

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ

ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΔΕΙΚΤΗ (ΑΒΙ)

ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.

Η ΜΕΛΕΤΗ “ΧΑΛΚΙΔΑ”

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Ι. ΠΕΠΠΕΣ

ΑΜ 20160047

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ ΕΤΟΣ 2018



Η Γέφυρα του Ευρίπου κατά το β' ήμισυ του 19^{ου} αιώνα (Φωτ. Αρχείου)

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με γνωστικό αντικείμενο τον Σακχαρώδη Διαβήτη και την Παχυσαρκία αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον υπεύθυνο καθηγητή και επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής εργασίας κ. Νικόλαο Τεντολούρη για την αμέριστη αρωγή και το εξαιρετικό διδακτικό έργο του.

Ευχαριστώ την οικογένεια μου για την ηθική στήριξη που παρείχε καθώς και όλους τους ασθενείς που πρόθυμα συμμετείχαν στη μελέτη «Χαλκίδα» .

Αφιερώνω την διπλωματική εργασία στην κόρη μου Κωνσταντίνα κι εύχομαι μεγαλώνοντας να αγαπήσει τη γνώση καθώς η μάθηση αποτελεί μια δια βίου διαδικασία εξέλιξης.

Χαλκίδα, 2018

Βασίλειος Ι. Πετπές

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	9
Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα (Summary).....	13
 Γενικό Μέρος	
1. Εισαγωγικά στοιχεία - Μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη...	19
2. Παθοφυσιολογία της μακροαγγειοπάθειας στον σακχαρώδη διαβήτη.....	21
I. Το αυξημένο οξειδωτικό stress.....	21
II. Οδός των πολυολών.....	21
III. Ο ρόλος των AGEs.....	22
IV. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C.....	22
V. Η οδός της εξοζαμίνης.....	23
3. Υπεργλυκαιμία και αθηροσκλήρωση.....	24
4. Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ)	27
5. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	31
6. Κλινική εικόνα ΠΑΑ.....	35
7. Κλινική σταδιοποίηση της ΠΑΑ.....	37
8. Διαφορική διάγνωση διαλείπουσας χωλότητας.....	40
9. Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI).....	41
10. Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης ΠΑΑ.....	47
11. Θεραπευτική προσέγγιση ΠΑΑ.....	48

Ειδικό μέρος

1.	Ερευνητική υπόθεση – σκοπός της μελέτης.....	53
2.	Πληθυσμός και μέθοδοι της μελέτης.....	55
3.	Στατιστική ανάλυση.....	57
4.	Αποτελέσματα.....	58
	I. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης «Χαλκίδα».....	58
	II. Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα ασθενών της μελέτης.....	61
	III. Η αντιδιαβητική αγωγή των ασθενών της μελέτης.....	65
	IV. Συσχέτιση της αντιδιαβητικής αγωγής με τη διάρκεια της νόσου, τον γλυκαιμικό έλεγχο και τον μετρούμενο ABI.....	68
	V. Συσχετίσεις της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας με τον ABI	71
	VI. Συσχέτιση της κυματομορφής του αρτηριακού σφυγμικού κύματος με τον ABI.....	78
	VII. Η αρνητική γραμμική συσχέτιση του καπνίσματος, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της HbA1c και του Αθηρωματικού Δείκτη (Chol/HDL) με τον ABI.....	79
5.	Συζήτηση.....	83
	I. Η ΠΑΑ ως μακροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη.....	83
	II. Συσχέτιση ΑΕΕ με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI.....	84
	III. Συσχέτιση στένωσης των καρωτίδων με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI.....	85
	IV. Συσχέτιση στεφανιαίας νόσου με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI.....	86
	V. Συσχέτιση γλυκαιμικού ελέγχου και διάρκειας σακχαρώδους διαβήτη με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI.....	87
	VI. Ποσοτικές συσχετίσεις καπνίσματος, επιπέδων γλυκόζης νηστείας, HbA1c και Αθηρωματικού Δείκτη με ABI.....	88
6.	Συμπεράσματα.....	91
7.	Βιβλιογραφία.....	95

Περίληψη

Παράγοντες που σχετίζονται με τις τιμές του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μελέτη “Χαλκίδα”

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ: Η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) αποτελεί σοβαρή χρόνια μακροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) αποτελεί εύχρηστο εργαλείο κλινικής εκτίμησης της αρτηριακής κυκλοφορίας των κάτω άκρων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού της ΠΑΑ σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 της κοινότητας και ο έλεγχος συσχετίσεων της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας, της χορηγούμενης αντιδιαβητικής θεραπείας, του καπνίσματος, του γλυκαιμικού ελέγχου και του λιπιδαιμικού προφίλ στις τιμές του μετρούμενου ABI.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε συγχρονική μελέτη παρατήρησης ασθενών με ΣΔ τύπου 2 (N=70) από δείγμα αστικού επαρχιακού πληθυσμού που παρακολουθείται τακτικά σε πρωτοβάθμιο παθολογικό ιατρείο στη Χαλκίδα.

Έγινε συστηματική καταγραφή του ατομικού αναμνηστικού και της φαρμακευτικής αγωγής όλων των συμμετεχόντων ενώ πραγματοποιήθηκαν εργαστηριακές αναλύσεις των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της

HbA1c, του λιπιδαιμικού προφίλ (ολικής χοληστερόλης, LDL-Chol, HDL-Chol, τριγλυκεριδίων). Παράλληλα, με τη χρήση φορητής συσκευής Doppler διεξήχθη μέτρηση του ABI.

Ακολούθησε καταχώρηση και επεξεργασία των κλινικοεργαστηριακών δεδομένων με τη βοήθεια του λογισμικού SPSS v.24.0. Η στατιστική ανάλυση έγινε με μεθοδολογία χ^2 , T-test και μελέτη διμεταβλητής συσχέτισης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παθολογικές τιμές ABI ($<0,9$) εμφάνισε 15,7% των ασθενών (N=11). Από τα 70 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ποσοστό 35,7% (N=25) είχε θετικό ατομικό αναμνηστικό μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη (στεφανιαία νόσος, ΑΕΕ, στένωση καρωτίδων, γνωστή ΠΑΑ).

Η παρουσία καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων αθροιστικά συσχετίστηκε σημαντικά με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI ($\chi^2=17,317$ O.R.=3,57, $p<0,001$) που ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους διαβητικούς με θετικό αντίστοιχο ιστορικό έναντι των υπολοίπων ($0,92 \pm 0,15$ vs $1,01 \pm 0,06$, $p<0,001$). Ανάλογα ήταν τα ευρήματα για κάθε μια από τις επιμέρους συννοσηρότητες ξεχωριστά.

Από το σύνολο των διαβητικών ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα» ποσοστό 17,1% (N=12) ελάμβανε θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς αντιδιαβητικά δισκία ενώ ποσοστό 82,9 % (N=58) ελάμβανε p.o. αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία ως μονοθεραπεία ή αγωγή συνδυασμού.

Οι ασθενείς με διάρκεια νόσου > 10 έτη ελάμβαναν ινσουλινοθεραπεία σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό έναντι των ασθενών με διάρκεια νόσου < 10 έτη ($\chi^2=6,437$, $p=0,011$). Επιπρόσθετα, τα άτομα υπό ινσουλινοθεραπεία είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ($17,1 \pm 8,1$ έτη vs $9,7 \pm 7,2$ έτη,

$p=0,002$), υψηλότερες τιμές HbA1c ($8,7 \pm 1,6$ vs $6,9 \pm 1,02$, $p<0,001$) και χαμηλότερες τιμές ABI ($0,92 \pm 0,14$ vs $0,99 \pm 0,10$, $p=0,047$) συγκριτικά με εκείνα στα οποία χορηγούνταν p.o. αντιδιαβητική αγωγή.

Η κυματομορφή Doppler του περιφερικού αρτηριακού σφυγμικού κύματος συσχετίστηκε σημαντικά με τον ABI καθώς οι διαβητικοί ασθενείς με μονοφασική κυματομορφή είχαν σημαντικά χαμηλότερες μέσες τιμές ABI σε σχέση με όσα άτομα είχαν διφασική ή τριφασική κυματομορφή ($0,75 \pm 0,09$ έναντι $0,99 \pm 0,09$ και $1,027 \pm 0,05$ αντίστοιχα, $p<0,001$).

Τέλος, διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές αρνητικές γραμμικές συσχετίσεις του καπνίσματος (συν/τής συσχέτισης $-0,26$, $p=0,015$) των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος (συν/τής συσχέτισης $-0,262$, $p=0,024$), της HbA1c (συν/τής συσχέτισης $-0,236$, $p=0,025$) και του αθηρωματικού δείκτη (συν/τής συσχέτισης $-0,289$, $p=0,029$) με τον ABI.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός της ΠΑΑ με κριτήριο τις παθολογικά χαμηλές τιμές ABI $< 0,9$ σε ασθενείς της κοινότητας με ΣΔ τύπου 2 εκτιμήθηκε στο 15,7%.

Η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, η αντιδιαβητική αγωγή, το κάπνισμα, τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας πλάσματος, της HbA1c και ο Αθηρωματικός Δείκτης επιδρούν σημαντικά στον ABI των διαβητικών ασθενών τύπου 2 και κατ' επέκταση στον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΑΑ.

Summary

Factors related to ankle-brachial index values

of type 2 diabetic patients.

The “Chalkida” study

Background – Purpose : Peripheral arterial disease (PAD) is a serious chronic macrovascular complication of diabetes mellitus (DM). Ankle-brachial index (ABI) measurement is widely used in clinical practice in order to evaluate the arterial circulation of lower extremities.

The purpose of the study was to estimate PAD prevalence in type 2 diabetic patients and also to evaluate the effects of cardiovascular comorbidity, smoking habits, glycemic control and lipid profile on ABI values.

Subjects and Methods : A cross-sectional real-life study was performed in 70 patients with type 2 DM. Subjects were randomly selected from urban population under regular medical follow-up at a primary care facility located in Chalkida city, Greece.

Personal medical history and treatment were recorded in detail and laboratory tests were performed in all patients including fasting plasma glucose, HbA1c and serum lipids (Total cholesterol, LDL, HDL, Triglycerides). Office-based ABI measurement by means of a portable doppler ultrasound device was made.

SPSS v.24.0 software was used in the statistical analysis of clinical and laboratory data. Chi-square test, T-test and bivariate correlation analysis were conducted.

Results : Abnormally low ABI values ($< 0,9$) were found in 15,7% of subjects (N=11). Positive personal history of macrovascular diabetic complications (Coronary artery disease, stroke, carotid stenosis, PAD) was present in 35,7% of patients (N=25).

Total cardiovascular comorbidity was significantly related to abnormal ABI values ($X^2=17,317$ O.R.=3,57, $p<0,001$) that were lower in diabetics with positive medical history respectively, in comparison with controls ($0,92 \pm 0,15$ vs $1,01 \pm 0,06$, $p<0,001$). Similar findings were verified for each macrovascular complication independently.

Insulin treatment was administered in 17,1% of study subjects (N=12) whereas oral antidiabetic agents as monotherapy or combination treatment were given in 82,9% (N=58) of them.

Patients that had diabetes for more than 10 years received insulin treatment at a significantly greater percentage in comparison with patients that had the disease for less than 10 years ($X^2=6,437$, $p=0,011$).

Furthermore, diabetics on insulin treatment had significantly greater disease duration ($17,1 \pm 8,1$ vs $9,7 \pm 7,2$ years, $p=0,002$), higher HbA1c levels ($8,7 \pm 1,6$ vs $6,9 \pm 1,02$, $p<0,001$) and lower ABI values ($0,92 \pm 0,14$ vs $0,99 \pm 0,10$, $p=0,047$) in comparison with diabetics under therapy with oral hypoglycemic agents.

Peripheral arterial pulse waveforms were related to ABI values and diabetic patients with monophasic doppler flow had significantly lower ABI in comparison with patients with biphasic or triphasic flow ($0,75 \pm 0,09$ vs $0,99 \pm 0,09$ και $1,027 \pm 0,05$ respectively, $p < 0,001$).

Significant negative bivariate correlations between smoking (Correlation coefficient $-0,26$, $p=0,015$), fasting plasma glucose (Correlation coefficient $-0,262$, $p=0,024$), HbA1c (Correlation coefficient $-0,236$, $p=0,025$), and Total Cholesterol/HDL (Correlation coefficient $-0,289$, $p=0,029$) with ABI values were found

Conclusions: In Chalkida study, abnormally low ABI $< 0,9$ and subsequently PAD prevalence in type 2 diabetics at the community was 15,7%.

Cardiovascular comorbidity, antidiabetic treatment, smoking, fasting plasma glucose, HbA1c and Total Cholesterol/HDL are related to ABI values and to PAD development risk.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγικά στοιχεία - Μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί τη βασική μεταβολική διαταραχή στον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του ΣΔ αφορούν τις βλάβες που γίνονται στα αγγεία της καρδιάς, του εγκεφάλου και στις περιφερικές αρτηρίες των κάτω άκρων, λόγω αθηροσκλήρυνσης.

Η αθηροσκλήρυνση στους διαβητικούς ασθενείς είναι συνήθως περισσότερο εκτεταμένη, πολυεστιακή, εμφανίζεται σε νεώτερη ηλικία και συχνότερα στις διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με τις μη-διαβητικές γυναίκες ενώ είναι πολλές φορές ασυμπτωματική, πράγμα που δυσκολεύει την έγκαιρη διάγνωση.⁽¹⁾

Η διαβητική μακροαγγειοπάθεια εκδηλώνεται από την καρδιά ως στεφανιαία νόσος (ΣΝ), από τον εγκέφαλο ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και τις αρτηρίες ως περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων (ΠΑΑ) ή ως αθηροσκληρυντική νόσος των καρωτίδων. ⁽¹⁾.

Οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και την εμφάνιση μακροχρόνιων μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών και στους δύο τύπους ΣΔ.

Στις μελέτες αυτές φάνηκε πως ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος επάγει μείωση της συχνότητας εμφάνισης των μικροαγγειακών επιπλοκών σχετικά γρήγορα αλλά και των μακροαγγειακών σε απώτερο χρόνο, πράγμα που αποδεικνύει την αιτιολογική συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης

πλάσματος με την εμφάνισή τους. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος επιβραδύνει επίσης την περαιτέρω επιδείνωση των επιπλοκών αυτών, όταν ήδη υπάρχουν.

Η μεγαλύτερη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί ως τώρα είναι η μελέτη UKPDS, η οποία μετά από 15 χρόνια παρακολούθησης νεοδιαγνωσμένων διαβητικών τύπου 2, κατέδειξε ότι η καλή γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών, και μετά από άλλα 10 περίπου χρόνια, μειώνει επίσης και τον κίνδυνο μακροαγγειακών επιπλοκών και τη συνολική θνησιμότητα. ⁽²⁾

2. Παθοφυσιολογία της μακροαγγειοπάθειας στον σακχαρώδη διαβήτη

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Σε κυτταρικό επίπεδο φαίνεται πως η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με την αύξηση της οξειδωτικής καταπόνησης λόγω της υπερπαραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. ⁽³⁾

Οι μεταβολικοί μηχανισμοί που πυροδοτεί η υπεργλυκαιμία περιλαμβάνουν το αυξημένο οξειδωτικό stress, οι διαταραχές της οδού των πολυολών, η αύξηση της παραγωγής τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs: Advanced Glycosylation End-products), η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, και η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης. ^(3,4)

2.1. Το αυξημένο οξειδωτικό stress

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε υπερτροφοδοσία του κύκλου του Krebs με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών (H_2O_2) και την οξειδωτική καταπόνηση του κυττάρου λόγω πρόκλησης βλαβών στα μιτοχόνδρια. ⁽⁴⁾

2.11. Η οδός των πολυολών

Η γλυκόζη εισέρχεται στη μεταβολική οδό των πολυολών όπου με την επίδραση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης, παρουσία του συνενζύμου NADPH, μετατρέπεται σε σορβιτόλη. Η σορβιτόλη στη συνέχεια οξειδώνεται

σε φρουκτόζη από το ένζυμο αφυδρογονάση της σορβιτόλης με ταυτόχρονη αναγωγή του NAD σε NADH. ⁽⁵⁾

Η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών προκαλεί κυτταρικές βλάβες με τους εξής μηχανισμούς :

- Οσμωτική βλάβη οφειλόμενη στην ενδοκυτάρια συσσώρευση σορβιτόλης.
- Απενεργοποίηση ATP-εξαρτώμενων διαύλων ιόντων Na^+/K^+ .
- Αυξημένος λόγος NADH/NAD στο κυτταρόπλασμα.
- Ελαττωμένη συγκέντρωση NADPH στο κυτταρόπλασμα.

2.III. Ο ρόλος των AGEs

Η μη ενζυματική αντίδραση της γλυκόζης με πρωτεΐνες και άλλα μόρια οδηγεί στο σχηματισμό γλυκοζυλιωμένων παραγώγων (AGEs) τα οποία επάγουν κυτταρικές βλάβες οφειλόμενες σε :

- Δυσλειτουργία γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών.
- Αλληλεπιδράσεις των AGEs με υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας, όπως ο RAGE με τελικό αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών / οξειδωτική καταπόνηση, την αυξημένη δράση κυτταροκινών ή αυξητικών παραγόντων (IL-1, TNFα) αλλά και την παθολογική έκφραση γονιδίων που ελέγχονται από τον μεταγραφικό παράγοντα NFκB. ⁽⁶⁻⁸⁾

2.IV. Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C

Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, ένζυμο που φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες-στόχους αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς ιστικής βλάβης που οφείλεται στην υπεργλυκαιμία.

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένη σύνθεση διακυλογλυκερόλης (DAG) που στη συνέχεια ενεργοποιεί την PKC. Η ενεργοποιημένη PKC ακολούθως οδηγεί σε:

- Ελαττωμένη αγγειοδιαστολή λόγω μειωμένης της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO), αγγειοδιασταλτικού παράγοντα.
- Αυξημένη αγγειοσύσπαση μέσω της δράσης της ενδοθηλίνης – 1.
- Αύξηση της διαπερατότητα του ενδοθηλίου.
- Αύξηση της δραστηριότητας του παράγοντα PAI-1, με συνέπεια την εμφάνιση διαταραχών της πηκτικότητας. ⁽⁹⁾

2.V. Η οδός της εξοζαμίνης

Στη μεταβολική οδό της εξοζαμίνης η γλυκόζη μετατρέπεται αρχικά σε 6-φωσφορική φρουκτόζη και στη συνέχεια σε 6-φωσφορική γλυκοζαμίνη υπό την επίδραση του ενζύμου GFAT. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η έκφραση γονιδίων παραγόντων όπως ο TGFα, TGFβ, PAI-1 που εμπλέκονται στην παθογένεια των επιπλοκών του διαβήτη.

Στην παθογένεια των μακροαγγειακών επιπλοκών συμβάλλουν επιπρόσθετα και οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα). ⁽¹⁰⁾

3. Υπεργλυκαιμία και αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη νόσο που πυροδοτείται από διαταραχές των λιπιδίων και χαρακτηρίζεται ιστολογικά από τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών σαν αποτέλεσμα ινωτικών και υπερπλαστικών αλλοιώσεων στο τοίχωμα των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών. ⁽¹¹⁾

Η αθηροσκλήρωση προκαλεί πολλαπλές αγγειακές βλάβες με κλινικές εκδηλώσεις την εμφάνιση ΣΝ, ΑΕΕ και ΠΑΑ που μπορούν να συνυπάρχουν στους ασθενείς με ΣΔ. ⁽¹²⁻¹⁴⁾

Στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης εμπλέκονται παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και γενετικοί παράγοντες.

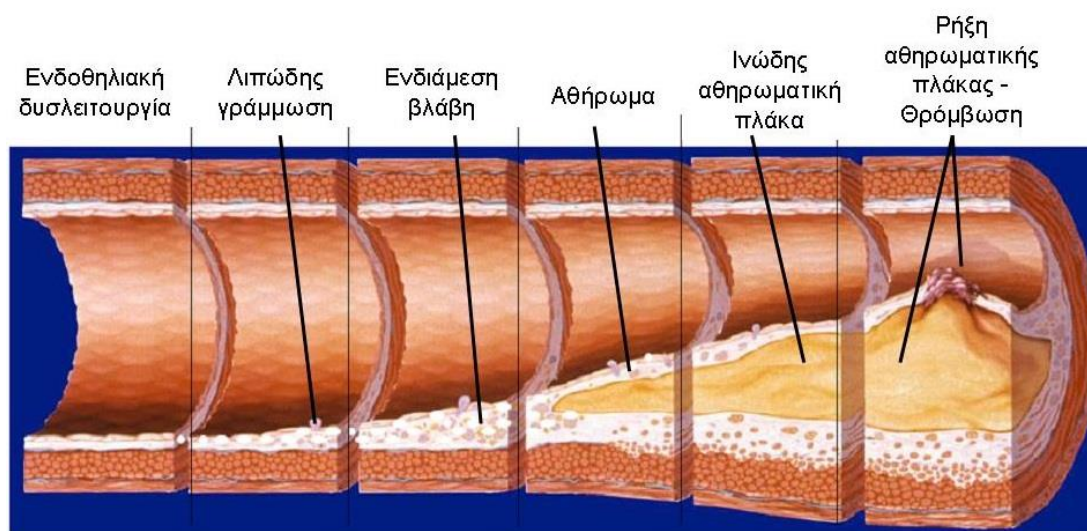
Οι αθηρωματικές πλάκες σχηματίζονται προοδευτικά σε αλληλοεπικαλυπτόμενα στάδια υπό την επίδραση κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, ορμονών και προσκολλητικών μορίων.

