

## Νεότερα δεδομένα στην περιφερική αρτηριακή νόσο: επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, διάγνωση και δυνητικοί βιολογικοί δείκτες

Γ. Παππάς<sup>1</sup>, Ι. Α. Δελημάρης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Αγγειοχειρουργική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας - Πατησίων «Αγία Όλγα», Αθήνα και <sup>2</sup> Βιολόγος ΕΚΠΑ, Μητρώο Διδασκόντων Κολλεγίων, Υπουργείο Παιδείας, Έρευνας και Θρησκευμάτων

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) αποτελεί την πιο συχνή αιτία κινητικής αναπηρίας αγγειακής αιτιολογίας. Ο συνολικός επιπολασμός προσδιορίζεται στο 4,3%, ενώ η συχνότητα εμφάνισης είναι ελαφρώς μεγαλύτερη στα άρρενα άτομα σε σχέση με τα θήλεα και αυξάνεται δραματικά με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα. Η ΠΑΝ μπορεί να προσβάλλει όλες τις αρτηρίες των άκρων και στην συντριπτική πλειοψηφία η αθηροσκλήρυνση αποτελεί την υποκείμενη νόσο. Επί θετικών ευρημάτων στο ατομικό ιστορικό και στην κλινική εξέταση πραγματοποιείται περαιτέρω έλεγχος με πρώτο τον προσδιορισμό του σφυροβραχιόνιου δείκτη σε ηρεμία, εξέταση που μπορεί να είναι αρκετή ώστε να τεθεί η διάγνωση. Επιπρόσθετα, ο αγγειογραφικός έλεγχος (ψηφιακή, αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία) είναι απόλυτα απαραίτητος για την ακριβή εκτίμηση του αγγειακού δένδρου και την επιλογή της χειρουργικής τεχνικής. Ως δυνητικοί βιολογικοί δείκτες στον ορό ή στο πλάσμα που σχετίζονται με την ΠΑΝ έχουν προταθεί φλεγμονώδεις κυτοκίνες, διαλυτά μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, ρυθμιστές της αγγειογένεσης, παράγοντες πήξης, λιποπρωτεΐνες, δείκτες του οξειδωτικού στρες, ωστόσο, κανένας από αυτούς δεν έχει ικανοποιητική διαγνωστική ειδικότητα για την ΠΑΝ, οπότε για την αξιοποίηση τους στην ιατρική πράξη απαιτούνται περαιτέρω μελέτες μεγάλης κλίμακας επικεντρωμένες στην κλινική αξία των βιολογικών δεικτών σε σχέση με τους υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.



**Λέξεις ευρετηρίου:** χρόνια αποφρακτική αρτηριοπάθεια, σφυροβραχιόνιος δείκτης, καρδιαγγειακός κίνδυνος, βιολογικοί δείκτες



Παραπομπή

Γ. Παππάς, Ι. Α. Δελημάρης. Νεότερα δεδομένα στην περιφερική αρτηριακή νόσο: επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, διάγνωση και δυνητικοί βιολογικοί δείκτες. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017; 22(2): 160-171

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

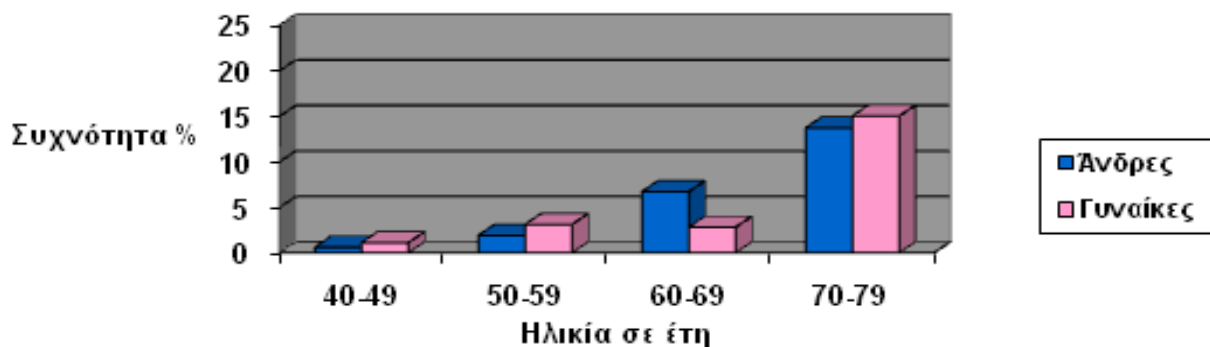
**Η** περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ, Peripheral arterial disease PAD, ICD10: I70.2), ή χρόνια αποφρακτική αρτηριοπάθεια, είναι μια γενικευμένη προσβολή του αρτηριακού δένδρου του ανθρωπίνου σώματος σε όλα τα επίπεδα με αποτέλεσμα την σταδιακή ατελή ή πλήρη, συχνά πολυεστιακή, απόφραξη του αρτηριακού αυλού [1,2]. Η ΠΑΝ αποτελεί την πιο συχνή αιτία κινητικής αναπηρίας αγγειακής αιτιολογίας [3]. Την καλύτερη μέθοδο για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΠΑΝ αποτελεί η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ΣΒΔ), με τις τιμές να κατηγοριοποιούνται σε φυσιολογικές: 1,0-1,4, οριακές: 0,9-0,99 και παθολογικές (διάγνωση ΠΑΝ): <0,9 [1,2,4]. Αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη καθώς ανεξάρτητα από την εμφάνιση συμπτώματολογίας άτομα με παθολογικές τιμές εμφανίζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα [1,4].

