ;
- sechele ale unei suferințe neurologice.

3. Investigații paraclinice

- analize de laborator – evaluăm funcția renală, hepatică, glicemia cu hemoglobina glicată, lipidograma (colesterol, HDL - colesterol, LDL-colesterol, trigliceride), BNP;
- electrocardiograma în 12 derivații și la nevoie, și extinsă cu derivații drepte sau posterioare, pentru evidențierea ritmului și a modificărilor de repolarizare;
- ecocardiografia transtoracică în mod M, 2D dar și Doppler – pentru a evalua funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng, dar și a valulopatiilor;
- ecografia arterială a membrelor inferioare;
- evaluarea activității fizice;
- evaluarea fragilității (la vârstnici);
- angioCT de membre inferioare;
- angiografia cu substanță de contrast.

4. Tratament

5. Educarea pacientului – comunicarea medic-pacient are un impact foarte puternic în acest stadiu. Acesta trebuie să înțeleagă cât mai bine această patologie, implicațiile și posibilele complicații. De aceea, modificările stilului de viață, creșterea distanței de mers, și aderența la tratament au cel mai important rol.

Boala arterială periferică a fost studiată în ultimii ani, cu elaborarea a două ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie, unul în 2011 și următorul în 2017. Modificările între cele două ghiduri pe partea de boală a membrelor inferioare este că se preferă by-pass-ul cu vena safenă mare pentru leziunile în regiunea infra-poplitee (clasă de recomandare I), iar pentru leziunile aorto-iliace se preferă tratamentul chirurgical pentru ocluzii aorto-iliace sau aorto-bi-femorale (clasă de recomandare IIa) în comparație cu cel din 2011 în care se prefera tratamentul endovascular primar.²⁹

Ca și recomandări nou introduse, amintim statinele administrate pentru creșterea distanței de mers, și administrarea de anticoagulante dacă pacientul este cu fibrilație atrială și scor CHADS-VASC mai mare de 2 (clasă de recomandare I), și screening pentru boală arterială a membrelor inferioare la pacienții diagnosticați cu boala coronariană (clasă de recomandare IIb). Datele din studiul COMPASS recomandă administrarea de clopidogrel în comparație cu aspirina (clasă de recomandare IIb).²⁹

Trebuie luat în considerare că managementul modern al patologiei arteriale periferice, în special al claudicației intermitente, include administrarea de statine și exerciții fizice zilnice, și la pacienții care au beneficiat de tratament de revascularizare.

BIBLIOGRAFIE

1. Douglas Zipes Peter Libby, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th Edition
2. Gherhard Herman MD, Gornik HL, Barrett C, 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. *Circulation*. 2017;135:e726-e779.
3. Fowker FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2010 and 2010: a systemic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-1340.
4. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1509-1526.
5. Jacoby DS, Mohler ER. Peripheral arterial disease. Risk factor identification and modification. In: Abela GS, editor. *Peripheral Vascular Disease. Basic Diagnostic and Therapeutic Approaches*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. P.190-9.
6. Mark H. Beers, Robert S. Porter, *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Edition*, translated by Adriana Mușat, Grațiela Nițu, Ioana Popescu, All, Bucharest, 2009
7. William Insull Jr, MD, *The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment*, *The American Journal of Medicine*, Volume 122, 2009, Pages S3–S14
8. David R. Holmes Jr., Hein J.J. Wellens, Jay N.. Cohn, James T. Willerson, *Cardiovascular Medicine Third Edition*, Springer, London, 2007
9. Joseph Loscalzo, *Harrison's Cardiovascular Medicine*, translated by Ana-Irina Gruescu and Radu-Emanuel Ion, All, Bucharest, 2013
10. Erling Falk MD, PhD, Pathogenesis of Atherosclerosis, *Journal of the American College of Cardiology* Volume 47, 8 April 2006, Pages C7-C12
11. Aldons J. Lusic, Atherosclerosis, *Nature* 407, 14 September 2000, Pages 233-2419, Matei C. Arteriopatii periferice și viscerale. In: Apetrei E, editor. *Cardiologie Clinică*. București: Ed. Callisto; 2015:871-96.
12. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E. The relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease: The Edinburgh Artery Study. *European Heart Journal*, Volume 16, Issue 11, November 1995, Pages 1542–1548,
13. Becker DM. *Clinical Approaches to Cardiovascular Risk factors: Smoking. Primer in Preventive Cardiology*. American Heart Association, 1994, pp.143-157.
14. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526.
15. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308:1660–1667. doi: 10.1001/jama.2012.13415

16. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24:1433–1437
17. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104.
18. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, Saito A, Akiba T, Jadoul M, Ginsberg N, Keen M, Port FK, Mukherjee D, Saran R. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation*. 2006;114:1914–1922. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607390
19. O’Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2838–2847
20. Carmelli D, Fabsitz RR, Swan GE, Reed T, Miller B, Wolf PA. Contribution of genetic and environmental influences to ankle-brachial blood pressure index in the NHLBI Twin Study. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Epidemiol*. 2000;151:452–458
21. Prushik SG, Farber A, Gona P, Shrader P, Pencina MJ, D’Agostino RB Sr, Murabito JM. Parental intermittent claudication as risk factor for claudication in adults. *Am J Cardiol*. 2012;109:736–741. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.10.032
22. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. 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;31:1967–1974.
23. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
24. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506–1512.
25. Vonbank A, Saely HC, Heinzle C, Zanolin D, Larcher B, Mader A, Leiberer A, Muebldlein A, Drexel H. The A Body Shape Index and Type 2 Diabetes Are Mutually Independent Predictors of Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease. *Diabetes* 2018 Jul; 67 (Supplement 1): <https://doi.org/10.2337/db18-2092-P>
26. Winter-Warnars HA, van der Graaf Y, Mali WP. Interobserver variation duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med* 1996;15:421-8.
27. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, et al. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: The DIPAD Trial. *Am J Roentgenol* 2008;190:1349-1357.
28. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599–1606.

29. Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 9, 01.03.2018, Pag. 763–816.
30. Paul C Kruger, sonia S Anand, Tim AC de Vries, John W Eikelboom. Patients with Peripheral Artery Disease in the COMPASS Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, December 2018, Volume 56, Issue 6, pages 772-3.
31. Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1020-30.
32. Brand FN, Kannel WB, Evans J, et al. Glucose intolerance, physical signs of peripheral artery disease, and risk of cardiovascular events: the Framingham Study. *Am Heart J* 1998;136:919-27.
33. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr., et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation* 2008;118:2826-9.
34. Poredos P, Jug B. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology* 2007;58:309-15.
35. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864–2872.
36. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350–1357, 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 Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation*. 1993;88:837–845.
37. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. Ankle Brachial Index Collaboration. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:310–320.
38. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, et al. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med* 2013;18:176-84
39. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, et al. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J* 2003;145:622-7.
40. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:349-57.
41. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-99.
42. Gerhard Herman MD, Gornik HL, Barrett C, 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. *Circulation*. 2017;135:e726–e779.

43. Peripheral Matters | Peripheral and Coronary Artery Disease: Two Sides of the Same Coin. American College of Cardiology, Cardiology Magazine, Sept 20, 2019.
44. John A. Bittl and Alan T. Hirsch. Concomitant Peripheral Arterial Disease and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2004;109:3136–3144
45. Reza Ghasemi, Mostafa Dastani, Alireza Abdolahi, Hamid Reza Rahimi. Peripheral arterial stenosis and coronary artery disease coincidence. doi.org/10.17463/RCM.2015.01.002
46. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Mil- legard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symp- tomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32–40.
47. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Lib- by P, Baumgartner I. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014;35:1112–1119
48. Iksung Cho, Hyuk-Jae Chang, Ji Min Sung, Michael J. Pencina, Fay Y. Lin, Allison M. Dunning, Stephan Achenbach, Mouaz Al-Mallah, Daniel S. Berman, Matthew J. Budoff, Tracy Q. Callister, Benjamin J.W. Chow, Augustin Delago, Martin Hadamitzky, Joerg Hausleiter, Erica Maffei, Filippo Cademartiri, Philipp Kaufmann, Leslee J. Shaw, Gil L. Raff, Kavitha M. Chinnaiyan, Todd C. Villines, Victor Cheng, Khurram Nasir, Millie Gomez, and James K. Min. Coronary Computed Tomographic Angiography and Risk of All-Cause Mortality and Nonfatal Myocardial Infarction in Subjects Without Chest Pain Syndrome From the CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Circulation*. 2012;126:304–313.
49. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:1195–1202.
50. Criqui MH. The epidemiology of peripheral artery disease. Creager MA, Beckman JA, Loscalzo J. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd ed. Elsevier: Philadelphia; 2013:211–222.
51. Andrew Tseng, Boshra Louka, Fadi Shamoun, Heidi Esser, Ramez Morcos, Robert McBane and Sanjay Misra, The Evolving Treatment of Peripheral Arterial Disease through Guideline-Directed Recommendations, *J clin Med*. 2018 Jan; 2018; 7(1):9
52. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Mar 30:2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379. Epub ahead of print. PMID: 32223332.