Η LDL-χοληστερόλη εισέρχεται δια μέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων στο μέσο χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος όπου και οξειδώνεται. Μονοκύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής μεταναστεύουν στο αρτηριακό τοίχωμα και στη συνέχεια φαγοκυτταρώνουν τα μόρια της οξειδωμένης LDL για να μετατραπούν σε αφρώδη κύτταρα που είναι ιστολογικό γνώρισμα της λιπώδους γράμμωσης. Ακολουθεί η απόπτωση των αφρωδών κυττάρων και η απελευθέρωση του περιεχομένου τους σε έναν λιπώδη πυρήνα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα πολλαπλασιάζονται

και δημιουργούν μια ινώδη κάψα γύρω από τον λιπώδη πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Καθώς η πλάκα αυξάνει σε μέγεθος προκαλεί αναδιαμόρφωση του αρτηριακού τοιχώματος και κατόπιν στένωση του αυλού του αγγείου. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας συνοδεύεται από θρόμβωση με συνέπεια την ελάττωση της αρτηριακής αιματικής ροής περιφερικά της βλάβης (Εικόνα 1). ^(15,16)

Εικόνα 1.

Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης (Προσαρμογή από Stary et al).



1-2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία – έκφραση προσκολλητικών μορίων από ενδοθηλιακά κύτταρα – χημειοταξία μονοκυττάρων και T-λεμφοκυττάρων – συσσώρευση λιπιδίων σε έσω χιτώνα.

3-4. Μετατροπή μονοκυττάρων σε μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν την LDL και σταδιακά μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών – μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών ινών – σχηματισμός ινώδους κάψας που περιβάλλει λιπώδη πυρήνα.

5-6. Τοπική έκκριση ιστικού παράγοντα – πρωτεολυτικών ενζύμων. Ρήξη αθηρωματικής πλάκας – θρόμβωση.

Ο ΣΔ επάγει την αθηροσκλήρωση η οποία συνοδεύεται από φλεγμονή, διαταραχές της πηκτικότητας, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μεταβολές του αγγειακού τόνου.

Ειδικότερα, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης η οποία έχει προ-θρομβωτική δράση μέσω έκφρασης του ιστικού παράγοντα και του αντι-ινωδολυτικού παράγοντα PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1). Η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων είναι αυξημένη στους διαβητικούς ασθενείς μέσω υπερέκφρασης των υποδοχέων $\alpha\text{IIb}/\text{IIIa}$.

(17-20)

Επιπλέον στους ασθενείς με ΣΔ παρατηρείται ελαττωμένη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) με συνέπεια διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας και ελαττωμένη αγγειοδιαστολή ενώ κυκλοφορούν υπάρχουν αυξημένα επίπεδα αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως η ενδοθηλίνη - 1. ^(21,22)

4. Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ)

Με τον όρο περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) περιγράφεται η αθηροσκληρυντική στένωση ή και απόφραξη των περιφερικών αρτηριών των κάτω άκρων που περιλαμβάνουν τις λαγόνιες αρτηρίες (κοινή, έσω και έξω λαγόνιος), τις μηριαίες αρτηρίες (κοινή, εν τω βάθει και επιπολής), τις ιγνυακές και τις κνημιαίες αρτηρίες (πρόσθια, οπίσθια κνημιαία και περνιαία) για να καταλήξουν στη ραχιαία του ποδός και το πελματιαίο δίκτυο του άκρου ποδός. ⁽²³⁾

Η αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων είναι δείκτης ύπαρξης διάχυτης αθηρωμάτωσης. Υπολογίζεται ότι 60%-65% των ασθενών που πάσχουν από αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων παρουσιάζουν αρτηριακές βλάβες σε άλλη ανατομική περιοχή. Περισσότεροι από 20% παρουσιάζουν σοβαρές αποφρακτικές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία, περίπου 10% παρουσιάζουν σημαντική στένωση (>70%) στην έσω καρωτίδα και, τέλος, 30% των ασθενών που πάσχουν από αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων έχουν στένωση των νεφρικών αρτηριών >50%. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με περιφερική αποφρακτική νόσο χρειάζεται λεπτομερής έλεγχος για την αποκάλυψη σημαντικής νόσου και σε άλλα σημεία του αγγειακού δικτύου του σώματος. ⁽²³⁾

Ο ΣΔ και το κάπνισμα αποτελούν τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΠΑΑ. Άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, την υπερομοκυστεϊναιμία

καθώς και τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (Πίνακας 1, Εικόνες 2,3). (24-28)

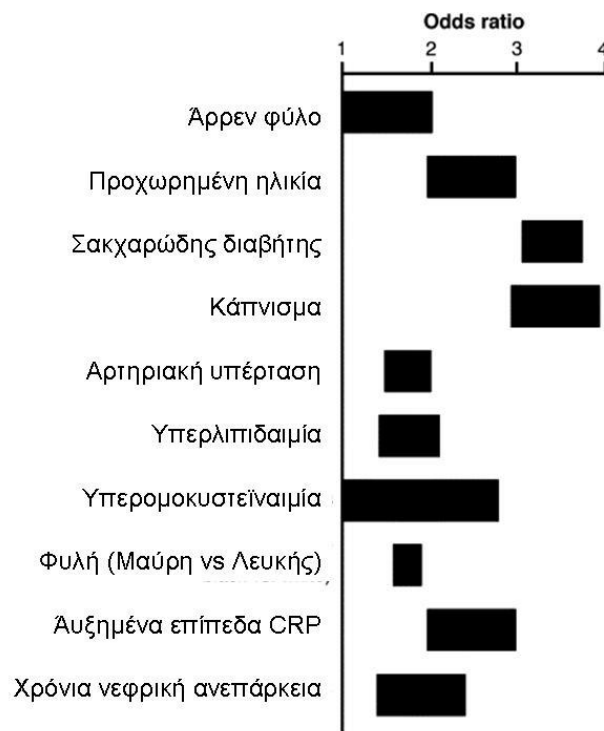
Πίνακας 1.

Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την εκδήλωση ΠΑΑ.

Παράγοντες κινδύνου	Σχετικός κίνδυνος	95% ΔΕ
Σακχαρώδης διαβήτης	4,05	2,8 – 5,9
Κάπνισμα	2,51	1,76 – 3,68
Υπερλιπιδαιμία	1,10	1,06 -1,14
Αρτηριακή υπέρταση	1,51	1,15 – 1,99
Υπερομοκυστεϊναιμία	1,44	1,10 – 1,87

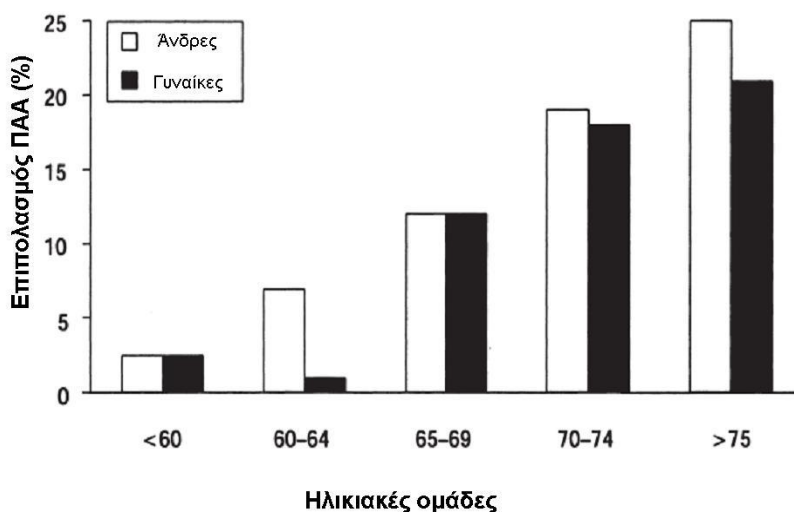
Εικόνα 2.

Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την εκδήλωση ΠΑΑ
(Προσαρμογή από Norgren et al).



Εικόνα 3.

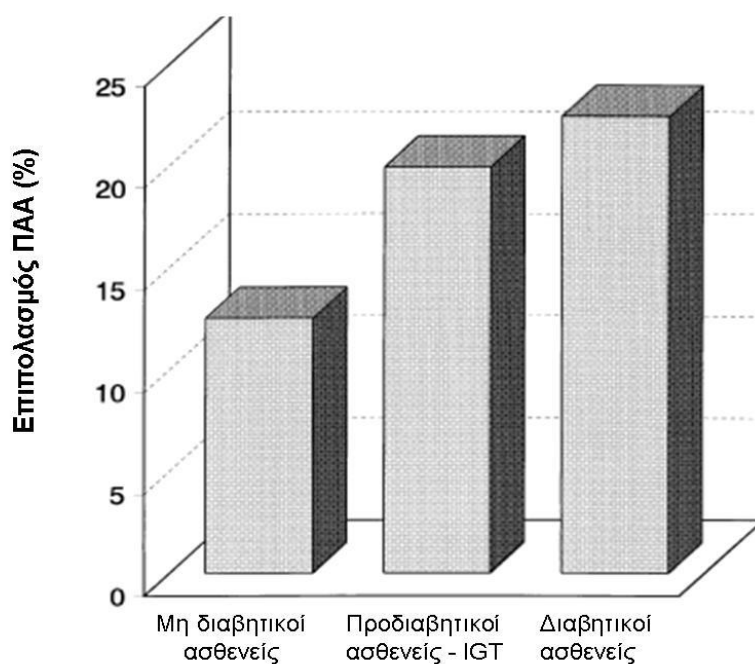
Συσχέτιση της ηλικίας με τον επιπολασμό της ΠΑΑ.



Η ΠΑΑ αποτελεί μείζονα μακροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ τύπου 2. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού του διαβήτη σε διεθνή κλίμακα (Εικόνα 4).^(29,30)

Εικόνα 4.

Συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με τον επιπολασμό της ΠΑΑ.



Οι στενωτικές βλάβες των περιφερικών αρτηριών που οφείλονται στον σακχαρώδη διαβήτη εντοπίζονται περιφερικότερα του γόνατος (μηροϊγνυακά, κνημιαία) σε αντίθεση με τις βλάβες που προκαλεί το κάπνισμα και άλλοι παράγοντες οι οποίες εντοπίζονται κεντρικά (αορτή, λαγόνια, μηριαία αγγεία).

(31)

Η ΠΑΑ σε συνδυασμό με την περιφερική διαβητική νευροπάθεια αποτελούν τις κυριότερες αιτίες εμφάνισης του διαβητικού ποδιού και παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων. Επιπλέον η ΠΑΑ συνοδεύεται από αυξημένη καρδιαγγειακή συννοσηρότητα (ΣΝ, ΑΕΕ) και θνητότητα.

5. Επιδημιολογικά στοιχεία

Στη μελέτη NHANES που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της ΠΑΑ εκτιμήθηκε σε ποσοστό 5,9 % του γενικού πληθυσμού.

⁽²³⁾ Στη χώρα μας η μελέτη των Αθηνών έδειξε επιπολασμό της ΠΑΑ στο γενικό πληθυσμό 5,03 %. ⁽³²⁾

Στη μελέτη Framingham εκτιμήθηκε ότι ποσοστό 20% των ασθενών με συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια έπασχαν από ΣΔ. ⁽³³⁾

Η μελέτη UKPDS έδειξε πως σε διαβητικούς ασθενείς κάθε αύξηση της HbA1c κατά 1% συνοδευόταν από αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΠΑΑ κατά 28 %. ⁽³⁴⁾

Ο επιπολασμός της περιφερικής αρτηριοπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς υπολογίζεται στο 20% των ασθενών ηλικίας 40 ετών και στο 29% των ασθενών ηλικίας 50 ετών. ⁽³⁴⁻³⁶⁾

Στη μελέτη PARTNERS που πραγματοποιήθηκε σε κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός της ΠΑΑ εκτιμήθηκε στο 29% των ασθενών ενώ ποσοστό 56 % εξ' αυτών παρουσίαζε συγχρόνως ΣΝ. ⁽³⁷⁾

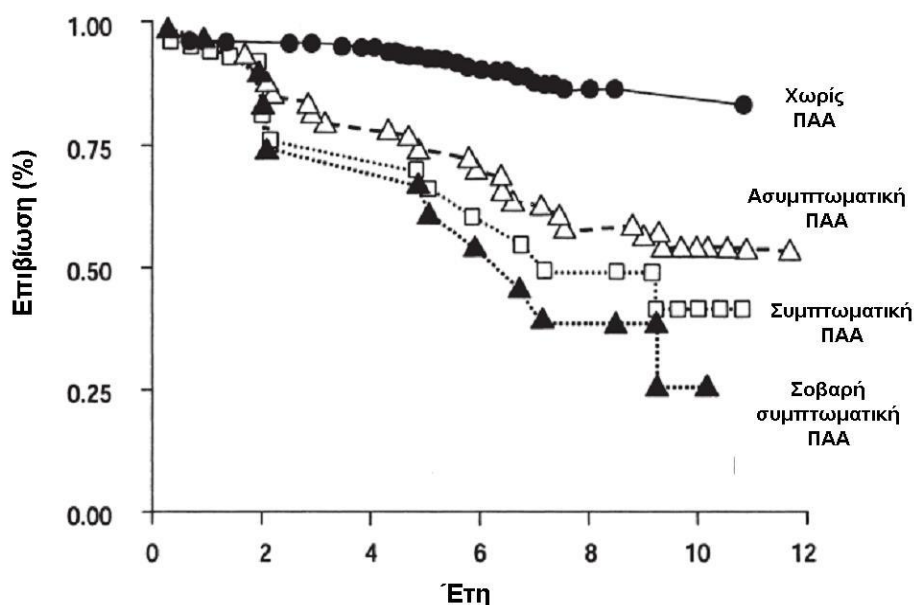
Η μελέτη POPADAD που πραγματοποιήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς έδειξε επιπολασμό της ΠΑΑ 20,1 % στα άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών. ⁽³⁸⁾

Μελέτη η οποία έγινε σε Γερμανούς ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών έδειξε επιπολασμό της ΠΑΑ 26,3% στους διαβητικούς έναντι 15,3% στους μη διαβητικούς ασθενείς. ⁽³⁹⁾

Η ΠΑΑ αποτελεί εκδήλωση της αθηροσκλήρυνσης ενώ οι ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και πρόωρου θανάτου (Εικόνα 5).^(40,41)

Εικόνα 5.
Καμπύλες επιβίωσης ασθενών με ΠΑΑ.



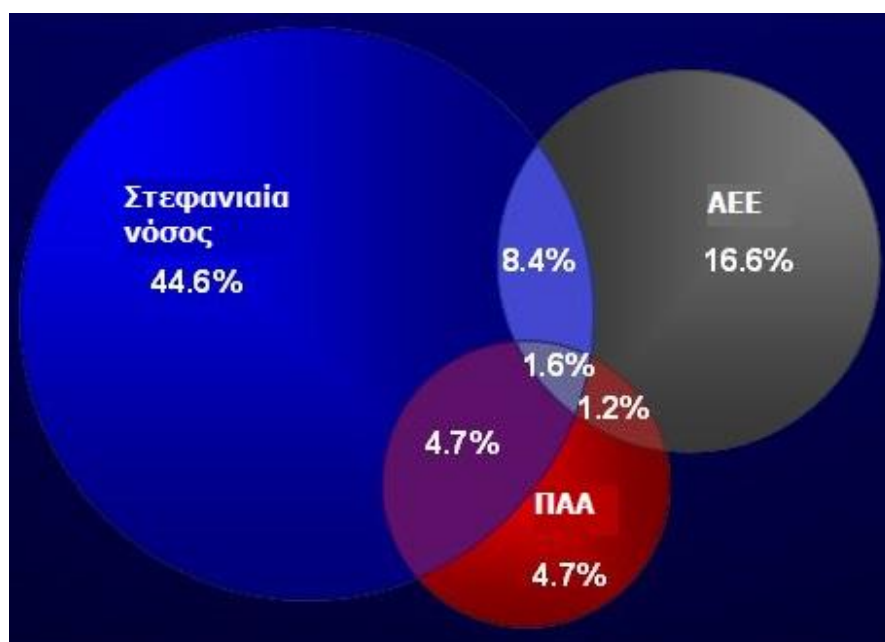
Στη βιβλιογραφία αναφέρεται εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ σε ποσοστό 20% των ασθενών με ΠΑΑ.⁽⁴²⁾

Στη μελέτη REACH διαπιστώθηκε πως η ΠΑΑ, η ΣΝ και τα ΑΕΕ ως αλληλοεπικαλυπτόμενες πολυαγγειακές κλινικές εκδηλώσεις της αθηροθρόμβωσης μπορούν να συνυπάρχουν σε σημαντικό βαθμό στους ίδιους ασθενείς (Εικόνα 6).⁽⁴³⁾

Ανάλογα ήταν τα ευρήματα της μελέτης CAPRIE στην οποία παρατηρήθηκαν συννοσηρότητες του κλινικού φάσματος της αθηροθρόμβωσης (Εικόνα 7).⁽⁴⁴⁾

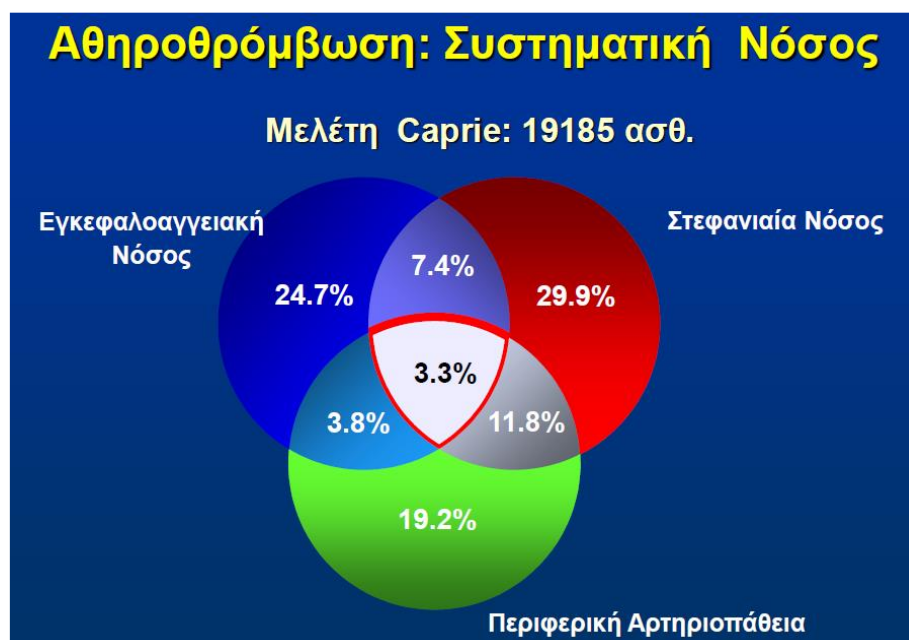
Εικόνα 6.

Συννοσηρότητες – κλινικές εκδηλώσεις αθηροθρόμβωσης – Μελέτη REACH.



Εικόνα 7.

Συννοσηρότητες – κλινικές εκδηλώσεις αθηροθρόμβωσης – Μελέτη CAPRIE.