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο συνολικός επιπολασμός, με βάση δεδομένα από μεγάλες μελέτες στις ΗΠΑ την περίοδο 1999-2000, προσδιορίζεται στο 4,3%

και υπολογίζεται ότι επηρεάζει την υγεία 8-12 εκατομμυρίων ατόμων στις ΗΠΑ, ενώ παγκοσμίως ο αριθμός ανέρχεται σε 202 εκατομμύρια [1,4,5]. Η συχνότητα εμφάνισης είναι ελαφρώς μεγαλύτερη στα άρρενα άτομα σε σχέση με τα θήλεα και αυξάνεται δραματικά με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα από 0,9 % κάτω των 50 ετών, σε 14,5% άνω των 70 ετών (Εικόνα 1) [1,2,4,5]. Παράλληλα η British Regional Heart Study διαπίστωσε με υπέρηχο ότι το 64% των ανθρώπων, ηλικίας 56-77 ετών έχουν σημαντικό βαθμού αθηροσκληρωτικές βλάβες στα μηριαία αγγεία αλλά μόνο το 10% είναι συμπτωματικοί [8]. Άτομα της μαύρης φυλής έχουν αυξημένο επιπολασμό και στα δυο φύλα, όπως επίσης και άτομα από φτωχότερα κοινωνικά στρώματα [2,5].

Τα επίπεδα νοσηρότητας και θνητότητας της ΠΑΝ συγκρίνονται με τα αντίστοιχα της στεφανιαίας νόσου και της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, άλλωστε σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% οι ασθενείς που πάσχουν από ΠΑΝ εμφανίζουν τουλάχιστον μια από τις δυο αυτές νόσους [1,2,4]. Αποτέλεσμα είναι να εμφανίζεται μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 10 έτη περίπου ενώ 10% των ασθενών κινδυνεύει μακροπρόθεσμα με ακρωτηριασμό [1,4].



Εικόνα 1. Ο επιπολασμός της ΠΑΝ με βάση την ηλικία [1]

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαλείπουσας χωλότητας (ΔΧ) κατά 2,5 φορές στους άνδρες και 3,9 φορές στις γυναίκες ενώ είναι παρούσα στο 55% των ασθενών με ΠΑΝ[1]. Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) η ΠΑΝ είναι κατά 20-30% συχνότερη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και ο κίνδυνος αυξάνεται, ανάλογα με την διάρκεια και την βαρύτητα του ΣΔ, κατά 3,5 φορές στους άνδρες και 8,6 φορές στις γυναίκες [1,4,6,10]. Το μεταβολικό σύνδρομο (Πίνακας 1), υπολογίζεται ότι παρουσιάζεται στο 25% του πληθυσμού ενώ φτάνει το 38% στα άτομα με ΠΑΝ[1]. Το κάπνισμα αποτελεί γνωστή αιτία αθηροσκλήρωσης, η βαρύτητα της ΠΑΝ αυξάνεται αναλογικά με την ποσότητα του καπνού που καταναλώνεται [1,2]. Ιστορικό καπνίσματος 25 ετών αυξάνει τον κίνδυνο ΠΑΝ κατά 2,72 σε σχέση με τους μη καπνιστές, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις καπνίστριες γυναίκες αλλά μειώνεται με τη διακοπή του καπνίσματος [1,4]. Ωστόσο σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι έως και 48% ασθενών με ασυμπτωματική ΠΑΝ δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές [1].

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΠΑΝ μπορεί να προσβάλλει όλες τις αρτηρίες των άκρων και στην συντριπτική πλειοψηφία η αθηροσκλήρωση (ή αθηροθρόμβωση) αποτελεί την υποκείμενη νόσο [3]. Ως αθηροσκλήρωση ορίζεται το σύνολο των μεταβολών του αγγειακού τοιχώματος που περιλαμβάνει την τοπική συσσώρευση λιπιδίων, βλεννοπολυσακχαριτών, ασβεστίου, συστατικών του αίματος και ινώδους ιστού [3].

### Πίνακας 1. Μεταβολικό σύνδρομο [5,8]

1. Κοιλιακή παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης):

Άνδρες  $\geq 102$  cm

Γυναίκες  $\geq 88$  cm

2. Επίπεδα τριγλυκεριδίων αίματος  $\geq 150$  mg/dl

3. Επίπεδα HDL αίματος:

Άνδρες:  $\leq 40$  mg/dl

Γυναίκες:  $\leq 50$  mg/dl

4. Συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 130$  mmHg

5. Επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας  $\geq 110$  mg/dl

*Για την διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου είναι απαραίτητη η παρουσία τουλάχιστον 3 από τα ανωτέρω κριτήρια.*

Σπάνια ανευρίσκεται ως αιτία η νόσος Buerger, η ινομυϊκή δυσπλασία, η κυστική εκφύλιση του έξω χιτώνα, το σύνδρομο παγίδευσης, η εξωτερική συμπίεση της ιγνυακής αρτηρίας (κύστη Baker, όγκοι κ.α.), ανεύρυσμα της ιγνυακής αρτηρίας και συγγενείς ανωμαλίες των αρτηριών [2,3].

Ακρογωνιαίο λίθο στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης αποτελεί η διαταραχή του ενδοθηλίου των αρτηριών [1,3]. Ιστολογικά το αρτηριακό τοίχωμα περιλαμβάνει 3 χιτώνες: έξω (ενδοθήλιο και υπενδοθηλιακό χώρο), μέσο (λεία μυϊκά κύτταρα), έξω (συνδετικό ιστό και αγγεία των αγγείων) [1,3]. Το ενδοθήλιο αποτελείται από μια μονή στιβάδα κυττάρων και έχει ενδοκρινή, παρακρινή και εξωκρινή

λειτουργία ρυθμίζοντας τον τόνο και την θρομβογένεια των αγγείων [1]. Στον υπενδοθηλιακό χώρο διατηρούνται και αθροίζονται τα στοιχεία της αθηρογένεσης [1]. Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με την επικρατέστερη θεωρία σχετικά με την δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας, βλάβη στο ενδοθήλιο προκαλεί είσοδο της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στον υπενδοθηλιακό χώρο, ακολουθεί διήθηση του χώρου αυτού από μονοκύτταρα του αίματος [1,3,8]. Αυτά με την σειρά τους παράγουν μία σειρά από δραστικές ουσίες που βλάπτουν ακόμα περισσότερο το ενδοθήλιο και αυξάνουν την συγκέντρωση της LDL στα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα μετατρέποντας τα σε αφρώδη κύτταρα (πρώιμη αθηρωματική πλάκα) [1,3,8]. Ακολουθεί η προσκόλληση αιμοπεταλίων στην πλάκα, από τα οποία παράγονται ουσίες που προκαλούν την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα (αιμοπεταλιακός θρόμβος) [1,3,8]. Ως αποτέλεσμα έχουμε την απώλεια του ενδοθηλίου και την ίνωση της αθηρωματικής πλάκας (ινώδης πλάκα) η οποία στο τελικό στάδιο δύναται να αποτιτανωθεί, να εξελκωθεί, να υποστεί ρήξη ή ενδοπλακική αιμορραγία και να οδηγήσει σε στένωση, θρόμβωση και εμβολή [1,3,8]. Τα αίτια της αρχικής βλάβης μπορεί να είναι μεταξύ άλλων τα υψηλά επίπεδα LDL, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τοξίνες (νικοτίνη), λοιμώξεις και η υπεργλυκαιμία [3].

Έτσι είναι προφανής η σημασία των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης, όπως έχουν αναφερθεί αρχικά στην Framingham Heart Study και διακρίνονται σε μείζονες: υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση,

σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα και ελάσσονες: ηλικία, φύλο, παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης, κληρονομική προδιάθεση [1], ενώ σπανιότερους παράγοντες αποτελούν η υπερομοκυστεϊναιμία, τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η υπερπηκτικότητα [2,3,4]. Η ΑΥ και το κάπνισμα ευθύνονται κυρίως για αποφρακτικές βλάβες άνωθεν του γόνατος, ενώ ο ΣΔ για περιφερικότερες αρτηριακές αποφράξεις [3,10].

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη και βαρύτητα όλων των μορφών αθηροσκλήρωσης και ειδικότερα της ΠΑΝ, ενώ η αγγειακή νόσος είναι η σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς [1,3,5]. Ενδεικτικό στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι ο ΣΔ είναι η πιο συχνή αιτία (55%) μη τραυματικού ακρωτηριασμού στα κάτω άκρα [1]. Ο μηχανισμός που προάγει την αθηροσκλήρυνση σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνει μεταβολικές διαταραχές (υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη), δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και του πηκτικού μηχανισμού (υπερπηκτικότητα), φλεγμονώδεις διεργασίες, νευροπάθεια, δομικές ανωμαλίες στις αποπρωτεΐνες και αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης β [1,3,6,9,10].

Το κάπνισμα αποτελεί κρίσιμο τροποποιήσιμο παράγοντα, μόνο στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι 443.000 θάνατοι ετησίως οφείλονται στο κάπνισμα και οι 128.000 από αυτούς σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο [1,8]. Η κατανάλωση καπνού έχει μειωθεί τα τελευταία 10 χρόνια, ενώ ο επιπολασμός είναι