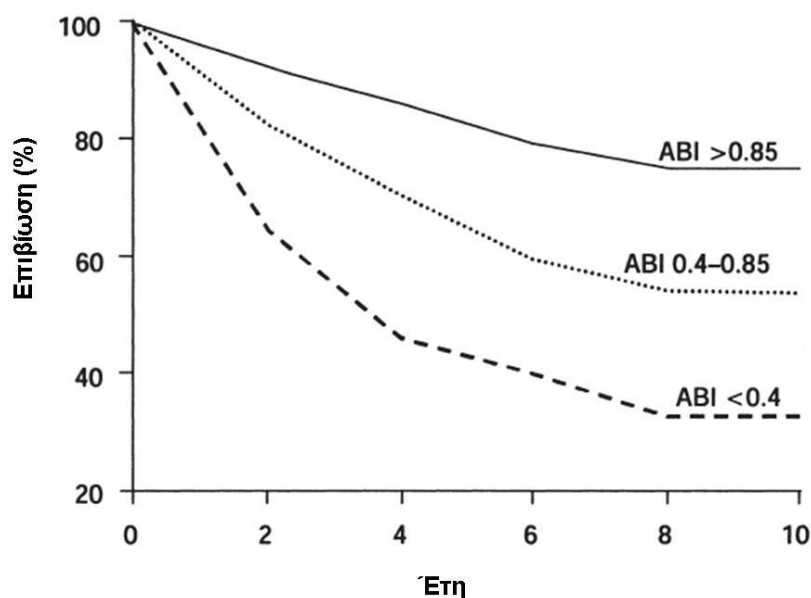
Στην κλινική πράξη η εκτίμηση της παρουσίας ΠΑΑ γίνεται με την μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη – ABI (Βλ. παρακάτω)

Ο ABI αποτελεί δείκτη αθηροσκλήρωσης με προγνωστική αξία αναφορικά με καρδιαγγειακά συμβάμματα και κυκλοφορικές διαταραχές των κάτω άκρων ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ παθολογικά χαμηλών τιμών ABI με την παρουσία ΣΝ και ΑΕΕ σε πολλές κλινικές μελέτες. Ειδικότερα τιμές $ABI < 0,9$ συσχετίζονται με διπλάσιο έως τετραπλάσιο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμμάτων καθώς και με τη συνολική θνητότητα (Εικόνα 8). ⁽⁴⁸⁻⁵³⁾

Εικόνα 8.

Συσχέτιση ABI με συνολική θνησιμότητα



6. Κλινική εικόνα ΠΑΑ

Η αθηροσκλήρυνση προκαλεί στένωση των αρτηριών συνέπεια την εμφάνιση διαταραχών της κυκλοφορίας. Αναλόγως της βαρύτητας των αγγειακών βλαβών εκδηλώνονται συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνονται η διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος ανάπαυσης, η εξέλκωση και η γάγγραινα των κάτω άκρων. ^(54,55)

Το πιο σύνηθες σύμπτωμα της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας είναι η διαλείπουσα χωλότητα των κάτω άκρων που ορίζεται ως η επαναλαμβανόμενη εμφάνιση πόνου ή / και κράμπας στις γαστροκνημίες, τους μηρούς και τους γλουτούς κατά τη βάρδια που υποχωρούν με την ανάπαυση του ασθενούς. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις έχουμε την εμφάνιση άλγους ηρεμίας, ισχαιμικά έλκη ή γάγγραινα που ορίζουν την κρίσιμη ισχαιμία του κάτω άκρου. Η κρίσιμη ισχαιμία απειλεί τη βιωσιμότητα του μέλους. ⁽⁵⁶⁾

Μεταξύ των ασθενών με περιφερική αρτηριοπάθεια ποσοστό 50% είναι ασυμπτωματικοί ασθενείς, 30% παρουσιάζουν συμπτώματα διαλείπουσας χωλότητας ενώ οι υπόλοιποι πιο σοβαρές μορφές της νόσου με άλγος ηρεμίας, έλκη ή και γάγγραινα των κάτω άκρων. ⁽⁵⁷⁾

Κλινικά ευρήματα κατά την εξέταση ατόμων με ΠΑΑ αποτελούν η ωχρότητα του δέρματος του πάσχοντος άκρου που επιδεινώνεται με την ανύψωση του σκέλους, η απουσία τριχοφυΐας, η ονυχοδυστροφία, το ψυχρό και ξηρό δέρμα, η ελάττωση εξάλειψη των σφύξεων στα κάτω άκρα αναλόγως της θέσης της απόφραξης (συνήθως της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας και της

ραχιαίας του άκρου ποδός), η παρουσία ελκών, νεκρωτικών βλαβών, ή ακόμα και γάγγραινας. ⁽⁵⁸⁾

7. Κλινική σταδιοποίηση της ΠΑΑ

Η κλινική σταδιοποίηση της περιφερικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων γίνεται με βάση την ταξινόμηση κατά Fontaine ή την ταξινόμηση κατά Rutherford.

Η ταξινόμηση κατά Fontaine χρονολογείται από το 1952 και με βάση αυτή οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με περιφερική αρτηριοπάθεια διακρίνονται σε τέσσερα στάδια (Πίνακας 2).⁽⁵⁹⁾

Πίνακας 2.
Σταδιοποίηση ΠΑΑ κατά Fontaine

Στάδιο	Συμπτώματα
Στάδιο I	Ασυμπτωματική νόσος
Στάδιο II	Διαλείπουσα χλωότητα
Στάδιο IIA	Διαλείπουσα χλωότητα > 200 m
Στάδιο IIB	Διαλείπουσα χλωότητα < 200 m
Στάδιο III	Άλγος ηρεμίας
Στάδιο IV	Ιστική νέκρωση / γάγγραινα

Στη σταδιοποίηση της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας κατά Rutherford λαμβάνονται υπ' όψιν οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, η χρονική τους εξέλιξη καθώς και δεδομένα μη επεμβατικών διαγνωστικών τεχνικών όπως ο ABI, το Doppler και οι καταγραφές του όγκου παλμού (Πίνακες 3,4).^(60,61)

Πίνακας 3.

Σταδιοποίηση ΠΑΑ κατά Rutherford.

Στάδιο	Κατηγορία	Κλινικές εκδηλώσεις	Αντικειμενικά κριτήρια
0	0	Ασυμπτωματική νόσος – χωρίς αιμοδυναμικά σημαντικές αγγειακές αποφράξεις	Φυσιολογική δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα
	1	Ήπια διαλείπουσα χωλότητα	Ολοκλήρωση δοκιμασίας κοπώσεως Συστολική πίεση σφυρών > 50 mm Hg μετά από δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα αλλά ελαττωμένη τουλάχιστον κατά 20 mm Hg συγκριτικά με τιμές σε ηρεμία
I	2	Μέτριας βαρύτητας διαλείπουσα χωλότητα	Μεταξύ κατηγοριών 1 και 3
	3	Σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα	Συστολική πίεση σφυρών < 50 mm Hg μετά από δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα / Αδυναμία ολοκλήρωσης δοκιμασίας κοπώσεως
II	4	Ισχαιμικό άλγος ηρεμίας	Συστολική πίεση σφυρών < 40 mm Hg, Επιπεδωμένη καταγραφή παλμού σε σφυρά ή μετατάρσιο, Δακτυλική πίεση < 30 mm Hg
III	5	Ελάσσονες ιστικές απώλειες – Άτονα έλκη, εστιακή γάγγραινα, διάχυτη ισχαιμία άκρου ποδός	Συστολική πίεση σφυρών < 60 mm Hg, Επιπεδωμένη καταγραφή παλμού σε σφυρά ή μετατάρσιο, Δακτυλική πίεση < 40 mm Hg
	6	Μείζονες ιστικές απώλειες – Ακρωτηριασμοί	Συστολική πίεση σφυρών < 60 mm Hg, Επιπεδωμένη καταγραφή παλμού σε σφυρά ή μετατάρσιο, Δακτυλική πίεση < 40 mm Hg

Πίνακας 4.

Συγκριτικός πίνακας κλινικής σταδιοποίησης ΠΑΑ
κατά Fontaine και κατά Rutherford. ⁽⁶²⁾

Σταδιοποίηση κατά Fontaine		Σταδιοποίηση κατά Rutherford		
Στάδιο	Κλινικά συμπτώματα	Στάδιο	Κατηγορία	Κλινικά συμπτώματα
I	Ασυμπτωματική νόσος	0	0	Ασυμπτωματική νόσος
IIa	Ήπια διαλείπουσα χωλότητα	I	1	Ήπια διαλείπουσα χωλότητα
IIb	Μέτρια / σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα	I	2	Μέτρια διαλείπουσα χωλότητα
III	Ισχαιμικό άλγος ηρεμίας	I	3	Σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα
IV	Ιστική νέκρωση / γάγγραινα	II	4	Ισχαιμικό άλγος ηρεμίας
		III	5	Ελάχιστονες ιστικές απώλειες
		IV	6	Μείζονες ιστικές απώλειες

8. Διαφορική διάγνωση διαλείπουσας χωλότητας

Τη διαλείπουσα χωλότητα μπορούν μερικές φορές να μιμηθούν άλλες παθήσεις που επίσης προκαλούν πόνο στα κάτω άκρα στις οποίες περιλαμβάνονται ⁽⁶³⁾ :

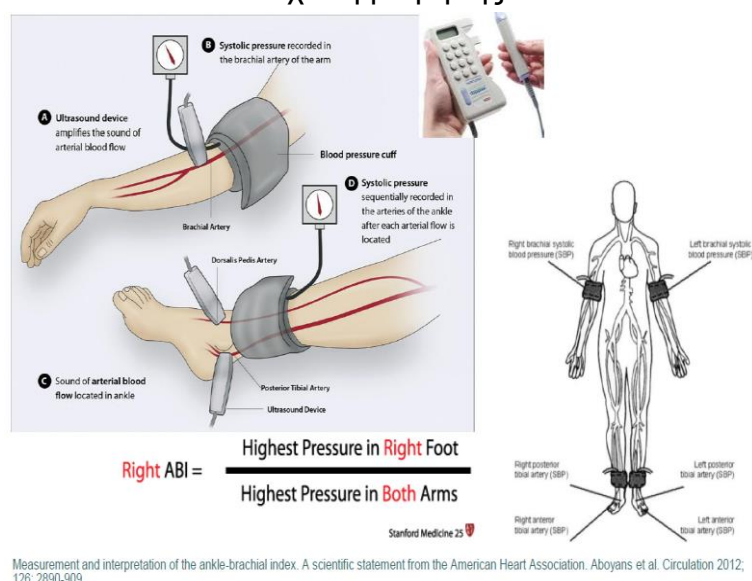
- Ριζιτικός πόνος από συμπίεση νευρικών ριζών στην οσφυοϊερά μοίρα της σπονδυλικής στήλης εξ' αιτίας δισκοκήλης, οστεοφύτων ή νεοπλασίας.
- Στένωση του νωτιαίου σωλήνα.
- Νευρολογικές παθήσεις, όπως η διαβητική νευροπάθεια, νευρίτιδες κλπ.
- Μυοσκελετικές παθήσεις, όπως η οστεοαρθρίτιδα ισχίων ή γονάτων, σύνδρομο διαμερίσματος κλπ.
- Σύνδρομο παγίδευσης της ιγνυακής αρτηρίας.
- Κύστη του Baker.
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.
- Φλεβική ανεπάρκεια κάτω άκρων.
- Αγγειίτιδες.

9. Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI)

Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ankle-brachial index : ABI) είναι το πηλίκο της μέγιστης συστολικής πίεσης των σφυρών προς τη μέγιστη συστολική πίεση της βραχιονίου αρτηρίας. Χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τον Winsor το 1950 ως μη επεμβατική μέθοδος διάγνωσης της ΠΑΑ των κάτω άκρων. (64-66)

Με την εφαρμογή αεροθαλάμου μανόμετρου πάνω από τα σφυρά και τη χρήση μηχανήματος Doppler (5-10 MHz) για τον εντοπισμό των ήχων αιματικής ροής μετρίεται η συστολική αρτηριακή πίεση στην οπίσθια κνημιαία αρτηρία και στη ραχιαία του ποδός, σε κάθε σκέλος. Συγχρόνως μετρίεται η συστολική αρτηριακή πίεση της βραχιονίου αρτηρίας αμφοτερόπλευρα και λαμβάνεται υπόψη η μεγαλύτερη τιμή εκ των δύο. Στη συνέχεια υπολογίζεται ο ABI χωριστά για κάθε σκέλος. Είναι το πηλίκο της τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην οπίσθια κνημιαία ή ραχιαία του ποδός αρτηρία (χρησιμοποιείται η μεγαλύτερη εκ των δύο) διά της τιμής της μεγαλύτερης εκ των δύο συστολικών πιέσεων των βραχιονίων αρτηριών (Εικόνα 9). (67)

Εικόνα 9. Τεχνική μέτρησης του ABI.



Τιμές $ABI \leq 0,9$ χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της περιφερικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων ενώ τιμές $ABI > 1,30$ υποδηλώνουν αποτιτάνωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών (σκλήρυνση Mönckeberg, Πίνακας 5).

Η μέτρηση του ABI είναι αξιόπιστη, έχοντας υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία συγκριτικά με την αρτηριογραφία. ^(65,66) Σε βιβλιογραφικές αναφορές η ευαισθησία της μεθόδου είναι 70-80 % και η ειδικότητα 90-97 %. ^(68,69)

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία (ADA American Diabetes Association) συνιστά τον προσυμπτωματικό έλεγχο με μέτρηση του ABI σε ασθενείς με ΣΔ ηλικίας άνω των 50 ετών και επί φυσιολογικών ευρημάτων επανεκτίμηση ανα πέντε χρόνια. Στους διαβητικούς ασθενείς μικρότερης ηλικίας προτείνεται η μέτρηση του ABI στις περιπτώσεις όπου η διάρκεια του διαβήτη είναι μεγαλύτερη των δέκα ετών ή όταν συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση. ⁽⁷⁰⁾

Σε περιπτώσεις προχωρημένης αρτηριοσκλήρυνσης με αποτιτανώσεις του μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος, όπως σε ασθενείς με ΣΔ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και μεγάλη ηλικία η συστολική πίεση των σφυρών μπορεί να υπερβαίνει κατά πολύ τη συστολική πίεση της βραχιονίου αρτηρίας με αποτέλεσμα να προκύπτουν τιμές $ABI > 1,3$ και να μην μπορεί να εκτιμηθεί η παρουσία αγγειακών στενώσεων. ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾

Πίνακας 5.

Εκτίμηση της ΠΑΑ σύμφωνα με τις τιμές του ABI.

Τιμές ABI	Κλινική αξιολόγηση
0,91 – 1,30	Φυσιολογικές τιμές
0,70 – 0,90	Ήπιου βαθμού ΠΑΑ
0,40 – 0,69	Μετρίου βαθμού ΠΑΑ
< 0,40	Σοβαρού βαθμού ΠΑΑ (κρίσιμη ισχαιμία)
> 1,30	Σκλήρυνση Mönckeberg (αποτιτανώσεις μέσου χιτώνα αρτηριών)

Στην προκειμένη περίπτωση γίνεται μέτρηση του δείκτη δακτυλικών πιέσεων TBI (Toe-Brachial Index) διότι οι δακτυλικές αρτηρίες των κάτω άκρων πολύ σπάνια αναπτύσσουν αποτιτανώσεις ή γίνεται εκτίμηση της doppler κυματομορφής του αρτηριακού σφυγμικού κύματος.

Ο TBI προκύπτει από το πηλίκο της συστολικής πίεσης των δακτυλικών αρτηριών προς την υψηλότερη συστολική πίεση της βραχιονίου αρτηρίας. Τιμές του δείκτη $TBI \leq 0,7$ θεωρούνται παθολογικές και αποτελούν ένδειξη παρουσίας περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας ενώ με αυτή τη μέθοδο η διάγνωση περιφερικής αρτηριοπάθειας παρά τις ψευδώς υψηλές τιμές ABI κυμαίνεται μεταξύ 60-80%. (75-79)

Τιμές συστολικών πιέσεων > 50 mmHg στις δακτυλικές αρτηρίες των κάτω άκρων θεωρούνται φυσιολογικές ενώ τιμές < 30 mmHg υποδηλώνουν κρίσιμη ισχαιμία και μπορεί να συνοδεύονται από παρουσία έλκους ή γάγγραινας. (80,81)

Επί αμφιβολιών στη διάγνωση της διαλείπουσας χωλότητας (όταν ο ABI είναι φυσιολογικός ή οριακά φυσιολογικός και υπάρχει υποψία για την ύπαρξη ΠΑΑ) συνιστάται λειτουργική δοκιμασία βάδισης, κατά προτίμηση επί

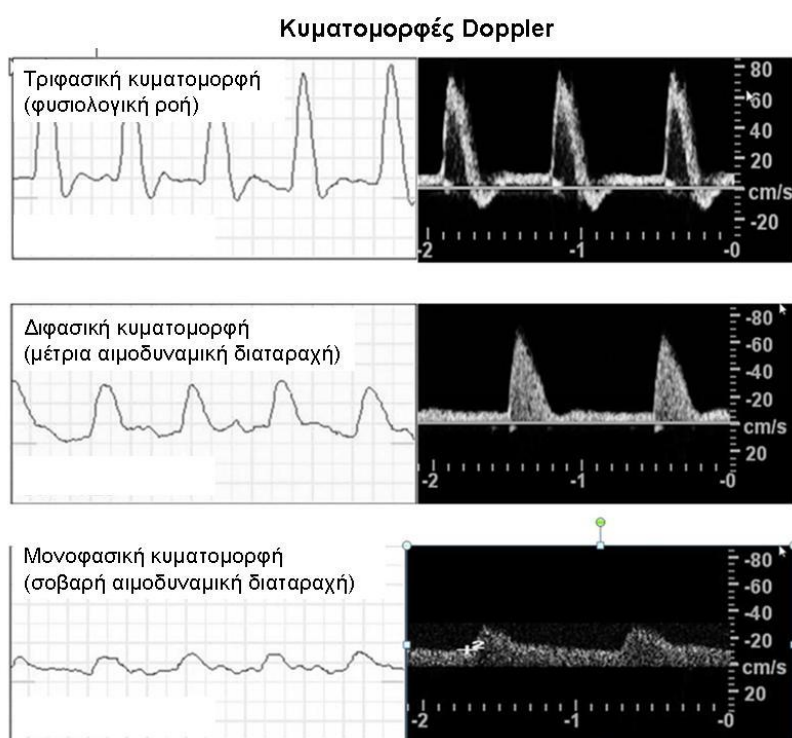
κυλιόμενου τάπητα. Σύμφωνα με το διαγνωστικό πρωτόκολλο προβλέπεται βάρδιση σε κυλιόμενο τάπητα με ταχύτητα 3,2 km/h και κλίση 10-20% για χρονικό διάστημα 5 λεπτών ή μέχρι εμφάνισης συμπτωμάτων διαλείπουσας χωλότητας.

Η πτώση της συστολικής πίεσης στα κάτω άκρα περισσότερο από 20-30 mm Hg αμέσως μετά την κόπωση και η αντίστοιχη μείωση του ABI > 20% αποκαλύπτει την ύπαρξη ΠΑΑ. ⁽⁷³⁾

Η κυματομορφή Doppler του περιφερικού αρτηριακού σφυγμικού κύματος παρέχει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με την αιματική ροή και δεν επηρεάζεται από τυχόν παρουσία σκλήρυνσης Mönckeberg.

Η παρουσία τριφασικής κυματομορφής υποδηλώνει φυσιολογική αρτηριακή ροή αίματος. Παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικών βλαβών συνοδεύεται από διφασικές ή μονοφασικές κυματομορφές σε προχωρημένες αρτηριοσκληρυντικές στενώσεις (Εικόνα 10).

Εικόνα 10



Η μέτρηση της διαδερμικής τάσης οξυγόνου (TcPO₂: transcutaneous oxygen pressure) αποτελεί μια αναίμακτη μέθοδο ανίχνευσης της προχωρημένης περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας (Εικόνα 11).⁽⁸²⁾

Εικόνα 11.
Μέτρηση της TcPO₂



Χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της κρίσιμης ισχαιμίας, την εκτίμηση της πιθανότητας επούλωσης ελκών, για την αξιολόγηση των επεμβάσεων επαναιμάτωσης και τον καθορισμό του ύψους του ακρωτηριασμού όταν κρίνεται αναγκαίος.

Η TcPO₂ αντανακλά την ποσότητα του οξυγόνου που διαχέεται στους ιστούς από τα τριχοειδή αγγεία του δέρματος και είναι ένας άμεσος δείκτης της μικροκυκλοφορίας. Η μέτρησή της δίνει πληροφορίες για την ιστική οξυγόνωση και εξαρτάται από την μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα και την καρδιακή παροχή, συνεπώς αποτελεί επιπλέον και έμμεσο δείκτη της μακροκυκλοφορίας.^(82,83)

Οι φυσιολογικές τιμές της κυμαίνονται μεταξύ 40-70 mm Hg. Τιμές χαμηλότερες από 40 mm Hg έχουν συσχετιστεί με αποτυχία επούλωσης ελκών ενώ ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία έχουν τιμές μικρότερες των 30 mm Hg (Πίνακας 6).⁽⁸⁴⁾

Πίνακας 6.