μεγαλύτερος στο ανδρικό φύλο, στις ηλικίες 25-64, σε άτομα που βρίσκονται κάτω από το όριο της φτώχειας και έχουν χαμηλό μορφωτικό επίπεδο [1,5]. Έχει αποδειχθεί ότι γενετικοί παράγοντες όπως το χρωμόσωμα 15q24 επηρεάζουν την σχέση του καπνού που καταναλώνεται και της ανάπτυξης ΠΑΝ [1]. Τα ακριβή στοιχεία του καπνού που ενοχοποιούνται για την αγγειακή νόσο δεν είναι γνωστά, ωστόσο κυρίαρχο ρόλο έχουν η νικοτίνη και το μονοξειδίο του αζώτου μέσω του οξειδωτικού stress, της αυξημένης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, της περιφερικής αγγειοσυστολής, των μειωμένων επιπέδων HDL και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου [1,3,8]. Το κάπνισμα αυξάνει την συχνότητα της ΠΑΝ κατά 2-6 φορές ανάλογα με την διάρκεια και την ποσότητα της κατανάλωσης [2,8]. Από μεγάλες μελέτες φαίνεται ότι το κάπνισμα έχει μη αναστρέψιμη και αθροιστική επίδραση στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης με τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑΝ να αυξάνεται ακόμα και στους πρώην καπνιστές [1,4]. Ωστόσο υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η διακοπή του καπνίσματος μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΑΝ [1,2,5,8].

Η υπερλιπιδαιμία μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής και χαρακτηρίζεται από την παθολογική αύξηση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια) [3]. Είναι τεκμηριωμένο ότι η υπερλιπιδαιμία και πιο συγκεκριμένα ο συνδυασμός υψηλών επιπέδων LDL και χαμηλών HDL συνδέεται με την εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης και ΠΑΝ [3,4,5,8]. Τα λιπίδια όπως αναφέρθηκε είναι αναπόσπαστο τμήμα της αθηρογένεσης και

συμμετέχουν στην αρχική ενδοθηλιακή βλάβη, αθροίζονται στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα μετατρέποντας τα σε αφρώδη κύτταρα [3,8]. Ακολουθεί η απόπτωση των αφρωδών κυττάρων, τα λιπίδια διαχέονται διαμορφώνοντας τον πυρήνα λιπιδίων της αθηρωματικής πλάκας, ο μεγάλος πυρήνας λιπιδίων είναι χαρακτηριστικό εύρημα της “ασταθούς” αθηρωματικής πλάκας που εμφανίζει συχνότερα στένωση, θρόμβωση και εμβολή [1,3].

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ, συστολική πίεση  $\geq 140$  mmHg, διαστολική πίεση  $\geq 90$  mmHg) επηρεάζει τη δομή του τοιχώματος της αρτηρίας, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και επιταχύνει την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης [3,5]. Εκτιμάται ότι στον μηχανισμό επιρροής περιλαμβάνεται η διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ωστόσο η ΑΥ συνδέεται συχνότερα με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [1].

Η ηλικία ανήκει στους ελάχιστους παράγοντες με τον κίνδυνο για εμφάνιση ΠΑΝ να αυξάνεται 1,5 με 2 φορές για κάθε 10 έτη αύξησης της ηλικίας [1,4]. Εντούτοις, νεκροτομικές μελέτες όπως η Bogalusa Heart Study και η Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study ανέδειξαν αθηρωματικές βλάβες από την πρώιμη παιδική ηλικία, ο αριθμός και η βαρύτητα των οποίων αυξάνεται σε άμεση σχέση με τους παράγοντες κινδύνου και την ηλικία [1].

Αποδείχθηκε πρόσφατα ότι η παχυσαρκία έχει άμεσο ρόλο στην έναρξη της αθηροσκλήρυνσης καθώς τα λιποκύτταρα μπορούν να επηρεάσουν το κυκλοφορικό σύστημα με ποικίλους μηχανισμούς όπως

μεταβολή της ομοιότητας των αρτηριών, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και φλεγμονώδεις διεργασίες[1,3,8]. Σύμφωνα με δεδομένα της Cardiovascular Health Study, αύξηση κατά 5 μονάδες του δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε άτομα μέσης ηλικίας και ηλικιωμένους συνδέεται με 30% αύξηση στην επίπτωση της ΠΑΝ[1]. Ξεχωριστό, και στην περίπτωση χαμηλού BMI πιο αξιόπιστο, παράγοντα κινδύνου αποτελεί η κοιλιακή παχυσαρκία με τον υποκείμενο μηχανισμό να περιλαμβάνει έκκριση συγκεκριμένων μεσολαβητών από το σπλαγχνικό λίπος[1,8]. Η φυσική άσκηση έχει πλειοτροπική ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα προστατεύοντας από πολλούς αρνητικούς παράγοντες όπως η ΑΥ, η υπερλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία, η παχυσαρκία, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, το οξειδωτικό stress και η αντοχή στην ινσουλίνη [1,5]. Ωστόσο μόνο το 60% της ευεργετικής της δράσης αποδίδεται στην

μείωση των ανωτέρω παραγόντων και αποκαλύπτεται ότι η καθιστική ζωή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου [1]. Η αθηροσκλήρυνση είναι συχνότερη στους άνδρες, στο γυναικείο φύλο οι καρδιαγγειακές παθήσεις αναπτύσσονται περίπου 10 χρόνια αργότερα και χαρακτηριστικά μετά την εμμηνόπαυση [1,2]. Τα οιστρογόνα έχουν προστατευτική δράση μέσω επίδρασης στο ήπαρ τροποποιώντας τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών στον ορό [3]. Η οικογενειακή προδιάθεση είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει γενετικούς παράγοντες και οικογενειακές συνήθειες σε συνδυασμό με περιβαλλοντικές παραμέτρους [1,8]. Από νεότερες μελέτες εμφανίζονται περίπου 40 γονιδιακές περιοχές να σχετίζονται με την αθηροσκλήρυνση, και αναμένεται να αποτελέσουν στοιχείο ενδιαφέροντος στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων στο μέλλον [1].