Τιμές διαδερμικής τάσης οξυγόνου

Τιμές διαδερμικής τάσης οξυγόνου (TcPO₂)	
40 – 70 mmHg	Φυσιολογικές τιμές
< 40 mmHg	Αποτυχία επούλωσης ελκών
< 30 mmHg	Κρίσιμη ισχαιμία

Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι πως δεν επηρεάζεται από την παρουσία σκλήρυνσης Monkeberg. Φαίνεται ωστόσο πως η παρουσία περιφερικής νευροπάθειας επηρεάζει τις τιμές της μετρούμενης TcPO₂.⁽⁸⁴⁾

10. Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης ΠΑΑ

Άλλες τεχνικές εκτίμησης της ΠΑΑ που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την καλύτερη εκτίμηση ποσοτικά της έκτασης της νόσου, περιλαμβάνουν ⁽⁸²⁾ :

- Την έγχρωμη υπερηχοτομογραφία (U/S – Triplex) με την οποία εντοπίζονται ακόμη και πρώιμες αθηρωματικές βλάβες στα μεγάλα αγγεία, και κυρίως εκτιμάται ο βαθμός και η έκταση στενώσεων και αποφράξεων (Πίνακας 7).
- Την ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA), η αγγειογραφία με αξονικό τομογράφο και η μαγνητική αγγειογραφία δεν χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς ρουτίνας, αλλά έχουν θέση, ιδιαίτερα ή DSA, στη λήψη αποφάσεων για την επεμβατική βελτίωση της ΠΑΑ (Πίνακας 7).

Πίνακας 7.

Διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης ΠΑΑ

Κλινικές μέθοδοι	
	Σφυροβραχιόνιος Δείκτης (ABI)
	Δείκτης δακτυλικών πιέσεων (TBI)
	ABI μετά δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα
Απεικονιστικές μέθοδοι	
Μη επεμβατικές	Υπερηχογράφημα triplex
	Αξονική αγγειογραφία
	Μαγνητική αγγειογραφία
Επεμβατικές	Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία DSA

11. Θεραπευτική προσέγγιση ΠΑΑ

Στο γενικότερο πλαίσιο αντιμετώπισης του ασθενούς, απαραίτητη είναι η καλή γλυκαιμική ρύθμιση και η ενδεδειγμένη για την αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής νόσου αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου.

Σημαντική αξία έχει η συστηματική σωματική άσκηση και ειδικότερα το περπάτημα καθώς είναι αποτελεσματικό στη βελτίωση των συμπτωμάτων της διαλείπουσας χωλότητας, την αύξηση της απόστασης βάδισης χωρίς εμφάνιση ισχαιμικού άλγους και τη βελτίωση της ιστικής κατανάλωσης οξυγόνου. ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

Παράλληλα, αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία και ενδυνάμωση των μυών των κάτω άκρων. Συνιστάται περπάτημα διάρκειας 30-45 λεπτών τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα για χρονικό διάστημα 3 μηνών. ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

Η διακοπή του καπνίσματος έχει εξέχουσα σημασία τόσο στην αντιμετώπιση της ΠΑΑ όσο και στην ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με κλινικές μελέτες. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών έχουν δοκιμαστεί θεραπευτικά η βουπροπιόνη, η βαρενικλίνη καθώς και υποκατάστατα νικοτίνης. ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

Η σχολαστική υγιεινή και φροντίδα των ποδιών αλλά και η καθημερινή επισκόπηση τους από τον ασθενή για τυχόν εμφάνιση ιστικών βλαβών είναι απολύτως αναγκαία. ⁽⁸⁸⁾

Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος στους διαβητικούς συνίσταται στην επίτευξη και διατήρηση επιπέδων HbA1c < 7%. Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με πολλές συννοσηρότητες και χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης ο γλυκαιμικός στόχος μπορεί να εξατομικευτεί. ⁽⁸⁹⁾

Συνιστάται ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 140/90 mm Hg. Προτιμάται η χρήση αντιϋπερτασικών φαρμάκων που δρούν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ειδικότερα αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (AMEA). ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

Η χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και ειδικότερα στατινών προκειμένου τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης να είναι < 70 mg/dl είναι αναγκαία. Η υπολιπιδαιμική αγωγή προλαμβάνει την περαιτέρω επιδείνωση της ΠΑΑ και βοηθά στην κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων. ^(85-88,90)

Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων συνιστάται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών συμβαμάτων. Η μελέτη CAPRIE έδειξε κλινική υπεροχή της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης. ⁽⁹¹⁾ Η σιλοσταζόλη είναι ένας άλλος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης με ταυτόχρονη αγγειοδιασταλτική δράση που μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της ΠΑΑ. ^(92,93)

Η έγκαιρη χειρουργική επαναιμάτωση ενδείκνυται στις περιπτώσεις κρίσιμης ισχαιμίας παρά την μεγιστοποίηση της συντηρητικής φαρμακευτικής θεραπείας. Γίνεται εφαρμογή αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης ενδαγγειακής πρόθεσης (stent) ή διαδερμική παράκαμψη με χρήση συνθετικών μοσχευμάτων σε περιπτώσεις πολυεστιακών βλαβών. ^(85-87,94,95)

Στις περιπτώσεις που το μέλος δεν είναι βιώσιμο λόγω μη αναστρέψιμων βλαβών μπορεί να απαιτηθεί ακρωτηριασμός. Ο ακρωτηριασμός πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν περιφερικότερα, υπό την προϋπόθεση ότι το κολόβωμα θα είναι βιώσιμο και λειτουργικό.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ερευνητική υπόθεση – σκοπός της μελέτης

Η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) αποτελεί αναγνωρισμένη και σοβαρή χρόνια μακροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Με τον όρο αυτό περιγράφεται η αθηροσκληρυντική στένωση ή και απόφραξη των περιφερικών αρτηριών των κάτω άκρων που περιλαμβάνουν τις λαγόνιες αρτηρίες (κοινή, έσω και έξω λαγόνιος), τις μηριαίες αρτηρίες (κοινή, εν τω βάθει και επιπολής), τις ιγνυακές και τις κνημιαίες αρτηρίες (πρόσθια, οπίσθια κνημιαία και περονιαία) για να καταλήξουν στη ραχιαία του ποδός και το πελματιαίο δίκτυο του άκρου ποδός.

Η αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων είναι δείκτης ύπαρξης διάχυτης αθηρωμάτωσης και στους διαβητικούς ασθενείς συνυπάρχουν άλλες μακροαγγειακές βλάβες όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), στεφανιαία νόσος (ΣΝ) και στένωση των καρωτίδων.

Δεδομένα επιδημιολογικών μελετών επιβεβαιώνουν το σημαντικό ρόλο της επαρκούς γλυκαιμικής ρύθμισης και της ολιστικής προσέγγισης των παραγόντων κινδύνου στην ελάττωση του κινδύνου εκδηλώσεων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη.

Στη χώρα μας υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με τον επιπολασμό της ΠΑΑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Σχεδιάστηκε μια συγχρονική (Cross sectional), μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη παρατήρησης ασθενών με ΣΔ τύπου 2 προερχόμενων από δείγμα αστικού πληθυσμού της πόλης της Χαλκίδας οι οποίοι παρακολουθούνται τακτικά σε πρωτοβάθμιο παθολογικό ιατρείο.

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού της ΠΑΑ διαβητικών ασθενών όπως αυτή προσδιορίζεται με τη βοήθεια του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου. Συγχρόνως διενεργήθηκε έλεγχος συσχέτισης της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας, του γλυκαιμικού status, του λιπιδαιμικού προφίλ και του καπνίσματος στις τιμές του ABI και στον κίνδυνο εκδήλωσης ΠΑΑ κατ' επέκταση. Μελετήθηκαν επίσης παράμετροι όπως ο συσχετισμός του είδους της αντιδιαβητικής αγωγής καθώς και τη διάρκεια της νόσου με τις τιμές του ABI.

Η αρχική ερευνητική υπόθεση ήταν πως η παρουσία συννοσηροτήτων του καρδιαγγειακού συστήματος συνδέεται με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI, ενδεικτικού πιθανής ΠΑΑ. Παράλληλα υπήρξε η υπόθεση πως ο ατελής γλυκαιμικός έλεγχος, η διαβητική δυσλιπιδαιμία και η ποσοτική έκφραση της χρήσης καπνού σε πακέτα-έτη επιδρούν στις τιμές του μετρούμενου ABI κατά τρόπο γραμμικό και δόσοεξαρτώμενο.

2. Πληθυσμός και μέθοδοι της μελέτης

Οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 που συμμετείχαν στο ερευνητικό πρωτόκολλο προέρχονταν από δείγμα αστικού πληθυσμού (N=70 άτομα) από την πόλη της Χαλκίδας, οι οποίοι παρακολουθούνται μακροχρόνια και σε τακτική βάση από πρωτοβάθμιο παθολογικό ιατρείο.

Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή των δημογραφικών και σωματομετρικών στοιχείων, του ατομικού αναμνηστικού με έμφαση στην αναζήτηση καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων και της αντιδιαβητικής αγωγής σε κάθε ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη.

Ακολούθως διενεργήθηκε ενδεδειγμένη κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος που περιλάμβανε τις τιμές γλυκόζης νηστείας, την HbA1c, το λιπιδαιμικό προφίλ (Ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια) και δείκτες ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη πλάσματος, μικροαλβουμίνη ούρων).

Ως υπερτασικοί θεωρήθηκαν οι διαβητικοί ασθενείς στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Άτομα που ήδη ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή.
- Άτομα με τιμές αρτηριακής πίεσης > 140/85 mmHg.

Ως ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ορίστηκαν οι διαβητικοί στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Άτομα που ήδη ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη ή εζετιμίμπη ή φιμπράτη.
- Άτομα με επίπεδα LDL χοληστερόλης > 100 mg/dl δίχως καρδιαγγειακή συννοσηρότητα όπως ΣΝ, νόσο καρωτίδων, γνωστή ΠΑΑ ή νεφροπάθεια με GFR < 60 ml/min/m² ή πρωτεϊνουρία.

- Άτομα με LDL χοληστερόλη > 70 mg/dl με καρδιαγγειακή συννοσηρότητα όπως ΣΝ, νόσο καρωτίδων, γνωστή ΠΑΑ ή νεφροπάθεια με $GFR < 60$ ml/min/m² ή πρωτεϊνουρία.
- Άτομα με επίπεδα τριγλυκεριδίων > 150 mg/dl.

Το κληρονομικό ιστορικό ΣΝ αξιολογήθηκε ως θετικό στις περιπτώσεις αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών για άνδρες και 65 ετών για γυναίκες που είναι Α' βαθμού συγγενείς.

Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική στένωση των καρωτίδων είχαν ατομικό αναμνηστικό χειρουργικής ενδαρτηρεκτομής ή παρουσίαζαν αθηρωματικές βλάβες με στενώσεις $\geq 70\%$.

Ως πάσχοντες από διαβητική νεφροπάθεια ορίστηκαν οι ασθενείς με $GFR < 60$ ml/min/m² βάσει της εξίσωσης CKD-EPI και / ή μικροαλβουμινουρία.

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης έγινε μέτρηση του ABI με χρήση φορητής συσκευής Doppler 5 MHz Hadeco Smartdop 45 σε πρωτοβάθμιο παθολογικό ιατρείο.

3. Στατιστική ανάλυση

Τα ερευνητικά δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή υπό μορφή αρχείου λογιστικών εφαρμογών Excel. Η επεξεργασία των στοιχείων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με χρήση περιγραφικών και αναλυτικών στατιστικών μεθόδων του λογισμικού SPSS version 24. Ειδικότερα για τους σκοπούς της ανάλυσης έγινε εφαρμογή των μεθόδων χ^2 , T-test και ανάλυσης διμεταβλητής συσχέτισης (bivariate correlation).

4. Αποτελέσματα

4.1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης «Χαλκίδα»

Σε σύνολο 70 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ποσοστό 57,1% ήταν άνδρες (N=40 άτομα). Από αυτούς το 64,3 % ήταν καπνιστές (N=45), το 81,4% έπασχε από αρτηριακή υπέρταση (N=57) ενώ δυσλιπιδαιμία παρουσίαζε ποσοστό 84,3% (N=59) και θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης ΣΝ το 21,4% (N=15) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8.
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

	N	%
Άνδρες	40	57,1
Κάπνισμα	45	64,3
Αρτηριακή υπέρταση	57	81,4
Δυσλιπιδαιμία	59	84,3
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου	15	21,4

Το 50% των ασθενών του δείγματος είχαν διάρκεια διαβήτη μεγαλύτερη από 10 έτη (N=35) ενώ ποσοστό 47,1% εξ' αυτών ήταν παχύσαρκοι με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) υψηλότερο του 30 (Πίνακας 2).

Αναφορικά με την παρουσία μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη στον πληθυσμό μελέτης ποσοστό 20% των ασθενών έπασχε από ΣΝ (N=14), το 14,3% από ΑΕΕ (N=10), 11,4% από στένωση καρωτίδων (N=8) και 8,6% από γνωστή ΠΑΑ (N=6). Διαβητική νεφροπάθεια παρατηρήθηκε σε ποσοστό 35,7% του πληθυσμού (N=25), (Πίνακας 2).

Η συχνότητα μέτρησης παθολογικά χαμηλού ABI (<0,9) εκτιμήθηκε σε 15,7% των διαβητικών ασθενών (N=11) ανεξάρτητα από την παρουσία κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων όπως η διαλείπουσα χλωρότητα, ο ισχαιμικός πόνος ή τα έλκη των κάτω άκρων (Πίνακας 2).

Τέλος οι επαρκώς ρυθμισμένοι διαβητικοί με επίπεδα HbA1c < 7% αποτελούσαν το 65,7% του συνολικού πληθυσμού (N=46), (Πίνακας 9).

Πίνακας 9.
Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών /
μακρο- και μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ

	N	%
Διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 > 10 έτη	35	50
Παχυσαρκία (BMI > 30)	33	47,1
Ατομικό αναμνηστικό μακροαγγειακών επιπλοκών αθροιστικά	25	35,7
Στεφανιαία νόσος	14	20
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	10	14,3
Στένωση καρωτίδων	8	11,4
Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια	6	8,6
Παθολογικά χαμηλή τιμή ABI < 0,9	11	15,7
Διαβητική νεφροπάθεια*	25	35,7
Θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη με / χωρίς συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία	12	17,1
Επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c < 7%)	46	65,7

*Ως πάσχοντες από διαβητική νεφροπάθεια ορίστηκαν οι ασθενείς με υπολογιζόμενο GFR < 60 ml/min/m² και / ή μικροαλβουμινουρία

Μεταξύ των ασθενών με παθολογικά χαμηλές τιμές μετρούμενου ABI ποσοστό 36,4 % είχε ιστορικό ΣΝ (N=4) και ποσοστό 54,7% είχε παλαιό ΑΕΕ (Πίνακας 10).

Πίνακας 10.
Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα διαβητικών ασθενών με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI.

	N	%
Διαβητικοί ασθενείς με ABI < 0,9	11	100
Στεφανιαία νόσος	4	36,4
ΑΕΕ	4	36,4
Στένωση καρωτίδων	6	54,7
Γνωστή ΠΑΑ	6	54,7

4.II. Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα ασθενών της μελέτης

Μεταξύ των 14 διαβητικών ασθενών της μελέτης που έπασχαν από ΣΝ 10 άτομα είχαν μεμονωμένη ΣΝ, 1 άτομο είχε ιστορικό ΣΝ και ΑΕΕ, 2 άτομα ατομικό αναμνηστικό ΣΝ και ΠΑΑ ενώ 1 άτομο είχε ΣΝ με ΑΕΕ και ΠΑΑ ως συννοσηρότητες (Πίνακας 3).

Ανάμεσα στους 10 ασθενείς της μελέτης που είχαν ατομικό αναμνηστικό ΑΕΕ οι 6 είχαν υποστεί μεμονωμένα ΑΕΕ, 1 άτομο είχε ιστορικό ΣΝ και ΑΕΕ, 2 άτομα είχαν ΑΕΕ σε συνδυασμό με ΠΑΑ και τέλος 1 άτομο είχε ιδιαίτερα βεβαρημένο ιστορικό συνύπαρξης ΣΝ, ΑΕΕ και ΠΑΑ (Πίνακας 3).

Μεταξύ των 6 ασθενών με ιστορικό γνωστής ΠΑΑ 1 άτομο είχε μεμονωμένη ΠΑΑ, 2 άτομα εμφάνιζαν συγχρόνως ΣΝ και ΠΑΑ, 2 άτομα ΑΕΕ και ΠΑΑ και τέλος 1 άτομο παρουσίαζε συγχρόνως ΣΝ, ΑΕΕ και ΠΑΑ (Πίνακας 3).

Η αθηροσκλήρυνση στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχει πολυεστιακή κατανομή, γεγονός που ερμηνεύει σε μεγάλο βαθμό την ύπαρξη σοβαρών συννοσηροτήτων από το καρδιαγγειακό σύστημα (Πίνακας 11, Εικόνα 12).

Πίνακας 11.

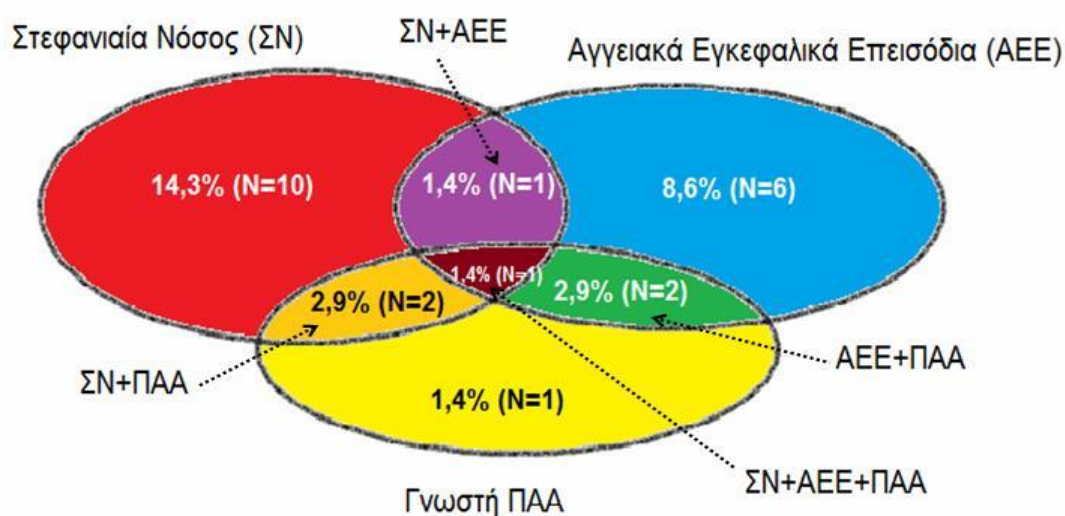
Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα διαβητικών ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα».

	N	%*
Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ)	10	14,3
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)	6	8,6
Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ)	1	1,4
ΣΝ + ΑΕΕ	1	1,4
ΣΝ + ΠΑΑ	2	2,9
ΑΕΕ + ΠΑΑ	2	2,9
ΣΝ + ΑΕΕ + ΠΑΑ	1	1,4
Στεφανιαία Νόσος - Άθροιστικά	14	20
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο - Άθροιστικά	10	14,3
Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια - Άθροιστικά	6	8,6

* Τα ποσοστά αναφέρονται επί του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (N=70 ασθενείς)

Εικόνα 12.

Καρδιαγγειακή συννοσηρότητα διαβητικών ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα».



*Τα ποσοστά αναφέρονται επι του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (N=70 ασθενείς)

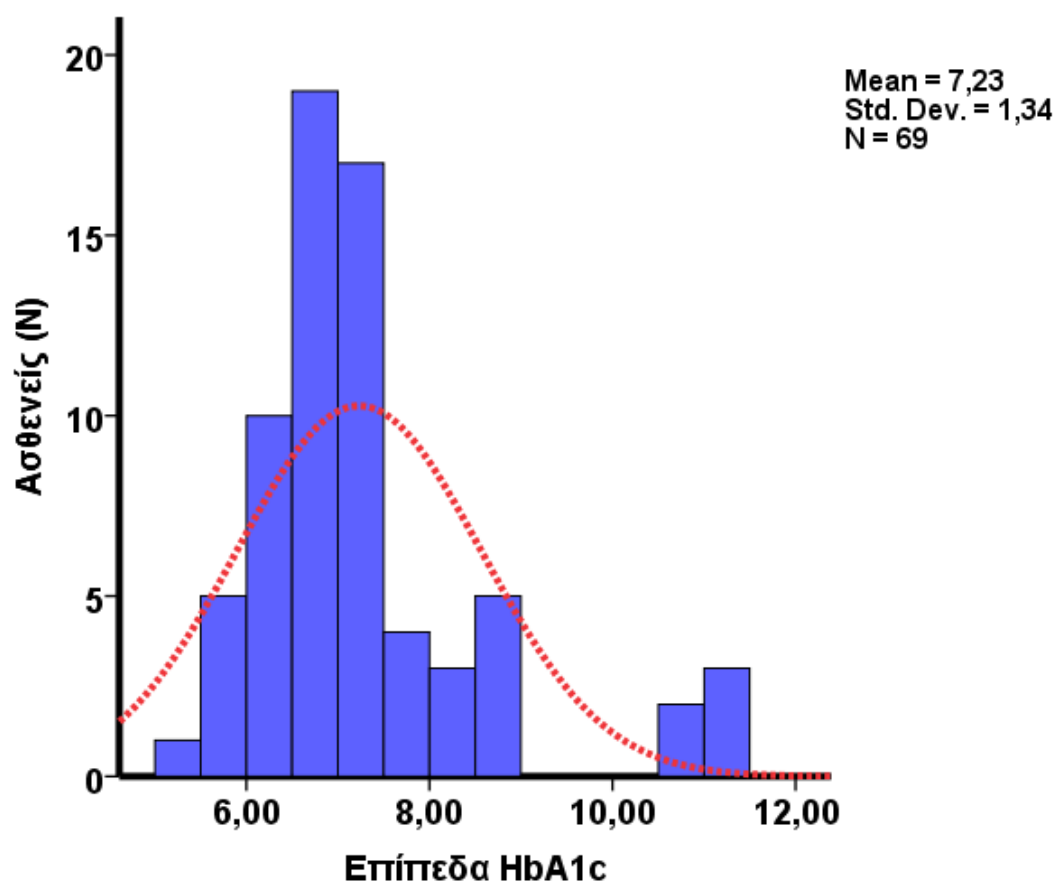
Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 69,3 έτη ενώ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11,02 έτη (Πίνακας 3). Οι μέσες τιμές της HbA1c και του μετρούμενου ABI ήταν 7,22 και 0,98 αντίστοιχα (Πίνακας 12, Εικόνες 13,14).

Στον Πίνακα 3 περιέχονται τα σημαντικότερα εργαστηριακά ευρήματα των διαβητικών ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα».

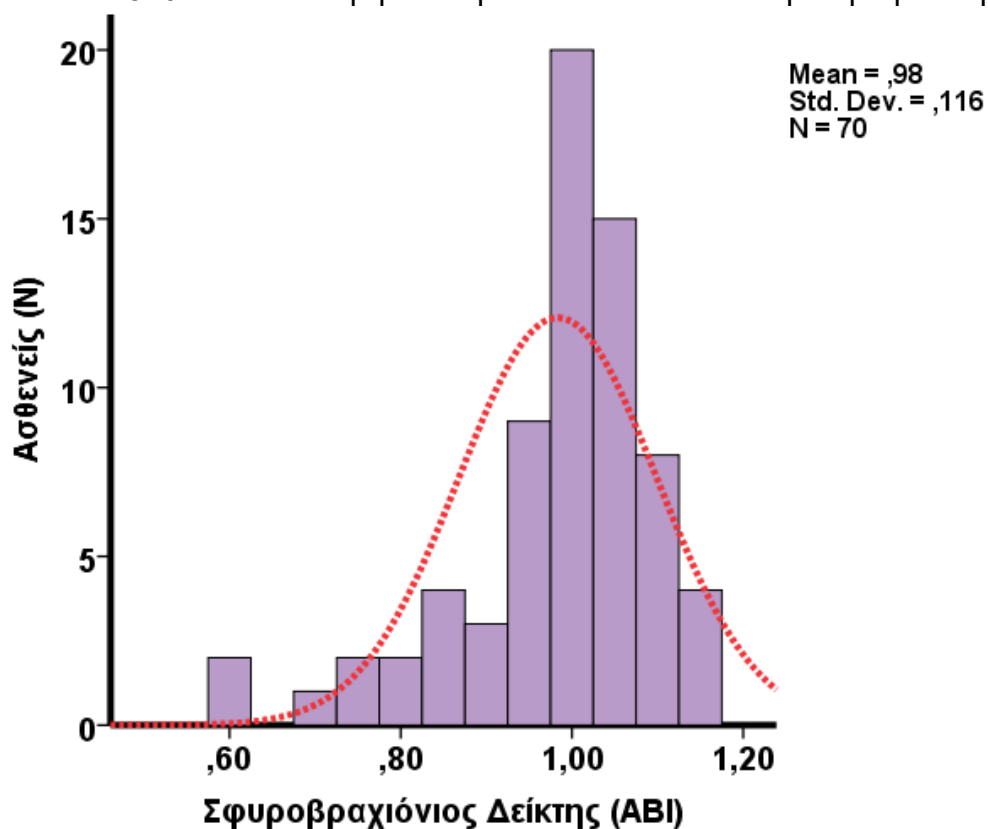
Πίνακας 12.
Εργαστηριακά ευρήματα ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα»

	Μέση τιμή	95% C.I.
Ηλικία (έτη)	69,3	66,5 - 72,03
Βάρος (kg)	86,6	81,2 - 91,9
Ύψος (m)	1,65	1,63 - 1,67
BMI	31,4	29,9 - 32,9
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	11,02	9,1 - 12,9
Κάπνισμα (Πακέτα – έτη)	18,3	14,2 - 22,4
ABI	0,98	0,95 - 1,01
HbA1c	7,22	6,90 - 7,54
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)	149	137- 160
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	0,99	0,92 - 1,07
eGFR (CKD-EPI)	73,08	67,25 - 78,90
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	171	162 - 180
LDL (mg/dl)	95	86 - 104
HDL (mg/dl)	42	39 - 45
Αθηρωματικός δείκτης (Chol/HDL)	4,17	3,86 - 4,48
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	165	140- 191

Εικόνα 13. Κατανομή των τιμών της HbA1c στον πληθυσμό μελέτης



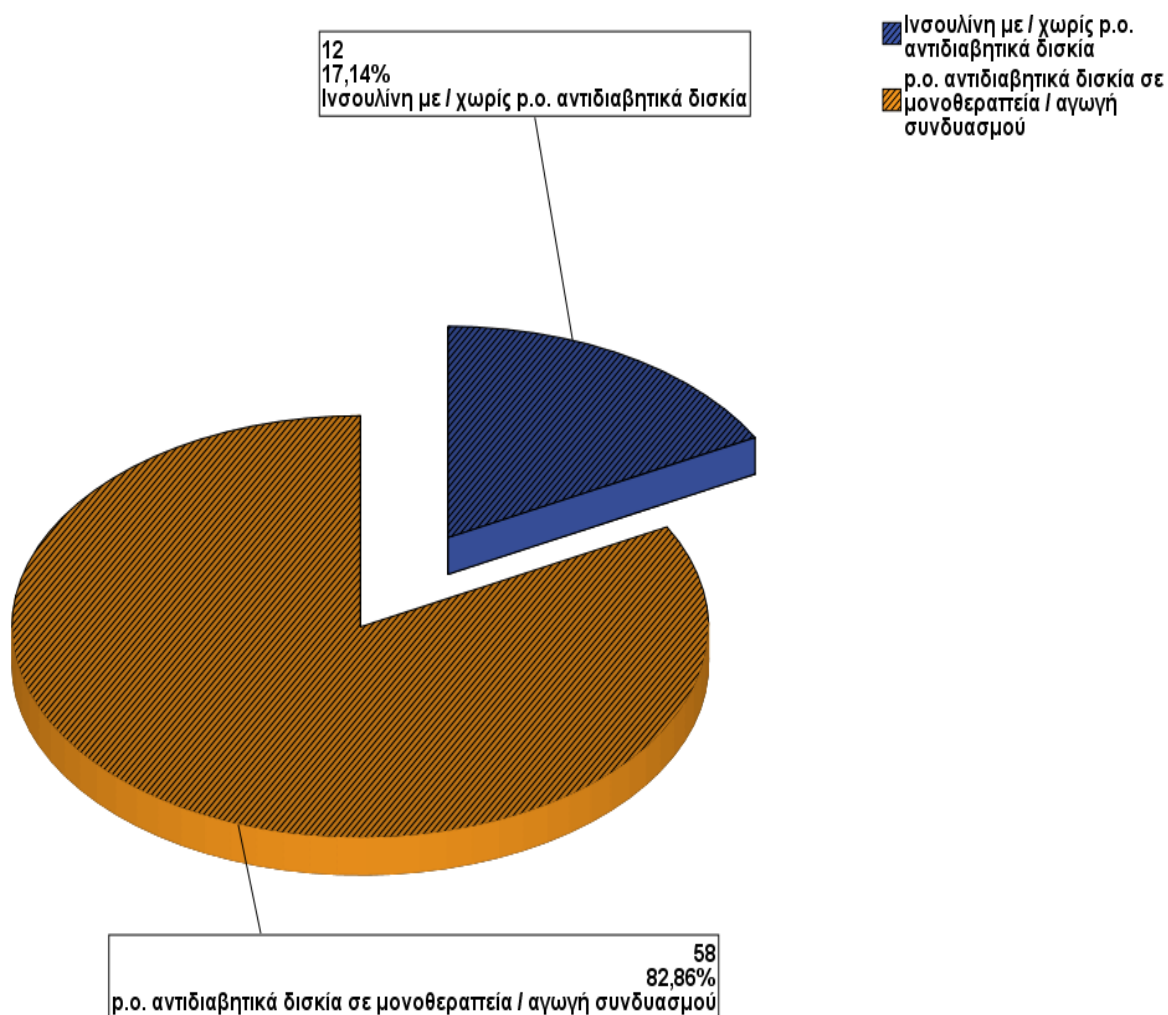
Εικόνα 14. Κατανομή των τιμών του ABI στον πληθυσμό μελέτης



4.III. Η αντιδιαβητική αγωγή των ασθενών

Σε σύνολο 70 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που συμμετείχαν στη μελέτη «Χαλκίδα» ποσοστό 17,1% (N=12) ελάμβανε θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς αντιδιαβητικά δισκία ενώ ποσοστό 82,9 % (N=58) ελάμβανε p.o. αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία ως μονοθεραπεία ή αγωγή συνδυασμού (Εικόνα 15).

Εικόνα 15. Η χορηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή στους ασθενείς της μελέτης «Χαλκίδα»



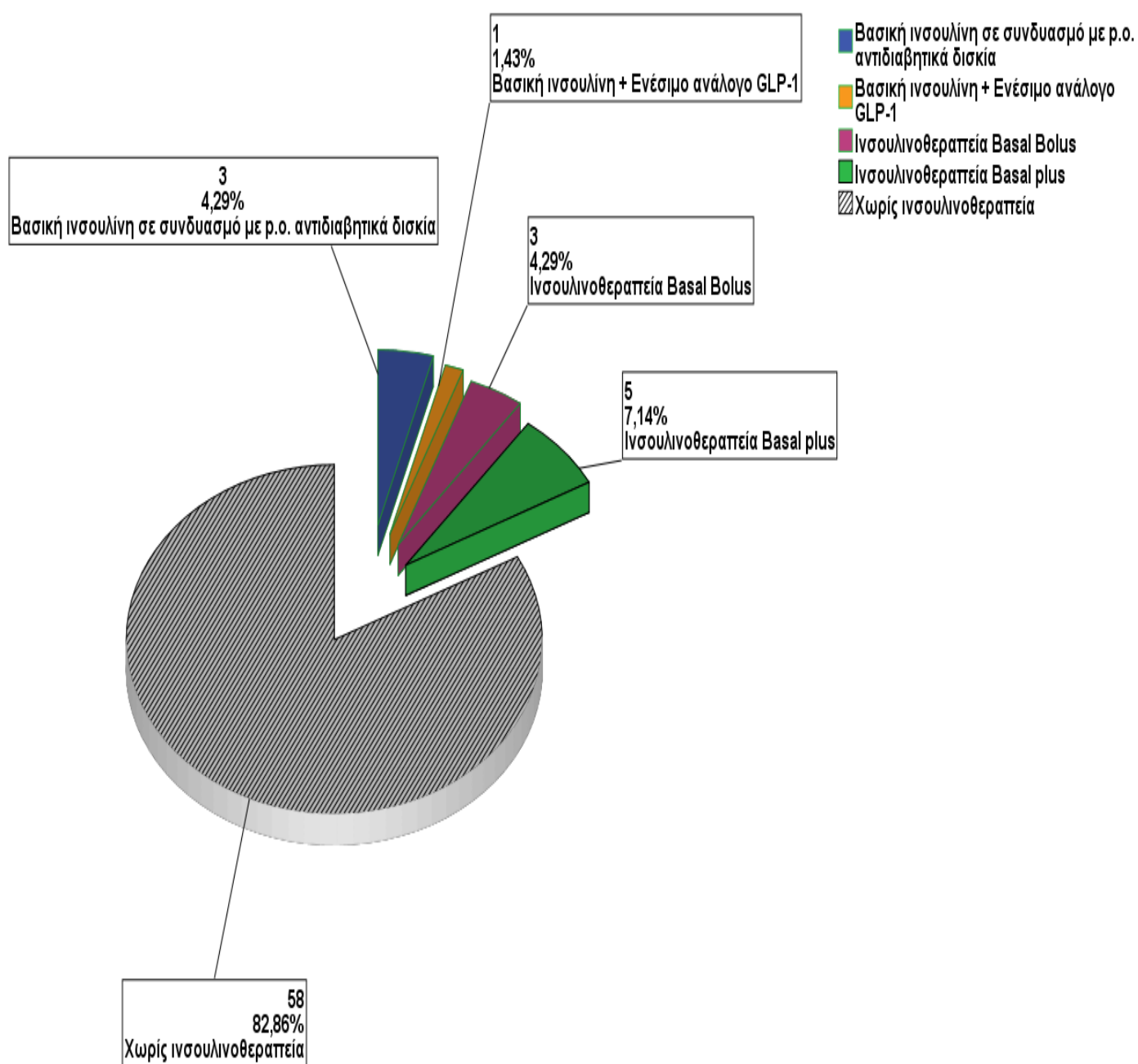
Η μετφορμίνη ήταν το συχνότερα χορηγούμενο p.o. αντιδιαβητικό φάρμακο σε ποσοστό 82,9% των ασθενών της μελέτης (N=58 άτομα) είτε ως μονοθεραπεία είτε ως αγωγή συνδυασμού, ακολουθούμενη από τους αναστολείς του ενζύμου DPP-4 (Διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4) που ελάμβανε ποσοστό 50% των ασθενών (N=50 άτομα). Επιπλέον, ποσοστό 15,7% του δείγματος (N=11 ασθενείς) ελάμβανε θεραπεία με σουλφονουλουρία και 5,7% (N=4 ασθενείς) ήταν σε αγωγή με SGLT-2 αναστολείς.

Ινσουλινοθεραπεία χορηγούταν σε ποσοστό 17,1% των ασθενών της μελέτης (N=12 άτομα) που ήταν κατανεμημένα στα εξής θεραπευτικά σχήματα (Εικόνα 16) :

- 4,3% (N=3 ασθενείς) ελάμβαναν βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με p.o. αντιδιαβητικά δισκία
- 7,1% (N=5 ασθενείς) ελάμβαναν αγωγή ινσουλινοθεραπείας Basal-plus (1 δόση βασικής +1 δόση γευματικής ινσουλίνης)
- 4,3% (N=3 ασθενείς) ακολουθούσαν εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα Basal-bolus (1 δόση βασικής + 3 δόσεις γευματικής ινσουλίνης)
- 1,4% (N=1 ασθενής) ελάμβανε θεραπεία συνδυασμού βασικής ινσουλίνης με ενέσιμο ανάλογο του GLP-1

Εικόνα 16.

Σχήματα ινσουλινοθεραπείας σε πληθυσμό μελέτης.

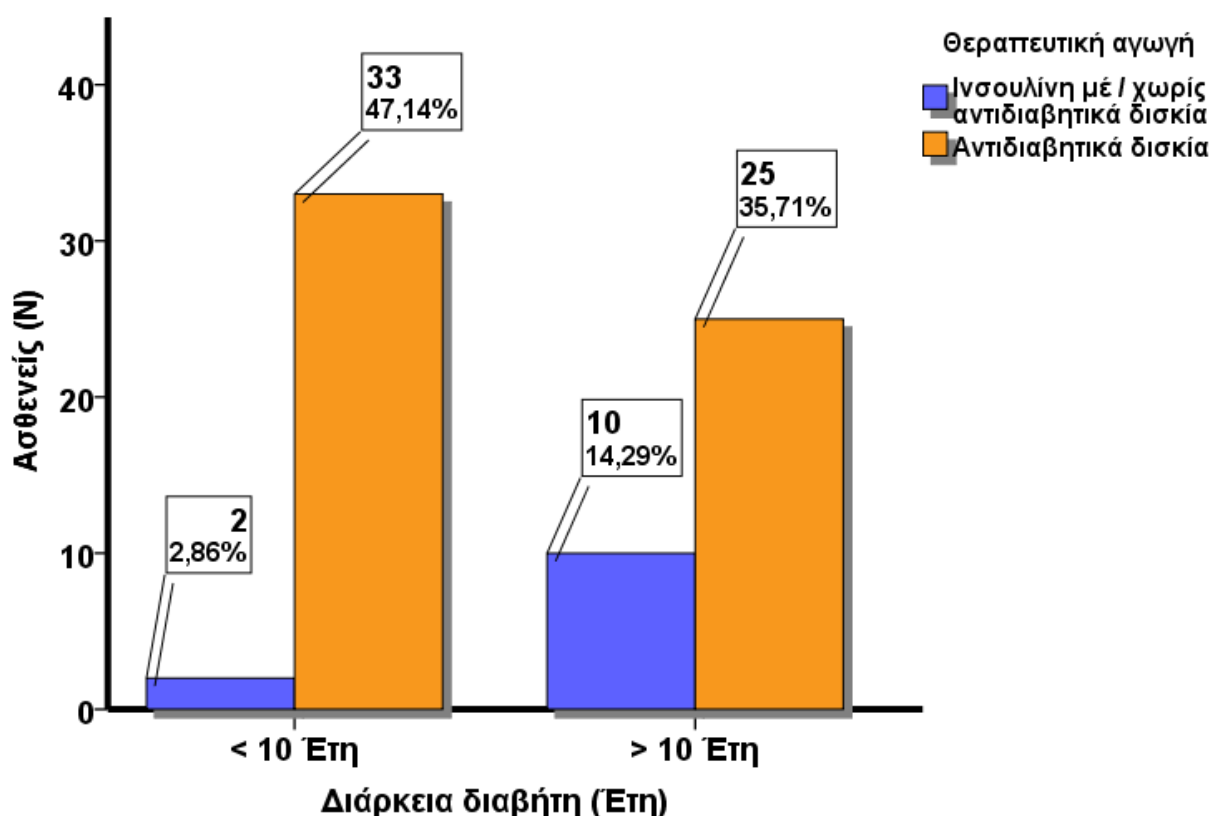


4.IV. Συσχέτιση της αντιδιαβητικής αγωγής με τη διάρκεια της νόσου, τον γλυκαιμικό έλεγχο και τον μετρούμενο ABI

Η διάρκεια της νόσου σχετίστηκε σημαντικά με το είδος της χορηγούμενης αντιδιαβητικής αγωγής. Οι ασθενείς με διάρκεια διαβήτη > 10 έτη ελάμβαναν ινσουλινοθεραπεία με ή χωρίς p.o. αντιδιαβητικά δισκία σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγούνταν μόνο p.o. αγωγή ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός (35,71% έναντι 14,29%, $\chi^2=6,437$, $p=0,011$, Εικόνα 17).

Εικόνα 17.