### Πίνακας 2: Συστάσεις και επίπεδα των αποδεικτικών στοιχείων [7]

#### Class (strength) of recommendation (COR)

- I strong benefit >>> risk
- IIa moderate, benefit >> risk
- IIb weak, benefit ≥ risk
- III moderate, benefit = risk

#### Level (quality) of evidence (LOE)

- A Meta-analyses of RCTs, more than one RCT
- B-R Randomized
- B-NR Nonrandomized
- C-LD Limited data

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα ή ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου πρέπει να

υποβάλλονται σε ένα σύνολο διαγνωστικών εξετάσεων [7].

Η εκτίμηση (Πίνακας 2) αρχίζει με την λήψη λεπτομερούς ατομικού ιστορικού όπου αναζητούνται συμπτώματα κόπωσης των

**Πίνακας 3. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΠΑΝ [7]**

1. Ηλικία  $\geq 65$
2. Ηλικία 50-64 με παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης (ΣΔ, ΑΥ, υπερλιπιδαιμία, ιστορικό καπνίσματος, οικογενειακό ιστορικό ΠΑΝ)
3. Ηλικία  $< 50$  με ΣΔ και 1 ακόμα παράγοντα κινδύνου αθηροσκλήρυνσης
4. Άτομα με γνωστή εκδήλωση αθηροσκλήρυνσης (στεφανιαία νόσο, καρωτιδική νόσο, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, στένωση μεσεντέριων νεφρικών ή υποκλειδίων αρτηριών)

άκρων συμπεριλαμβανομένης της διαλείπουσας χωλότητας (ΔΧ) ή άλλων διαταραχών βάδισης, άλγος ηρεμίας και επουλωμένα ή ενεργά έλκη [COR I, LOE B-NR] [7]. Επίσης, γίνεται πλήρης εκτίμηση της παρουσίας των παραγόντων κινδύνου της αθηροσκλήρυνσης (Πίνακας 3) ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα και τα σημεία της ΠΑΝ ποικίλουν, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν κλασσικά συμπτώματα ή προχωρημένη νόσο όπως κρίσιμη ισχαιμία [2,5,7].

Έχει αποδειχθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΑΝ δεν εμφανίζουν την τυπική ΔΧ αλλά άτυπα συμπτώματα των κάτω άκρων ή είναι ασυμπτωματικοί [2,5,7]. Η Edinburgh Artery Study αποκάλυψε, χρησιμοποιώντας Υ/Γ, ότι 1/3 των ασθενών με ασυμπτωματική ΠΑΝ είχαν πλήρη απόφραξη μίας εκ των κύριων αρτηριών του κάτω άκρου [2]. Έπειτα πραγματοποιείται η κλινική εξέταση (Πίνακας 4): επισκόπηση κάτω άκρων και άκρων ποδών (ωχρότητα, ερυθρότητα, έλκη, γάγγραινα), ψηλάφηση (μηριαίας, ιγνυακής, ραχιαίας ποδός και οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας), ακρόαση των μηριαίων αρτηριών για πιθανά φυσήματα [COR I, LOE B-NR] [1,3,7]. Η ψηλάφηση του σφυγμού στα κάτω άκρα εκτιμάται και βαθμολογείται ως εξής: 0-απών, 1-ασθενής, 2-φυσιολογικός, 3-παλλόμενος [7]. Επίσης

γίνεται μη τραυματική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και στα δύο χέρια, [COR I, LOE B-NR], καθώς οι ασθενείς με ΠΑΝ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο στένωσης της υποκλειδίου αρτηρίας [7]. Διαφορά πίεσης μεταξύ των άνω άκρων (μετρημένης στο βραχίονα) μεγαλύτερη των 15-20 mmHg είναι ενδεικτική στένωσης υποκλειδίου ή ανωνύμου αρτηρίας [7]. Η μέτρηση της ΑΠ και στα δυο χέρια προσδιορίζει το άκρο με την μεγαλύτερη συστολική πίεση που είναι απαραίτητη στην μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ΣΒΔ) και στην θεραπεία της ΑΥ [5,7].

Επί θετικών ευρημάτων στο ατομικό ιστορικό και στην κλινική εξέταση πραγματοποιείται περαιτέρω έλεγχος με πρώτο τον προσδιορισμό του ΣΒΔ σε ηρεμία, εξέταση που μπορεί να είναι αρκετή ώστε να τεθεί η διάγνωση [COR I, LOE B-NR] [7]. Με τον ασθενή σε ύπτια θέση μετρείται η αρτηριακή πίεση στους βραχίονες (βραχιόνιος αρτηρία) και στα σφυρά (ραχιαία του ποδός και οπίσθια κνημιαία αρτηρία) χρησιμοποιώντας συσκευή Doppler [2,7]. Ο ΣΒΔ κάθε άκρου υπολογίζεται διαιρώντας την μεγαλύτερη ευρεθείσα πίεση από τις αρτηρίες των σφυρών του άκρου με την μεγαλύτερη ευρεθείσα πίεση από τα άνω άκρα και διακρίνεται σε φυσιολογικό: 1,0-1,4, οριακό: 0,9-0,99, παθολογικό:  $< 0,9$  και μη

**Πίνακας 4. Κλινικά στάδια της ΠΑΝ[1,2,3]****Κατά Fontaine**

Στάδιο I: Ασυμπτωματικό στάδιο  
 Στάδιο II: Διαλείπουσα χωλότητα (ΔΧ)  
 Στάδιο III: Άλγος ηρεμίας  
 Στάδιο IV: Νέκρωση, γάγγραινα

**Κατά Rutherford**

Κατηγορία 0: Άνευ συμπτωμάτων  
 Κατηγορία 1: Ήπια ΔΧ  
 Κατηγορία 2: Μέτρια ΔΧ  
 Κατηγορία 3: Σοβαρή ΔΧ  
 Κατηγορία 4: Άλγος ηρεμίας  
 Κατηγορία 5: Μικρή απώλεια ιστών  
 Κατηγορία 6: Μεγάλη απώλεια ιστών

συμπίεσιμότητα των αρτηριών του ποδός (σκληρύωση μέσου χιτώνα κατά Moeckenberg): >1,4 [COR I, LOE C-LD] [2,7]. Συχνά χρησιμοποιούνται η κατά επίπεδα μέτρηση πίεσης και κυματομορφές (καταγραφή του όγκου παλμού) πληθυσμογραφίας ή Doppler μαζί με τον ΣΒΔ με σκοπό να εντοπισθούν ανατομικά η περιοχές των βλαβών (αορτο-λαγόνιες, μηρο-ιγνυακές κ.α.) [3,7]. Επιπρόσθετη εξέταση αποτελεί ο ΣΒΔ μετά από άσκηση στον κυλιόμενο τάπητα (3,5 χλμ/ώρα με κλίση 12% μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων) και είναι σημαντικός για την αντικειμενική εκτίμηση λειτουργικών διαταραχών και για την διάγνωση της ΠΑΝ σε συμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικό ή οριακό ΣΒΔ [1,3,7]. Οι βασικές αρχικές αιματολογικές εξετάσεις βοηθούν στην αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου και εκτιμούν την κατάσταση των οργάνων στόχων της νόσου, περιλαμβάνουν: γενική εξέταση αίματος, γλυκόζη νηστείας, κρεατινίνη, λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας και την γενική εξέταση ούρων [1,9].

Το Υ/Γ Triplex (έγχρωμο Υ/Γ Duplex) απεικονίζει με μεγάλη ευκρίνεια τις αποφράξεις του μηροϊγνυακού άξονα, υπολείπεται όμως στην περιοχή των

κνημιαίων αρτηριών [3]. Ο αγγειογραφικός έλεγχος (ψηφιακή, αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία) είναι απόλυτα απαραίτητος για την ακριβή εκτίμηση του αγγειακού δένδρου και την επιλογή της χειρουργικής τεχνικής [3]. Με βάση την αγγειογραφία γίνεται μορφολογική ταξινόμηση των βλαβών κατά TASC (Trans-Atlantic-Inter-Society-Consensus) [3]. Το κλινικό στάδιο και ο τύπος της απόφραξης κατά TASC καθορίζουν την ένδειξη για θεραπευτική προσέγγιση και τη σωστή μέθοδο θεραπείας [3,7].

Αναφορικά με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες:

-Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αλλά χωρίς ατομικό ιστορικό ή κλινική εξέταση συμβατή με ΠΑΝ, η μέτρηση του ΣΒΔ θεωρείται χρήσιμη [COR IIa, LOE B-NR][7].

-Σε ασθενείς μη υψηλού κινδύνου και χωρίς ατομικό ιστορικό ή κλινική εξέταση συμβατή με ΠΑΝ, η μέτρηση του ΣΒΔ δεν συνιστάται [COR III, LOE B-NR] [7].

-Ο δακτυλοβραχιόνιος δείκτης (ΔΒΔ) πρέπει να μετριέται για τη διάγνωση σε υποψία ΠΑΝ, όταν ο ΣΒΔ είναι μεγαλύτερος του 1,4 [COR I, LOE B-NR] [7].



-Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα κώπωσης στα κάτω άκρα (μη -ορθοπεδικής αιτιολογίας) και φυσιολογικό ή οριακό ΣΒΔ ηρεμίας πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση ΣΒΔ μετά από άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα για την εκτίμηση της ΠΑΝ [COR I, LOE B-NR] [7].

-Σε ασθενείς με ΠΑΝ και παθολογικό ΣΒΔ ηρεμίας είναι χρήσιμος ο προσδιορισμός του ΣΒΔ μετά από άσκηση για την αντικειμενική εκτίμηση των λειτουργικών διαταραχών [COR IIa, LOE B-NR] [7].