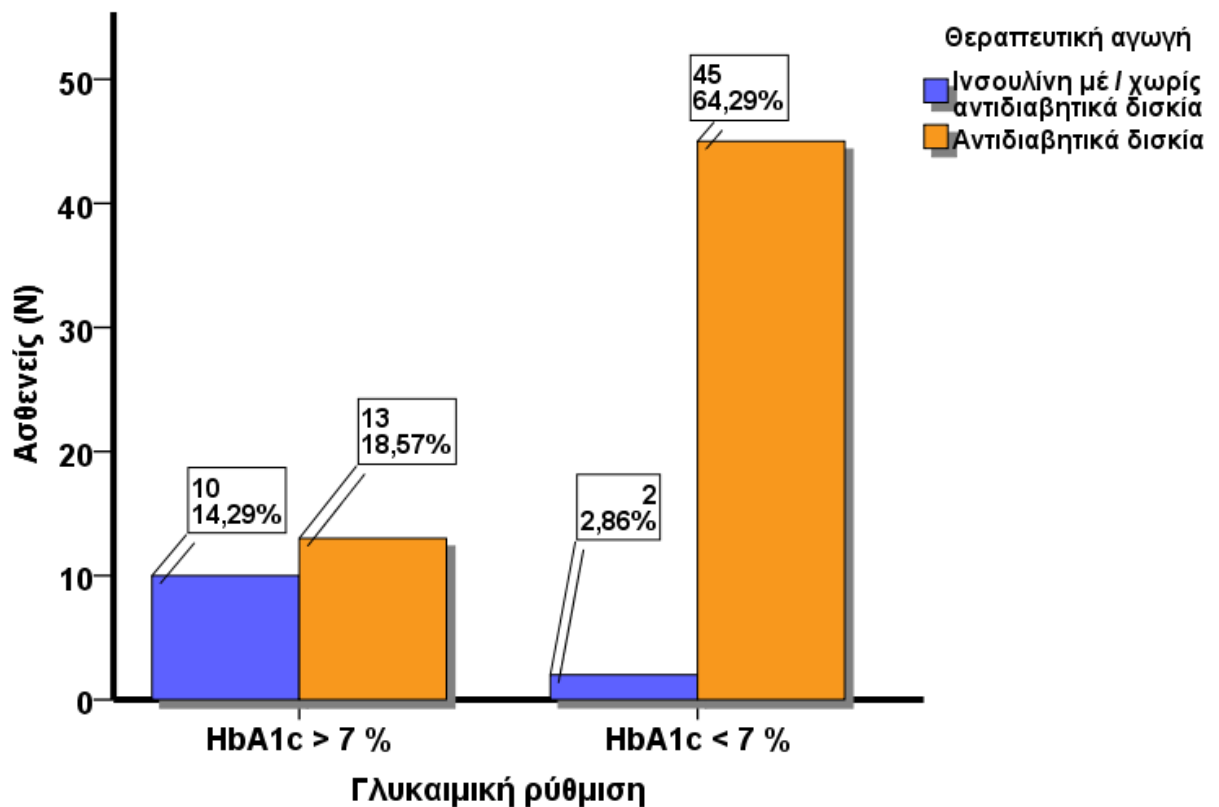
Συσχέτιση αντιδιαβητικής θεραπείας με διάρκεια νόσου.



Οι ασθενείς με επαρκή γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA1c < 7\%$) ελάμβαναν συχνότερα π.ο. αγωγή ως μονοθεραπεία ή συνδυασμό, έναντι εκείνων στους οποίους χορηγούνταν ινσουλινοθεραπεία με ή χωρίς π.ο. αντιδιαβητικά δισκία ($64,29\%$ έναντι $2,86\%$, $\chi^2=16,726$, $p<0,001$, Εικόνα 18).

Εικόνα 18.

Συσχέτιση αντιδιαβητικής θεραπείας με γλυκαιμικό έλεγχο



Οι ασθενείς που ελάμβαναν p.o. αγωγή ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια διαβήτη και σημαντικά χαμηλότερες τιμές HbA1c και ABI έναντι των ατόμων που ελάμβαναν ινσουλινοθεραπεία με ή χωρίς p.o. αντιδιαβητικά δισκία, γεγονός που αντανακλά τη φυσική εξέλιξη της νόσου και τη δυσχέρεια επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων με την πάροδο του χρόνου.

Παράλληλα το εύρημα αυτό είναι ενδεικτικό της καθυστερημένης ένταξης των διαβητικών ασθενών σε ινσουλινοθεραπεία ως συνέπεια της κλινικής αδράνειας (Πίνακας 13).

Πίνακας 13.
Σύγκριση υπο-ομάδων ασθενών
βάσει της χορηγούμενης αντιδιαβητικής θεραπείας.

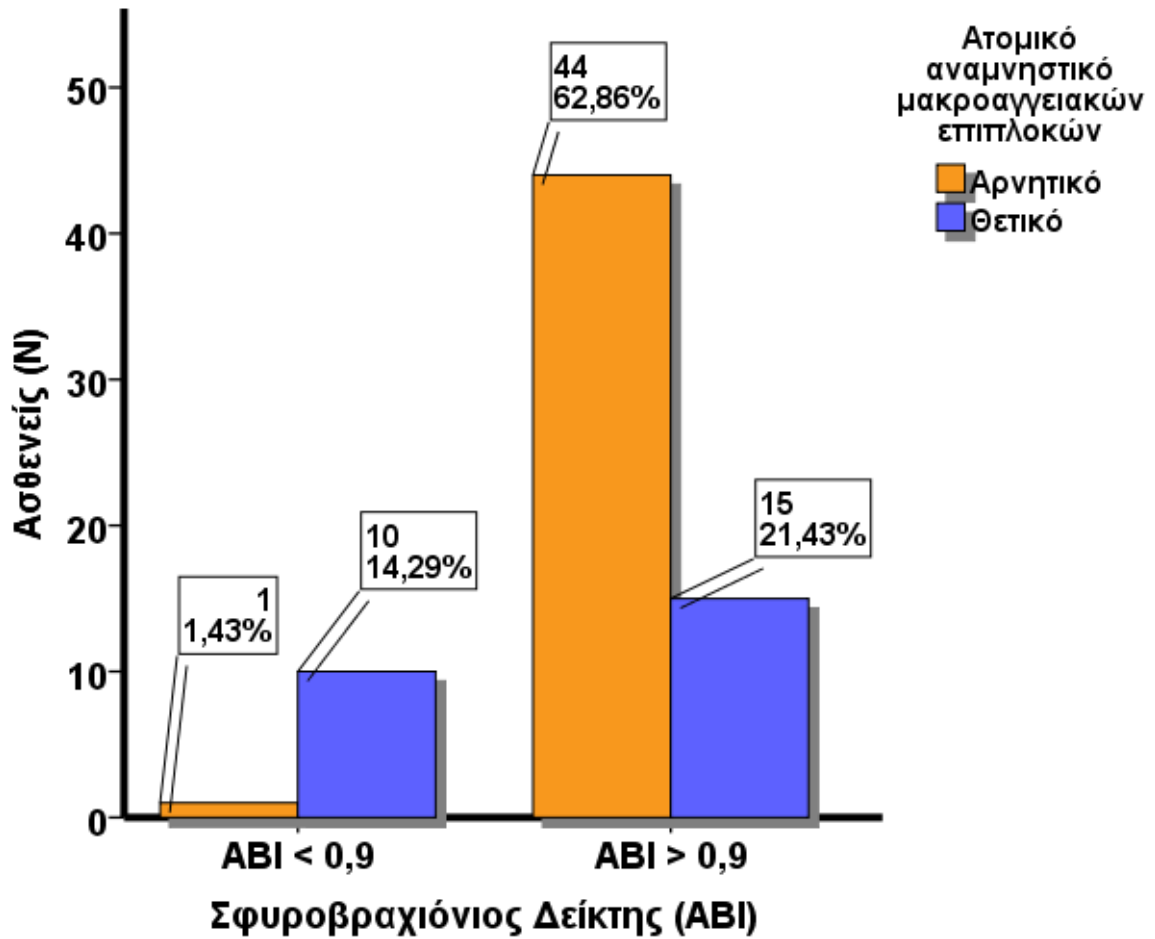
	Ασθενείς σε p.o. αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό	Ασθενείς σε ινσουλινοθεραπεία +/- αντιδιαβητικά δισκία	p
ABI	0,99 ± 0,10 (95% C.I.)	0,92 ± 0,14 (95% C.I.)	0,047
HbA1c (%)	6,9± 1,02 (95% C.I.)	8,7 ± 1,6 (95% C.I.)	<0,001
Διάρκεια νόσου (έτη)	9,7 ± 7,2 (95% C.I.)	17,1 ± 8,1 (95% C.I.)	0,002

4.V. Συσχετίσεις της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας με τον ABI

Οι ασθενείς με θετικό ατομικό αναμνηστικό μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ οπου ανήκουν η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), η στένωση των καρωτίδων και η προϋπάρχουσα περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) εμφάνιζαν παθολογικά χαμηλές τιμές $ABI < 0,9$ σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό έναντι εκείνων με αρνητικό ατομικό αναμνηστικό μακροαγγειοπάθειας (14,29 % έναντι 1,43 % , $\chi^2=17,317$ O.R.=3,57, $p<0,001$, Εικόνα 3).

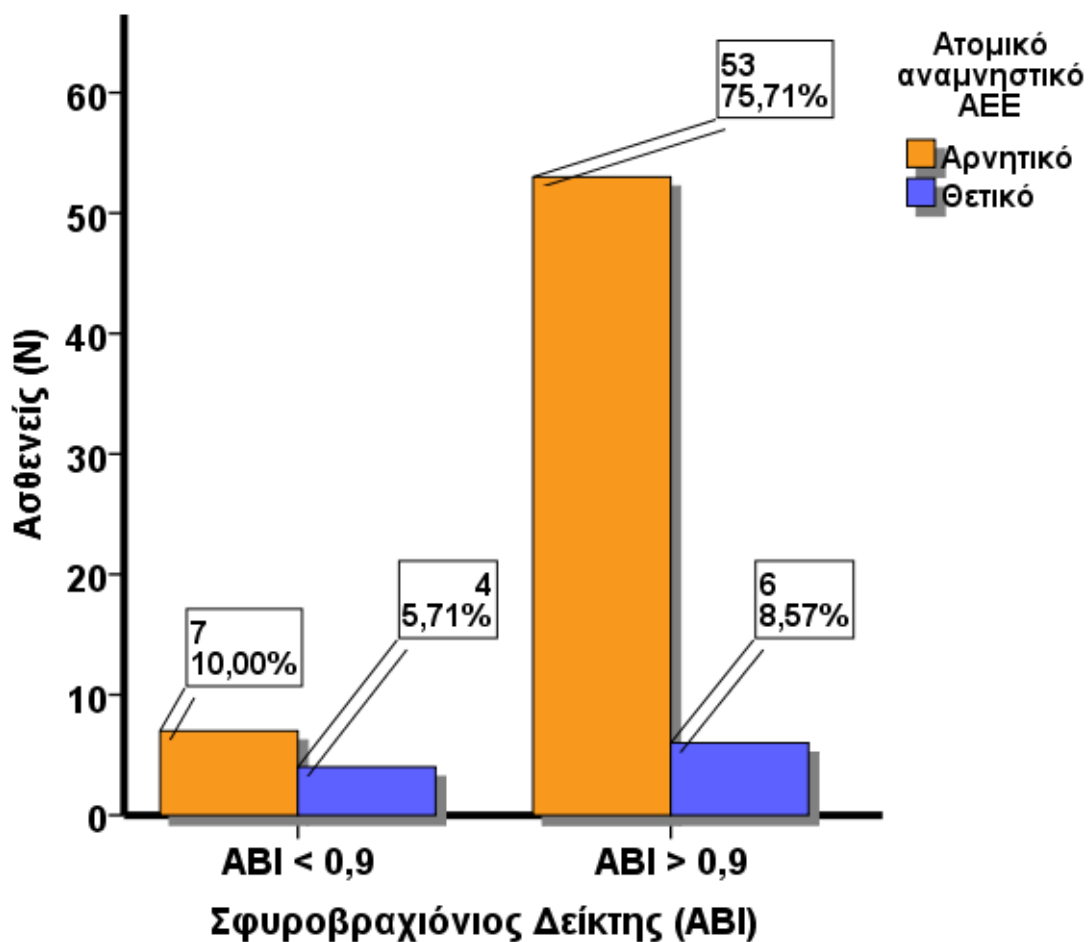
Αντίστροφα οι διαβητικοί ασθενείς της μελέτης δίχως ιστορικό μακροαγγειακών βλαβών είχαν φυσιολογικές τιμές $ABI > 0,9$ σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με όσους ασθενείς είχαν αντιστοίχως θετικό ατομικό αναμνηστικό (62,86 % έναντι 21,43%, $p< 0,001$, Εικόνα 19).

Εικόνα 19.
 Συσχέτιση παθολογικών τιμών ABI
 με θετικό ιστορικό μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη.



Οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό παλαιού ΑΕΕ εμφάνιζαν φυσιολογικές τιμές ABI > 0,9 σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό έναντι εκείνων με θετικό αντίστοιχο ατομικό αναμνηστικό (75,71 % έναντι 8,57 % , $\chi^2=5,195$, $p=0,023$, Εικόνα 20).

Εικόνα 20.
Συσχέτιση τιμών ABI με ιστορικό ΑΕΕ.

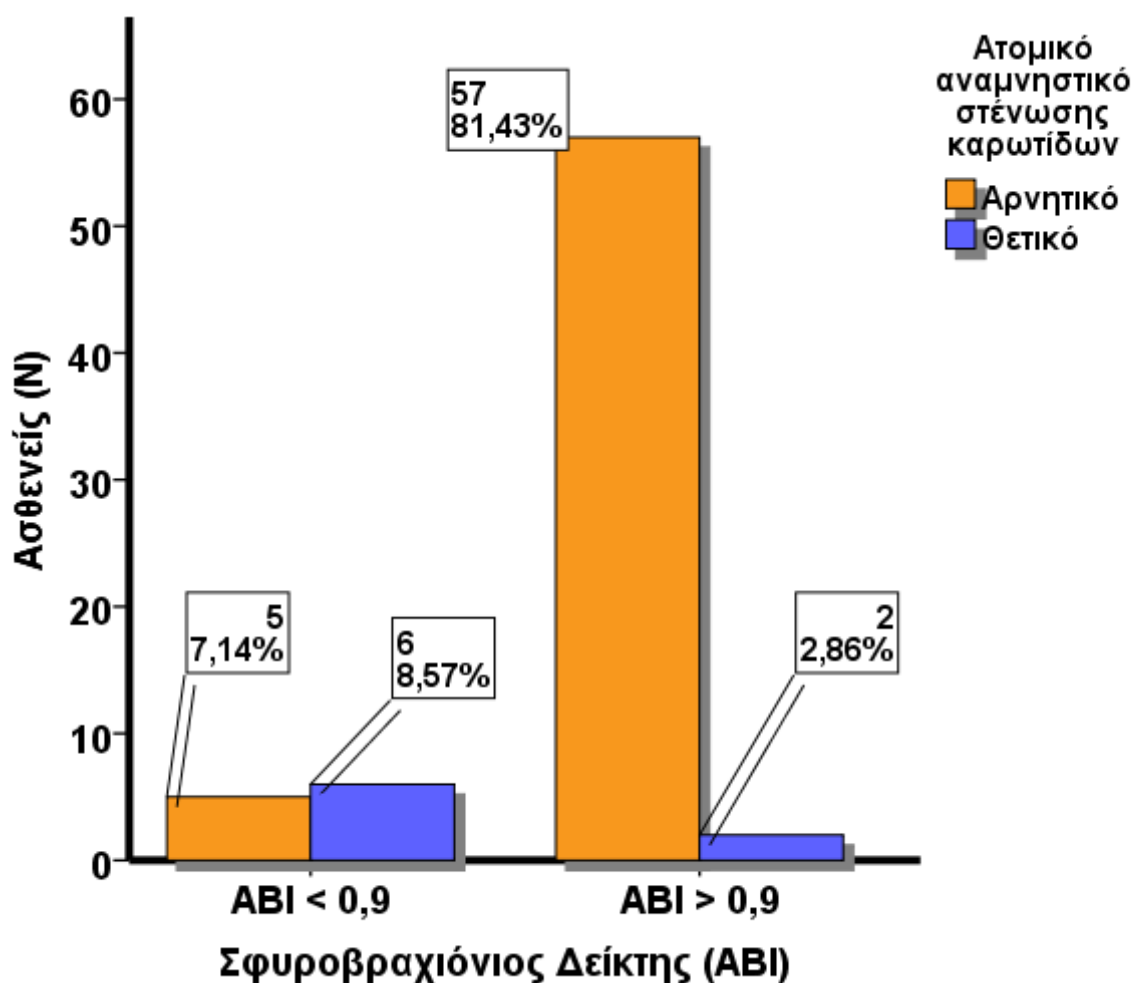


Οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό στένωσης των καρωτίδων εμφάνιζαν φυσιολογικές τιμές ABI > 0,9 σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό έναντι εκείνων με θετικό αντίστοιχο ατομικό αναμνηστικό (81,43 % έναντι 2,86 % , $\chi^2=23,969$, $p<0,001$, Εικόνα 5).

Αντίστροφα οι διαβητικοί ασθενείς της μελέτης με θετικό ιστορικό στένωσης των καρωτίδων είχαν παθολογικές τιμές ABI < 0,9 σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με όσους ασθενείς είχαν αντιστοίχως αρνητικό ατομικό αναμνηστικό (8,57 % έναντι 7,14 % , $p<0,001$, Εικόνα 21).

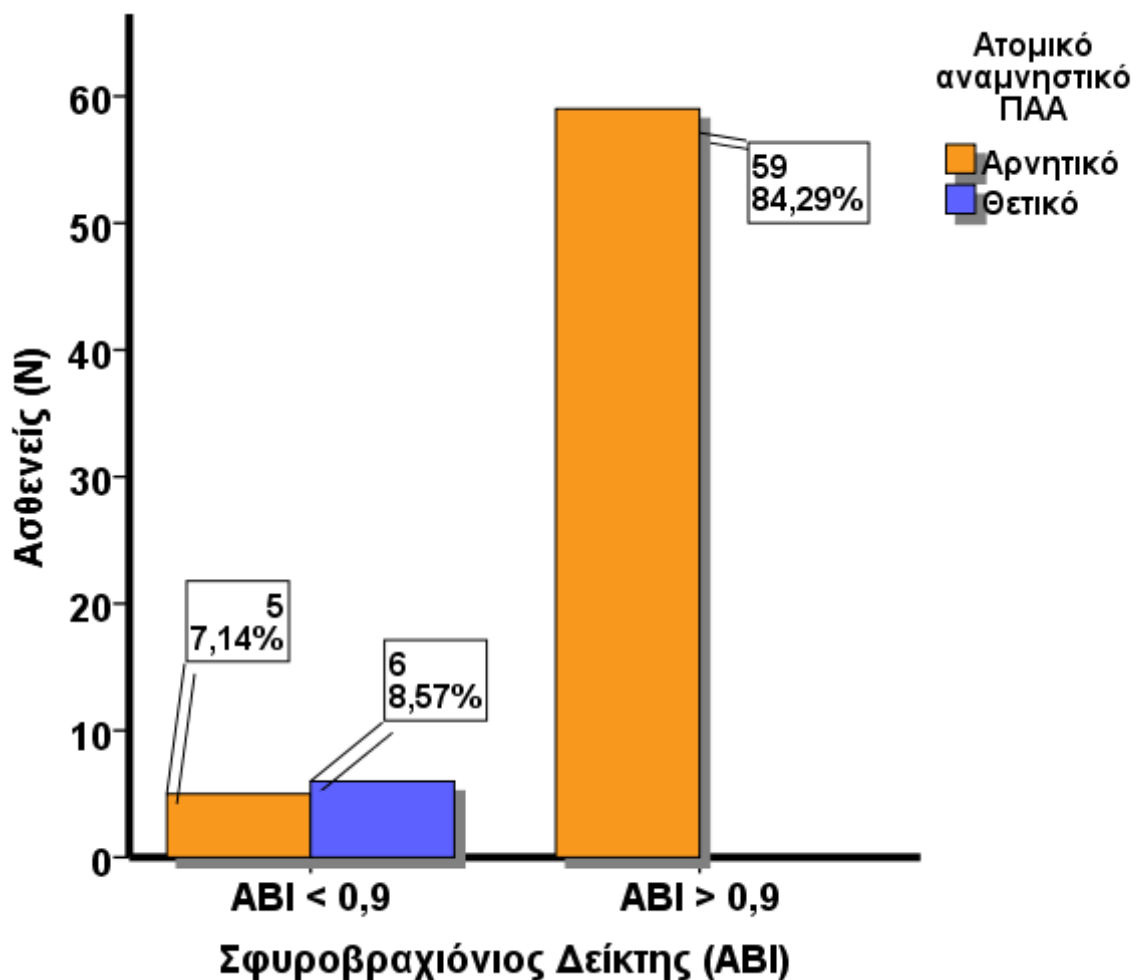
Εικόνα 21.

Συσχέτιση τιμών ABI με ιστορικό στένωσης των καρωτίδων.