-Σε ασθενείς με φυσιολογικό ή οριακό ΣΒΔ και χρόνια έλκος κάτω άκρων ή γάγγραινα είναι χρήσιμο να γίνεται διάγνωση της κρίσιμης ισχαιμίας χρησιμοποιώντας ΔΒΔ με κυματομορφές, διαδερμικά μετρούμενη μερική πίεση οξυγόνου, πίεση διήθησης δέρματος [COR IIa, LOE B-NR] [7].

-Σε ασθενείς με ΠΑΝ που εμφανίζουν παθολογικό ΣΒΔ ή μη συμπίεσιμότητα των αρτηριών και συνυπάρχει χρόνια έλκος ή γάγγραινα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ΔΒΔ με κυματομορφές, η διαδερμικά μετρούμενη μερική πίεση οξυγόνου και η πίεση διήθησης δέρματος για την εκτίμηση της περιοχικής αγγείωσης [COR IIa, LOE B-NR][7].

-Απεικονιστικές εξετάσεις όπως ο υπερηχογραφικός έλεγχος, η αξονική αγγειογραφία (CTA) και η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) των κάτω άκρων χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της θέσης και της βαρύτητας της στένωσης σε ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΝ στους οποίους εξετάζεται η πραγματοποίηση επεμβάσεων επαναιμάτωσης [COR I, LOE B-NR] [7].

-Η κλασική αγγειογραφία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία στους οποίους εξετάζεται η πραγματοποίηση επεμβάσεων επαναιμάτωσης [COR I, LOE C-EO] [7].

-Η κλασική αγγειογραφία είναι χρήσιμη σε ασθενείς με σοβαρή ΔΧ που δεν αποκρίνονται ικανοποιητικά στην θεραπεία και εξετάζεται η επέμβαση επαναιμάτωσης [COR IIa, LOE C-EO] [7].

-Αγγειογραφία (κλασική, CTA, MRA) δεν πρέπει να πραγματοποιείται για την εκτίμηση ασυμπτωματικών ασθενών [COR III, LOE B-R] [7].

## ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ Η΄ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Ως βιολογικός δείκτης ορίζεται «ένα χαρακτηριστικό το οποίο αντικειμενικώς προσδιορίζεται και αξιολογείται ως δείκτης των φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, των παθολογικών διεργασιών ή των φαρμακολογικών απαντήσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση» [11]. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης των βιοδεικτών περιλαμβάνουν την αντικειμενική αξιολόγηση, την ακρίβεια του προσδιορισμού, την αξιοπιστία, το μικρότερο σφάλμα μεροληψίας συγκριτικά με τα ερωτηματολόγια, καθώς και (συχνά) τη μελέτη των μηχανισμών της νόσου, ενώ στα μειονεκτήματα της χρήσης τους συμπεριλαμβάνονται η κρίσιμη επιλογή του χρόνου της εξέτασης, το αυξημένο κόστος για τις αναλύσεις, η αποθήκευση (διάρκεια καταλληλότητας των δειγμάτων), τα εργαστηριακά σφάλματα, καθώς και το γεγονός ότι οι τιμές αναφοράς είναι δύσκολο

να καθοριστούν [12]. Ως δυνητικοί βιολογικοί δείκτες στον ορό ή στο πλάσμα που σχετίζονται με την ΠΑΝ (με βάση πληθυσμιακές μελέτες) έχουν προταθεί: φλεγμονώδεις κυτοκίνες (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη-6), δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA), διαλυτά μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (CAMs), παράγοντας Von Willebrand ], ρυθμιστές της αγγειογένεσης [αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων] και παράγοντες πήξης [θρομβομοντουλίνη, D-διμερές, ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (TPA), ινωδογόνο] [13]. Επίσης, ως βιολογικοί δείκτες για την ΠΑΝ έχουν προταθεί οι λιποπρωτεΐνες [οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (ox-LDL), λιποπρωτεΐνη (α)], δείκτες του οξειδωτικού στρες (ομοκυστεΐνη, 8-υδροξυ-2-δεοξυ-2-δεοξυγουανοσίνη, ισοπροστανία, ευαισθησία των λιπαρών οξέων του ορού στην οξείδωση). Ωστόσο, κανένας από αυτούς τους δυνητικούς βιολογικούς δείκτες δεν έχει ικανοποιητική διαγνωστική ειδικότητα για την ΠΑΝ (η πιθανότητα ότι η δοκιμασία είναι αρνητική όταν κάποιος δεν έχει την ΠΑΝ), ενώ τα επίπεδά τους είναι αυξημένα στη στεφανιαία νόσο και σε άλλες αγγειακές διαταραχές [13,14, 15]. Συμπερασματικά, επί

του παρόντος, δεν υπάρχει ιδανικός βιολογικός δείκτης για τη διαλογή ασθενών με ΠΑΝ ή για την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε διαδικασίες επαναγγείωσης [16].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΠΑΝ είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επικρατεί κυρίως στους ηλικιωμένους, με αιχμή της εμφάνισής της μετά την πέμπτη δεκαετία της ζωής. Η πιο κοινή αιτία της συμπτωματικής απόφραξης στο περιφερικό αρτηριακό δένδρο είναι η αθηροσκλήρωση, μια συστηματική φλεγμονώδης διεργασία στην οποία η φορτωμένη με χοληστερόλη πλάκα συσσωρεύεται στην αρτηρία και τελικά φράσσει τον αυλό της. Η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη είναι μια απλή και αποτελεσματική εξέταση για τη διάγνωση ΠΑΝ. Ως δυνητικοί βιολογικοί δείκτες στον ορό ή στο πλάσμα που σχετίζονται με την ΠΑΝ έχουν προταθεί διάφορα βιομόρια, ωστόσο για την αξιοποίησή τους στην ιατρική πράξη απαιτούνται περαιτέρω μελέτες μεγάλης κλίμακας επικεντρωμένες στην κλινική αξία των βιολογικών δεικτών σε σχέση με τους υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rutherford's vascular surgery, Jack L. Cronenwett, K. Wayne Johnston, Eighth edition, Elsevier Saunders, Society of Vascular Surgery, 2014, 66-86, 400-463, 1660-1675.
2. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G. R., & Tasc II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2007, 33.1: S1-S75.

3. Κτενίδης Κ, Βασικές Αρχές Αγγειοχειρουργικής, University Studio Press, 2010.
4. Criqui, M.H. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vascular medicine*, 2001, 6.1: 3.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update, 3, 29-45.
6. Καραμάνος Β, Μυγδάλης Η, Σωτηρόπουλος Α, Χριστακόπουλος Π, Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2013, 93-96.
7. Gerhard-Herman MD, et al, 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, 2016, 7-21.
8. Χατζητόλιος Α.Ι και συνεργάτες, Θρομβοεμβολικές Παθήσεις, Εκδόσεις «Ροτόντα», 2010.
9. Lee, A. J., MacGregor, A. S., Hau, C. M., Price, J. F., Rumley, A., Lowe, G., & Fowkes, F. G. R. The role of haematological factors in diabetic peripheral arterial disease: the Edinburgh artery study. *British journal of haematology*, 1999, 105.3: 648-654.
10. Hinchliffe, R. J., Brownrigg, J. R. W., Apelqvist, J., Boyko, E. J., Fitridge, R., Mills, J. L., ... & Schaper, N. C. (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*, 2016, 32.S1: 37-44.
11. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 ; 69(3):89-95.
12. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx.* 2004;1(2):182-188.
13. Cooke JP, Wilson AM. Biomarkers of Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(19):2017-2023.
14. Delimaris I, Georgopoulos S, Kroupis C, Zachari A, Liberi M, Bastounis E, Dionyssiou-Asteriou A. Serum oxidizability, total antioxidant status and albumin serum levels in patients with aneurysmal or arterial occlusive disease. *Clin Biochem.* 2008 ;41(9):706-11.
15. Delimaris, I., Georgopoulos, S., Faviou, E., Zachari, A., Bastounis, E., & Dionyssiou-Asteriou, A. (2007). Serum oxidizability in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2007, 45: S417-S418.
16. Hazarika S, Annex BH. Biomarkers and Genetics in Peripheral Artery Disease. *Clin Chem.* 2017;63 (1):236-244.

## *Latest data on peripheral arterial disease: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and potential biological markers*

George Pappas<sup>1</sup>, Ioannis A. Delimaris<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MD, Vascular Surgery intern, MSc (c) in Vascular-Endovascular techniques, Vascular Surgery Clinic, General Hospital Konstantopoulou "Agia Olga", Nea Ionia - Patissia, Athens, <sup>2</sup> Dr.Med.Sc, MSc in Clinical Chemistry, Biologist, National Register of College Professors, Ministry of Education, Research and Religious Affairs, Greece

### ABSTRACT

Peripheral arterial disease (PAD) is the most common cause of vascular disability. The overall prevalence is determined to 4.3%, while the incidence is slightly higher in males than in females and increases dramatically with aging in both sexes. PAD can affect all the arteries of the limbs, while commonly the underlying disease is atherosclerosis. Positive findings on medical history and clinical examination need further check which is performed by determining the ankle-brachial index, a test that can be sufficient to make the diagnosis. Furthermore, the angiographic control is absolutely necessary for the accurate assessment of the vascular tree and the selection of surgical technique. As potential biological markers in serum or plasma associated with PAD inflammatory cytokines, soluble cell adhesion molecules, regulators of angiogenesis, coagulation factors, lipoproteins, and indicators of oxidative stress have been proposed; however, none of them presents satisfactory diagnostic specificity for PAD, so further large studies are needed focused on the clinical value of the potential biomarkers in relation to existing risk factors.



**Keywords:** chronic obstructive arterial disease, ankle-brachial index. cardiovascular risk, biological markers



Citation

G. Pappas, I. A. Delimaris. Latest data on peripheral arterial disease: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and potential biological markers. *Scientific Chronicles* 2017; 22(2): 160-171

Συγγραφέας επικοινωνίας

Δρ. Ιωάννης Α. Δελημάρης, E-mail addresses: [dr.i.delimaris@gmail.com](mailto:dr.i.delimaris@gmail.com)