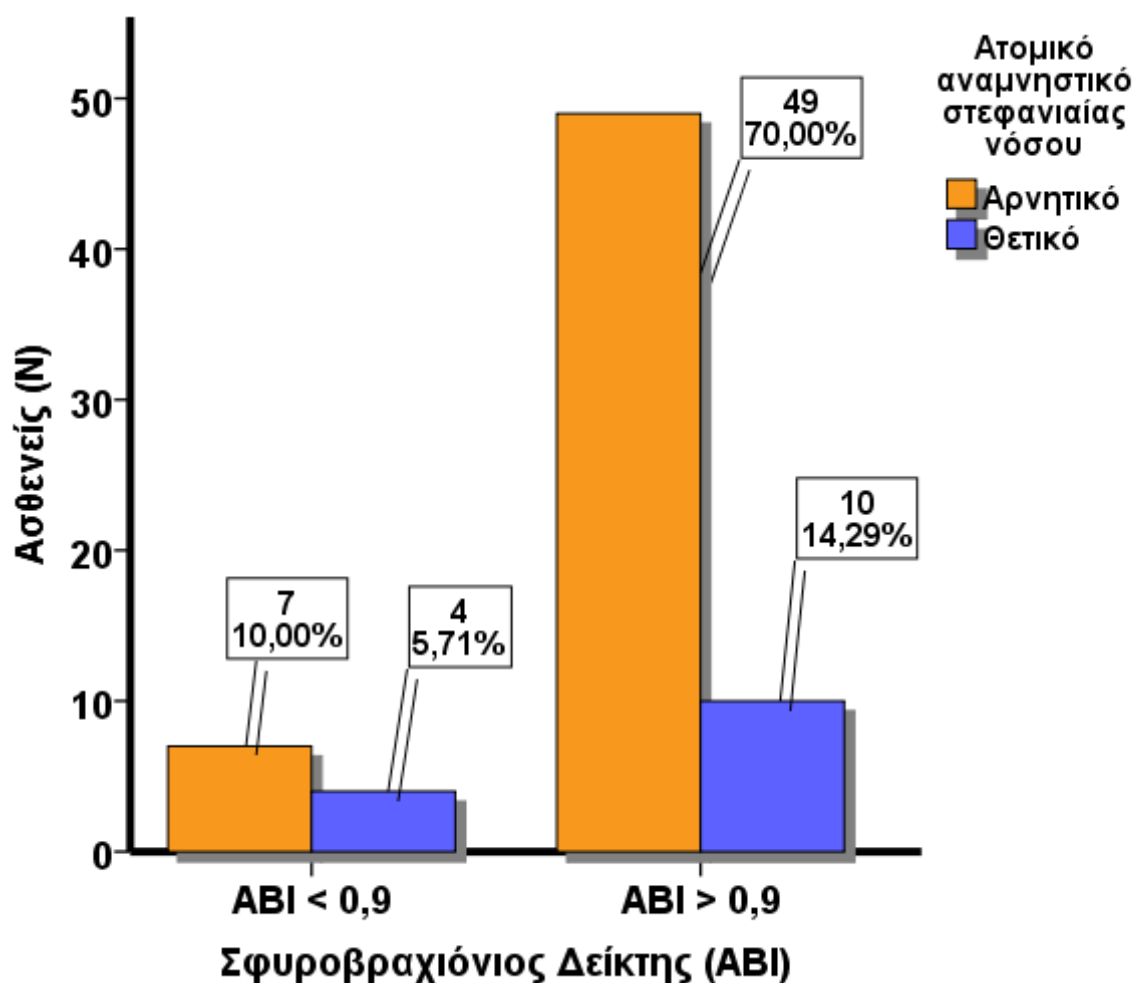
Αναμενόμενα τα άτομα με θετικό ιστορικό γνωστής ΠΑΑ είχαν παθολογικές τιμές ABI < 0,9 σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με εκείνους με αντιστοίχως αρνητικό ατομικό αναμνηστικό (8,57 % έναντι 7,14 %, $\chi^2=35,199$, $p < 0,001$, Εικόνα 6). Επιπλέον, δεν καταγράφηκαν φυσιολογικές τιμές ABI σε κανέναν διαβητικό ασθενή με προϋπάρχουσα ΠΑΑ (Εικόνα 22).

Εικόνα 22.
Συσχέτιση τιμών ABI με ιστορικό γνωστής ΠΑΑ



Οι ασθενείς με αρνητικό ιστορικό ΣΝ είχαν φυσιολογικές τιμές ABI > 0,9 σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με εκείνους με θετικό ατομικό αναμνηστικό (70 % έναντι 14,29 % αντίστοιχα) αλλά λόγω του μεγέθους του δείγματος της παρούσας μελέτης δεν διαπιστώθηκε στατιστική σημαντικότητα ($\chi^2=2,184$, $p<0,139$, Εικόνα 23).

Εικόνα 23.
Συσχέτιση τιμών ABI με ιστορικό ΣΝ



Οι διαβητικοί ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη «Χαλκίδα» και είχαν θετικό ατομικό αναμνηστικό ΑΕΕ, στένωσης των καρωτίδων, γνωστής προϋπάρχουσας ΠΑΑ ή ΣΝ εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες μέσες τιμές ABI συγκριτικά με τους ασθενείς με αρνητικό ιστορικό αντίστοιχων επιπλοκών της νόσου.

Το εύρημα αυτό διαπιστώθηκε αφ' ενός σε κάθε περίπτωση μακροαγγειακής επιπλοκής ξεχωριστά, αλλά και στο σύνολο τους επί του πληθυσμού της μελέτης αφ' ετέρου (Πίνακας 14).

Πίνακας 14.

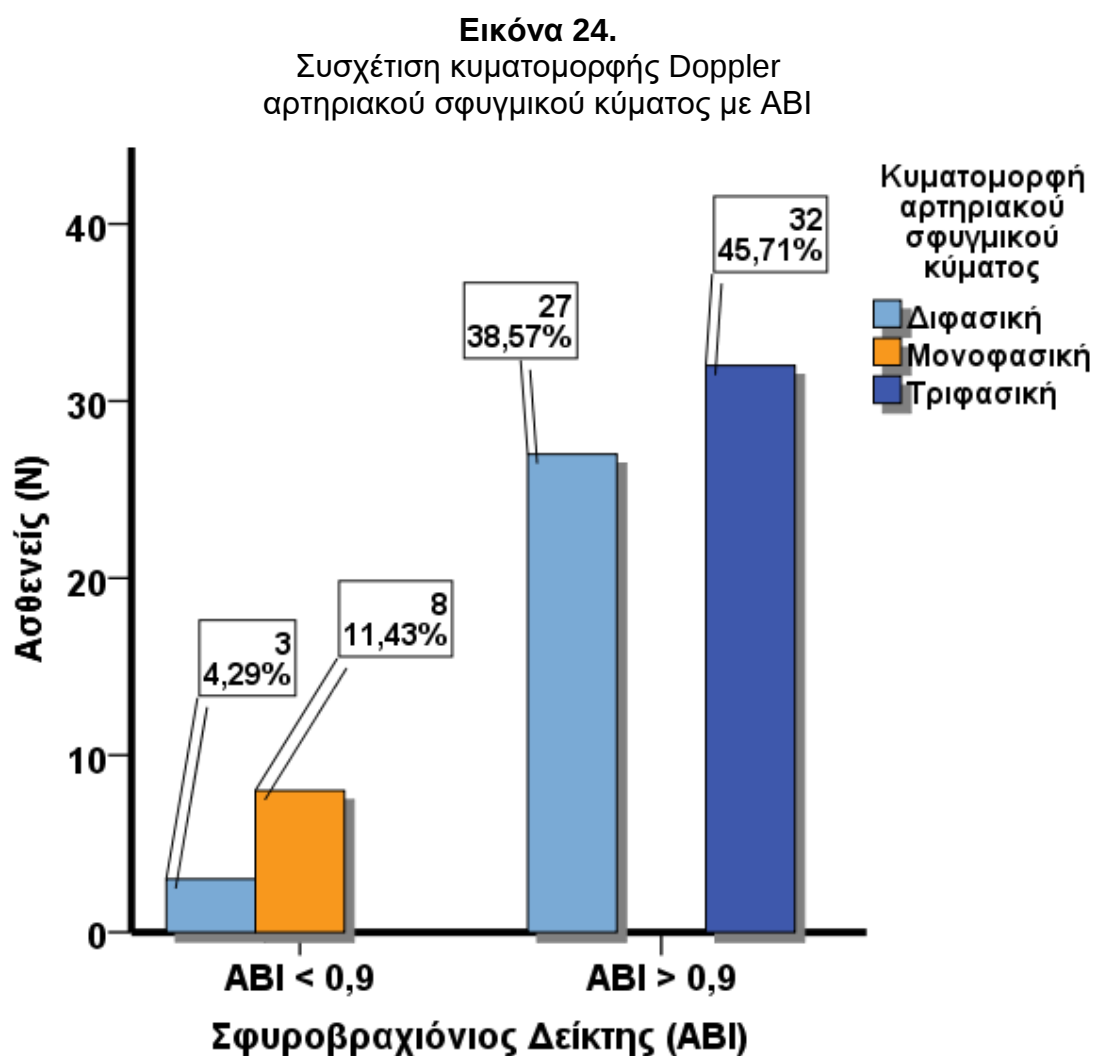
Καταγραφή σημαντικά χαμηλότερων μέσων τιμών ABI σε διαβητικούς ασθενείς με ιστορικό μακροαγγειακών επιπλοκών της νόσου

		ABI	p
Στεφανιαία Νόσος	Ναι	0,96 ± 0,15 (95% C.I.)	0,042
	Όχι	0,98 ± 0,10 (95% C.I.)	
ΑΕΕ	Ναι	0,90 ± 0,14 (95% C.I.)	0,023
	Όχι	0,99 ± 0,10 (95% C.I.)	
Νόσος καρωτίδων	Ναι	0,82 ± 0,13 (95% C.I.)	<0,001
	Όχι	1,00 ± 0,09 (95% C.I.)	
Γνωστή ΠΑΑ	Ναι	0,73 ± 0,10 (95% C.I.)	<0,001
	Όχι	1,00 ± 0,08 (95% C.I.)	
Μακροαγγειακές επιπλοκές συνολικά	Ναι	0,92 ± 0,15 (95% C.I.)	<0,001
	Όχι	1,01 ± 0,06 (95% C.I.)	

4.VI. Συσχέτιση της κυματομορφής του αρτηριακού σφυγμικού κύματος με τον ABI

Η καταγεγραμμένη με Doppler κυματομορφή του σφυγμικού κύματος των περιφερικών αγγείων στα κάτω άκρα (οπίσθια κνημιαία και ραχιαία αρτηρία του ποδός) αναμενόμενα σχετίστηκε με τις τιμές του ABI.

Οι ασθενείς με τριφασικές ή διφασικές κυματομορφές είχαν φυσιολογικές τιμές ABI > 0,9 σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό συγκριτικά με όσους εμφάνιζαν μονοφασικές κυματομορφές περιφερικού αρτηριακού σφυγμικού κύματος ($\chi^2=49,615$, $p<0,001$, Εικόνα 24).

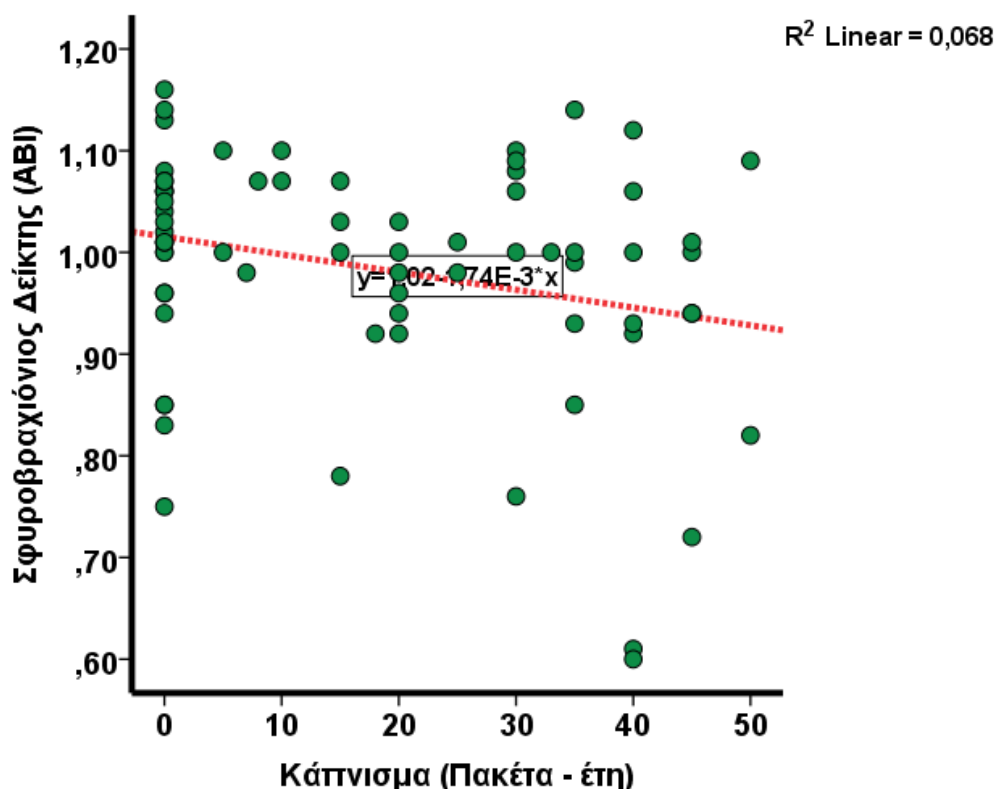


4.VII. Η αρνητική γραμμική συσχέτιση του καπνίσματος, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της HbA1c και του Αθηρωματικού Δείκτη (Chol/HDL) με τον ABI

Το κάπνισμα συσχετίζεται με την εμφάνιση ΠΑΑ ως παράγοντας κινδύνου κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο. Στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη «Χαλκίδα» παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του μετρούμενου ABI και της χρήσης καπνού, εκφρασμένης ποσοτικά σε πακέτα-έτη. Συνεπώς οι βαρύτεροι καπνιστές είχαν πολύ χαμηλότερες τιμές του ABI. (Συντ/τής συσχέτισης Pearson=-0,026, $p=0,015$, Εικόνα 25).

Εικόνα 25.

Αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ABI.

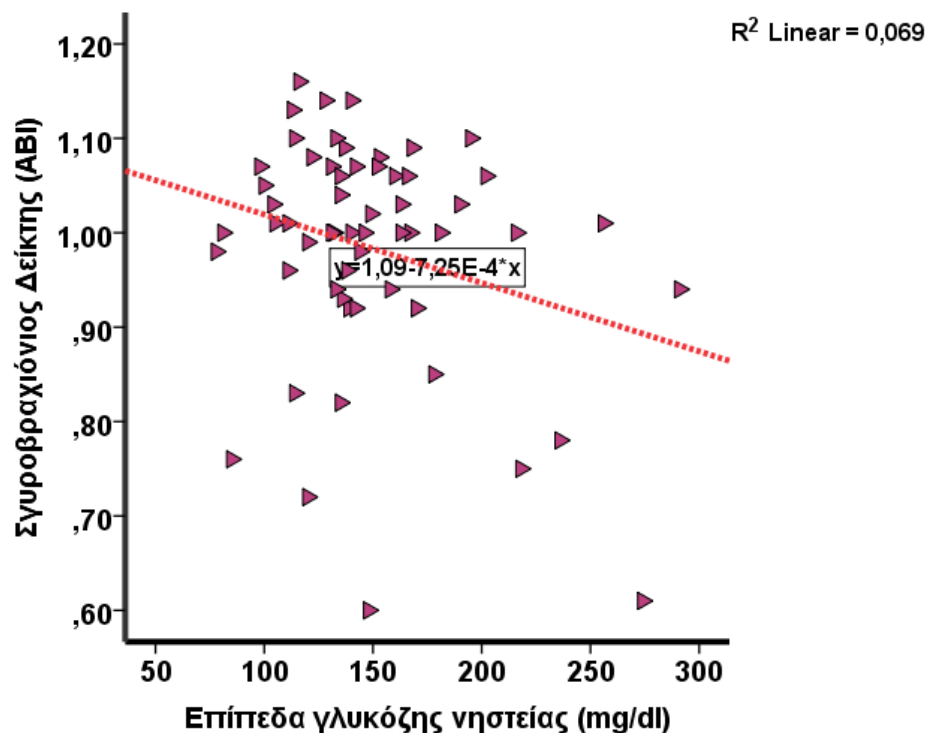


Ο ΣΔ αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου που συνδέεται αιτιολογικά με την εμφάνιση ΠΑΑ. Στο δείγμα της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε πως ο γλυκαιμικός έλεγχος, εκφραζόμενος ποσοτικά με τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), έχει στατιστικά σημαντικές αρνητικές γραμμικές συσχετίσεις με τις τιμές του ABI.

Ειδικότερα, οι ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση και υψηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας ή HbA1c είχαν χαμηλότερες τιμές ABI (Συντελεστές συσχέτισης Pearson=-0,262, $p=0,024$ και Spearman's $\rho = -0,236$, $p=0,025$ για τη γλυκόζη και την HbA1c αντίστοιχα, Εικόνες 26 & 27).

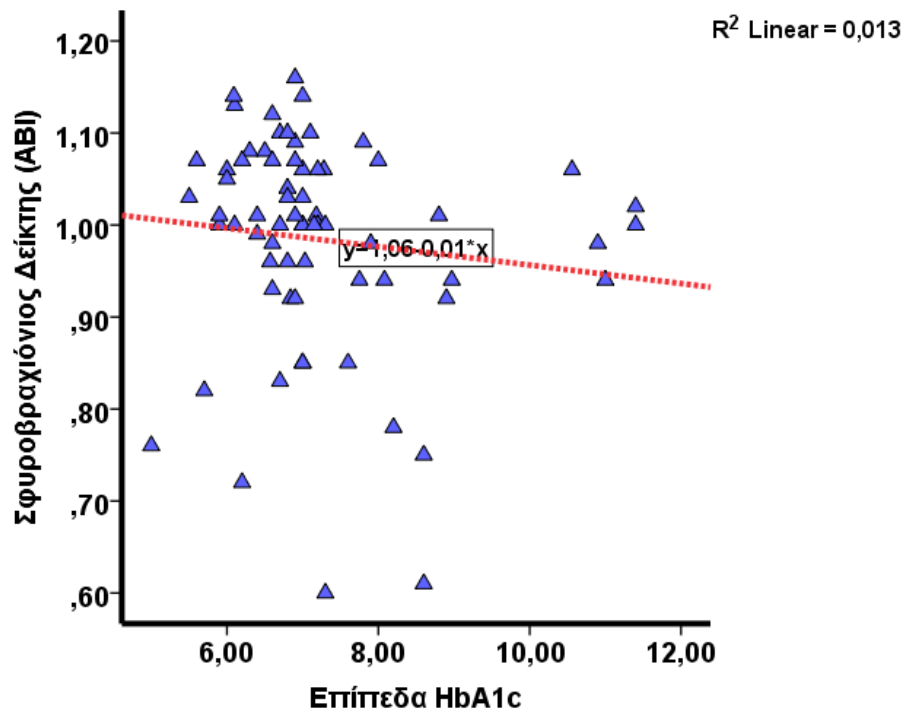
Εικόνα 26.

Αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ γλυκόζης πλάσματος νηστείας και ABI.



Εικόνα 27.

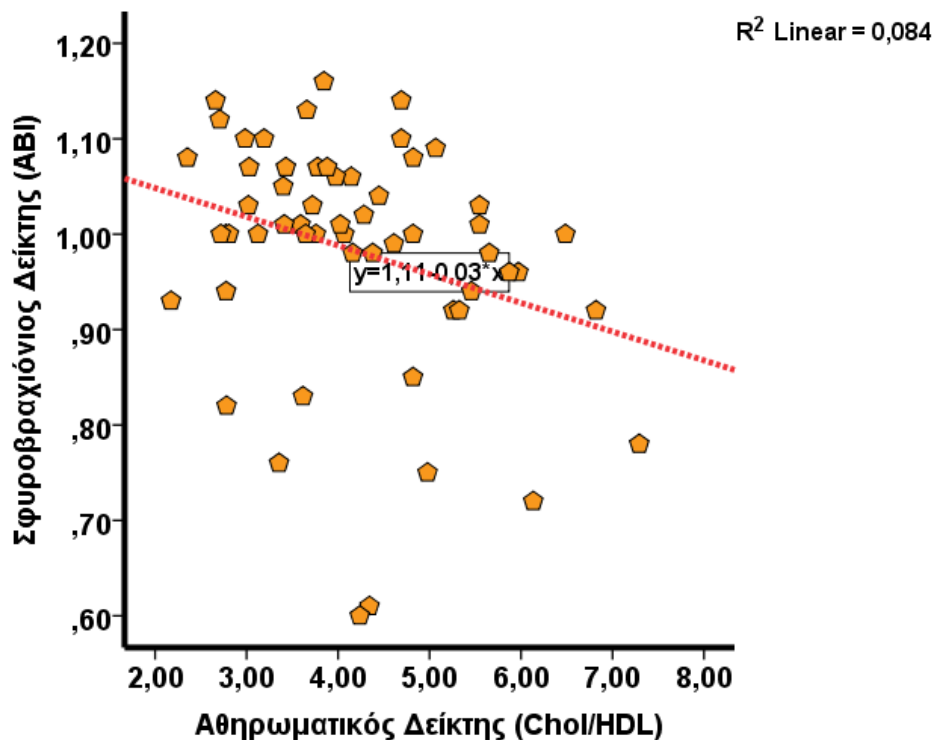
Αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ HbA1c και ABI.



Το αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ των διαβητικών ασθενών σχετίζεται κλινικά με την εμφάνιση ΠΑΑ. Οι ασθενείς της μελέτης παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αθηρωματικού δείκτη που ορίζεται ως το πηλίκο της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη (T-Chol/HDL) και του μετρούμενου ABI (Συντ/τής συσχέτισης Pearson=-0,289, $p=0,029$, Εικόνα 28).

Εικόνα 28.

Αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ αθηρωματικού δείκτη και ABI.



5. Συζήτηση

5.1. Η ΠΑΑ ως μακροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη

Η μακροαγγειοπάθεια στους ασθενείς με ΣΔ αποτελεί συνέπεια της μακροχρόνιας επίδρασης της υπεργλυκαιμίας στο αρτηριακό δίκτυο και εκδηλώνεται ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), στεφανιαία νόσος (ΣΝ), περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ) και ως στένωση των καρωτίδων. ⁽⁹⁶⁾

Η ΠΑΑ αφορά αθηροσκληρωτικές βλάβες που αφορούν στις αρτηρίες των κάτω άκρων και παρατηρείται συχνότερα σε διαβητικά σε σχέση με μη διαβητικά άτομα. ⁽⁹⁷⁾

Αντιστρόφως, φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με αθηροσκληρωτικές αγγειακές βλάβες των κάτω άκρων που εμφανίζουν χαμηλές τιμές σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ARIC. ⁽⁹⁸⁾

Η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ABI) αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης καθώς παρέχει σημαντικές διαγνωστικές αλλά και προγνωστικές πληροφορίες αναφορικά με το καρδιαγγειακό σύστημα, ιδίως σε διαβητικούς ασθενείς. ⁽⁹⁹⁾

Ο επιπολασμός της ΠΑΑ σε διαβητικούς ασθενείς εκτιμάται μεταξύ 20-30% σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες (UKPDS, PARTNERS, NHANES, POPADAD) ενώ σχετίζεται με την ηλικία των ασθενών, τη διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη και την επάρκεια του γλυκαιμικού ελέγχου. ^(24,28,34-39)

Στη μελέτη «Χαλκίδα» η συχνότητα καταγραφής παθολογικά χαμηλού ABI (<0,9) εκτιμήθηκε σε 15,7% του συνολικού δείγματος των ασθενών

ανεξάρτητα από την τυχόν παρουσία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων διαλείπουσας χωλότητας ή κρίσιμης ισχαιμίας. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Vicente et al σε ισπανούς ασθενείς όπου το ποσοστό μετρήσεων παθολογικά χαμηλού ABI βρέθηκε στο 11,3% των διαβητικών αρρώστων. ⁽¹⁰⁰⁾

Η ΠΑΑ αποτελεί δείκτη ύπαρξης διάχυτης αθηρωμάτωσης καθώς σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών παρουσιάζουν αρτηριακές βλάβες σε άλλη ανατομική περιοχή. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται συχνά σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. ⁽¹⁰¹⁾

Στον δείγμα της μελέτης «Χαλκίδα» το 35,7% των ασθενών είχε ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής συννοσηρότητας υπό μορφή ΣΝ (20%), ΑΕΕ (14,3%) και ΠΑΑ (8,6%). Ειδικότερα τα άτομα με παθολογικά χαμηλές τιμές καταγεγραμμένου ABI < 0,9 (N=11) είχαν ΣΝ σε ποσοστό 36,4% (N=4), ΑΕΕ σε ποσοστό 36,4% (N=4) και γνωστή ΠΑΑ σε ποσοστό 54,7% (N=6) αντίστοιχα.

5.II. Συσχέτιση ΑΕΕ με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI

Η σχέση μεταξύ ΠΑΑ και ΑΕΕ είναι αμφίδρομη και έχει ως κοινό παρονομαστή τη συστηματική αθηροσκλήρυνση, όπως έχει φανεί σε σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες. Μεταξύ ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ που συμμετείχαν στις μελέτες SCALA και PATHOS ποσοστά 51% και 33,5% αντίστοιχα εμφάνιζαν χαμηλές τιμές ABI. ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

Στον πληθυσμό της μελέτης «Χαλκίδα» το θετικό ατομικό αναμνηστικό ΑΕΕ σχετίστηκε με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI σε σημαντικά μεγαλύτερο

ποσοστό ενώ οι διαβητικοί ασθενείς με ΑΕΕ είχαν χαμηλότερες μέσες τιμές ABI έναντι των υπολοίπων.

Η παρουσία χαμηλών τιμών ABI φαίνεται να κατέχει σημαντική προγνωστική αξία όσον αφορά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε αυτά τα άτομα. ⁽¹⁰⁵⁾

5.III. Συσχέτιση στένωσης των καρωτίδων με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI

Η συνύπαρξη ΠΑΑ με τη στένωση των καρωτίδων έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές κλινικές μελέτες. Ο House και συν. αναφέρουν παρουσία κλινικά σημαντικής στένωσης των καρωτίδων > 50% σε ασθενείς με ιστορικό ΠΑΑ της τάξης του 35%. ^(106,107) Στη μελέτη SMART ποσοστό 14% των αρρώστων με ΠΑΑ εμφάνιζαν στένωση των καρωτίδων. Στην προκειμένη περίπτωση βρέθηκε πως η συννοσηρότητα ΠΑΑ – στένωσης καρωτίδων επηρεαζόταν από την ηλικία των ασθενών, την υψηλή πίεση σφυγμού καθώς και τα χαμηλά επίπεδα του ABI. ⁽¹⁰⁸⁾ Παράλληλα, ο συνδυασμός των δύο συννοσηροτήτων συνοδεύεται από αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια. ⁽¹⁰⁹⁾

Στο δείγμα ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα» διαπιστώθηκε στατιστική σημαντικότητα στη σχέση μεταξύ παθολογικά χαμηλών τιμών ABI < 0,9 και συνύπαρξης νόσου των καρωτίδων. Τα άτομα με ατομικό αναμνηστικό στένωσης των καρωτίδων εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερες μέσες τιμές ABI, έναντι των υπολοίπων.

5.IV. Συσχέτιση στεφανιαίας νόσου με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI

Η συνύπαρξη ΠΑΑ και ΣΝ είναι καλά τεκμηριωμένη σε διαβητικούς ασθενείς. Οι ασθενείς με ΠΑΑ εμφανίζουν πολύ συχνά ΣΝ σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 55-80%, ιδίως σε όσους υποβάλλονται σε επεμβάσεις επαναιμάτωσης των κάτω άκρων.⁽¹¹⁰⁾ Οι Lee και συν. έδειξαν πως σε ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ΣΝ η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών τιμών ABI ήταν 15,9%.⁽¹¹¹⁾ Αξιοσημείωτα στη μελέτη BARI-2D που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 2.240 διαβητικών ατόμων με ΣΝ ποσοστό 19% εμφάνιζε παθολογικά χαμηλές τιμές ABI.⁽¹¹²⁾ Τα άτομα της μελέτης «Χαλκίδα» με ατομικό αναμνηστικό ΣΝ είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ABI, έναντι των υπολοίπων.

Αναμενόμενα οι διαβητικοί ασθενείς με θετικό ατομικό αναμνηστικό ΠΑΑ είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ABI, έναντι των υπολοίπων.

Οι χαμηλές τιμές ABI σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα των διαβητικών ασθενών.^(113,114) Στα άτομα της μελέτης «Χαλκίδα» το θετικό ατομικό αναμνηστικό διαβητικής μακροαγγειοπάθειας σχετίστηκε με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε λαμβάνοντας υπ' όψιν τόσο τη συνολική καρδιαγγειακή συννοσηρότητα όσο και τις επί μέρους κλινικές οντότητες (ΣΝ, ΑΕΕ, ΠΑΑ, στένωση καρωτίδων). Επιπλέον, οι ασθενείς με συννοσηρότητες παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες μέσες τιμές μετρούμενου ABI συγκριτικά με εκείνους δίχως συννοσηρότητες.

5.V. Συσχέτιση γλυκαιμικού έλεγχου και διάρκειας σακχαρώδους διαβήτη με παθολογικά χαμηλές τιμές ABI

Κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατέχει η σταδιακή έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων στα νησίδια του Langerhans με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών στην ενδογενή παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων εξελίσσεται στο χρόνο με αποτέλεσμα τη σταδιακή αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και της HbA1c. Εκτιμάται δε πως η HbA1c αυξάνεται κατά 1% ανά διετία ακόμα και σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με αποτέλεσμα ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος να γίνεται δυσχερής. ^(115,116)

Στο δείγμα της μελέτης «Χαλκίδα» φάνηκε πως το είδος της χορηγούμενης αντιδιαβητικής αγωγής ήταν σε συνάρτηση με τη διάρκεια του διαβήτη καθώς οι ασθενείς με διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από δέκα έτη ελάμβαναν συχνότερα ινσουλίνη έναντι p.o. θεραπείας.

Τα άτομα με μακροχρόνιο ιστορικό διαβήτη ελάμβαναν πιο σύνθετα θεραπευτικά σχήματα αλλά εμφάνιζαν μεγαλύτερες δυσκολίες στην επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων, όπως αποτυπώνονται στα επίπεδα της HbA1c. Ενδεχομένως η όψιμη έναρξη ενέσιμης αγωγής με ινσουλίνη να αποτελεί ως ένα βαθμό ένδειξη κλινικής αδράνειας.

Οι ασθενείς που ελάμβαναν ινσουλίνη εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ABI και μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, γεγονός που συσχετίζει τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΠΑΑ με την επάρκεια του γλυκαιμικού ελέγχου και τη φυσική ιστορία της νόσου.

5.VI. Ποσοτικές συσχετίσεις καπνίσματος, επιπέδων γλυκόζης νηστείας, HbA1c και Αθηρωματικού Δείκτη με ABI

Το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ΠΑΑ.

Η χρήση καπνού αποτελεί τον σημαντικότερο αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΠΑΑ σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς, όπως έχει φανεί σε πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες. ⁽¹¹⁷⁾ Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και εκδήλωσης ΠΑΑ είναι δόσοεξαρτώμενη και εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια του καπνίσματος και τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται ημερησίως. ⁽¹¹⁸⁾ Η πολυκεντρική μελέτη MESA έδειξε πως το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα παραγόντων φλεγμονής (CRP, IL-6), δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (FMD) και παθολογικές τιμές ABI. ⁽¹¹⁹⁾

Στους ασθενείς της μελέτης «Χαλκίδα» διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές αρνητικές γραμμικές συσχετίσεις της χρήσης καπνού (πακέτα-έτη) με τις τιμές του ABI.

Ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΠΑΑ ενώ αντιστρόφως η νόσος παρατηρείται συχνότερα σε διαβητικούς σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς. ^(120,121) Τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c αποτελούν δείκτες της γλυκαιμικής ρύθμισης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία αλλά και τα υψηλά επίπεδα HbA1c που παρατηρούνται σε ανεπαρκώς ρυθμισμένους ασθενείς σχετίζονται με την εκδήλωση μακροαγγειοπάθειας. Σε μελέτη των Παπαζαφειροπούλου και συν που πραγματοποιήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας και του

ABI. ⁽¹²²⁾ Παράλληλα, στη μελέτη ARIC διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων της HbA1c με τον ABI. ⁽¹²³⁾

Οι ασθενείς της μελέτης «Χαλκίδα» παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές αρνητικές γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της HbA1c και των τιμών του μετρούμενου ABI, γεγονός που δείχνει την επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στον κίνδυνο ανάπτυξης ΠΑΑ.

Η υπερλιπιδαιμία αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετα οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των λιπιδίων του πλάσματος, γνωστές ως διαβητική δυσλιπιδαιμία. ⁽¹²⁴⁾ Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης με πολύ υψηλή συγκέντρωση των μικρών πυκνών μορίων LDL και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. ^(125,126) Οι διαταραχές των λιπιδίων που παρατηρούνται στους διαβητικούς ασθενείς σχετίζονται με την εμφάνιση ΠΑΑ ενώ έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, του Αθηρωματικού Δείκτη και του ABI. ⁽¹²⁷⁻¹³⁰⁾

Στους ασθενείς της μελέτης «Χαλκίδα» παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του Αθηρωματικού Δείκτη και του ABI, γεγονός που επιβεβαιώνει την επίδραση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας στον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑΑ.

6. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μικρό- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Μεταξύ των χρόνιων σοβαρών μακροαγγειακών επιπλοκών περιλαμβάνεται η ΠΑΑ η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση του διαβητικού ποδιού που αποτελεί συχνή αιτία ακρωτηριασμών στα κάτω άκρα.

Η αγγειολογική εκτίμηση της περιφερικής κυκλοφορίας στις αρτηρίες των κάτω άκρων μπορεί εύκολα να πραγματοποιηθεί σε πρωτοβάθμιο επίπεδο, παρέχοντας πολύτιμες διαγνωστικές αλλά και προγνωστικές πληροφορίες. Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) αποτελεί καθιερωμένο και εύχρηστο διαγνωστικό εργαλείο

Στη χώρα μας υπάρχουν σχετικά περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της ΠΑΑ σε διαβητικούς αρρώστους της κοινότητας.

Η μελέτη «Χαλκίδα» αφορά δείγμα αστικού πληθυσμού της επαρχίας και διενεργήθηκε σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που παρακολουθούνται τακτικά και μακροχρόνια σε παθολογικό ιατρείο με στόχο την εκτίμηση του επιπολασμού της ΠΑΑ αλλά και των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση της.

Συνοψίζοντας τα ευρήματα της μελέτης τα σημαντικότερα συμπεράσματα είναι τα εξής :

- Σε σύνολο 70 ατόμων με ΣΔ τύπου 2 ποσοστό 15,9 % (N=11) εμφάνισε παθολογικά χαμηλές τιμές ABI < 0,9 ανεξάρτητα από την παρουσία διαλείπουσας χωλότητας ή κρίσιμης ισχαιμίας των κάτω άκρων.
- Μεταξύ των διαβητικών ασθενών της μελέτης «Χαλκίδα» αθροιστικό ποσοστό 35,7% (N=25 άτομα) είχε θετικό ατομικό αναμνηστικό μακροαγγειακών βλαβών (ΑΕΕ, στένωση καρωτίδων, ΣΝ, γνωστή ΠΑΑ).
- Όσον αφορά τη χορηγούμενη αγωγή, ποσοστό 17,1% των ασθενών της μελέτης (N=12) ελάμβανε ινσουλινοθεραπεία σε συνδυασμό ή όχι με p.o. αντιδιαβητικά δισκία ενώ ποσοστό 82,9% ελάμβανε p.o. αγωγή είτε ως μονοθεραπεία είτε σε μορφή συνδυασμού.
- Η μετφορμίνη αποτέλεσε τον συχνότερα χορηγούμενο p.o. αντιδιαβητικό παράγοντα ενώ η ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με p.o. δισκία αποτέλεσε το κυριότερο σχήμα ινσουλινοθεραπείας.
- Οι ασθενείς που ελάμβαναν ινσουλινοθεραπεία είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, λιγότερο αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση αλλά και σημαντικά χαμηλότερες τιμές ABI συγκριτικά με εκείνους που ελάμβαναν p.o. αγωγή, γεγονός που αντανάκλα τη φυσική ιστορία της νόσου και την εκδήλωση μακροαγγειοπάθειας αλλά ταυτόχρονα και την όψιμη μετάταξη των διαβητικών σε ινσουλινοθεραπεία ως συνέπεια της κλινικής αδράνειας.
- Το θετικό ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής συννοσηρότητας και ειδικότερα οι διαβητικοί ασθενείς με παλαιό ΑΕΕ, στένωση καρωτίδων, ΣΝ ή γνωστή ΠΑΑ είχαν σημαντικά χαμηλότερες ABI σε σύγκριση με τους υπόλοιπους.

- Σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες παρείχε η κυματομορφή doppler του περιφερικού αρτηριακού σφυγμικού κύματος καθώς οι διαβητικοί με μονοφασικές ροές είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ABI συγκριτικά με εκείνους που εμφάνιζαν διφασικές / τριφασικές ροές.
- Το κάπνισμα σχετίζεται με δόσοεξαρτώμενη βλάβη στην περιφερική αρτηριακή κυκλοφορία των άκρων καθώς διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού (πακέτα-έτη) και του μετρούμενου ABI.
- Ο γλυκαιμικός έλεγχος σχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑΑ καθώς υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αρνητικές γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της HbA1c με τον μετρούμενο ABI.
- Ο Αθηρωματικός Δείκτης (Ολική χοληστερόλη / HDL) ως έκφραση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας εμφάνισε στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση με τον ABI.
- Παράγοντες όπως το κάπνισμα, ο γλυκαιμικός έλεγχος και ο Αθηρωματικός Δείκτης στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 επιδρούν στις τιμές του ABI και στον κίνδυνο εκδήλωσης ΠΑΑ.

7. Βιβλιογραφία

1. Επιπλοκές του Σακχαρώδη διαβήτη: Μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (από μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα e-learning Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Σακχαρώδης Διαβήτης : Από τη Θεωρία στην Πράξη. Βιβλίο 6, σελ. 81-102)
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998), Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 352(9131): 837-53.
3. Brownlee M, (2001), Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, Nature 414: 813-820.
4. Νικολόπουλος Α, Τεντολούρης Ν, Κατσιλάμπρος Ν, (2006), Οι μηχανισμοί των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Νεότερες απόψεις. Αρχ Ελλην Ιατρ 23: 131-139
5. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. FASEB J 1999, 13:23–30
6. Stitt AW et al. Advanced glycation end-products (AGEs) co-localize with AGE-receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. Am J Pathol 1997, 150:523–531
7. Nishio T et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products within the vascular lesions and glomeruli in diabetic nephropathy. Hum Pathol 1995, 26:308–313
8. Wells-Knecht KJ et al. Mechanism of autooxidative glycosylation: Identification of glyoxale and arabinose intermediates in the autooxidative modification of proteins by glucose. Biochemistry 1995,34:3702–3709
9. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diabetes 1998, 47:859–866
10. Ιωαννίδης Ι., (2005), «Μακροαγγειοπάθεια στο διαβήτη», Εις: Ο σακχαρώδης διαβήτης στην κλινική πράξη, Ο διαβήτης από το Α ως το Ω με ερωτήσεις και απαντήσεις, Κατσιλάμπρος Ν. και συν., Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, σσ. 217-234.
11. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 47: C7–C12,2006.
12. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. J Am Pharm Assoc 2004;44 Suppl 1:S5–13.
13. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. J Am Geriatr Soc 1999;47:1255– 6.
14. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 2002;287: 2570–81.
15. Muller MD et al. Physiology in Medicine: Peripheral arterial disease J Appl Physiol 115: 1219–1226, 2013.

16. Stary HC et al. *Circulation*. 1995;92:1355-1374
17. Ridker PM et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425– 8.
18. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333– 41.
19. Cermak J et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513–20.
20. Vinik AI et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476–85.
21. Williams SB et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567–74.
22. De Vriese AS et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963–74.
23. Pande RL et al. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124:17-23.
24. Murabito JM et al : Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96:44–49, 1997
25. Belch J et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
26. Lange S et al High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:566-73
27. Criqui MH et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326: 381–386, 1992.
28. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119–28
29. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999;12:142-7.
30. Elhadd TA et al: Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int* 16:163–166, 1999
31. Beks PJ et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995;38:86 –96
32. Diamantopoulos et al. Post-exercise ankle-brachial index is not an indispensable tool for the detection of peripheral arterial disease in an epidemiological survey. A post-hoc analysis of the Athens Study. *International Angiology* 2013 October;32(5):518-25.

33. Murabito JM et al: Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96:44–49, 1997
34. Hirsch AT et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286:1317–1324, 2001
35. Elhadd TA et al. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int* 16:163–166, 1999
36. Beks PJ et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995;38:86 –96
37. Criqui MH , et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381–386.
38. Belch J et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
39. Lange S et al High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:566-73
40. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119–28
41. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999;12:142-7.
42. Elhadd TA et al: Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int* 16:163–166, 1999
43. REACH Registry Investigators Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):e86-92
44. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
45. Criqui MH et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326:381–386.
46. Mc Dermott MM et al. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: the WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1056–1062.
47. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.

48. 16. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110: 738–743.
49. 17. Newman AB et al. 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.
50. 18. Newman AB et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study: the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538–545.
51. 19. Hirsch et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317–1324.
52. 20. Criqui MH, et al.; American Heart Association Writing Group 2. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: screening for atherosclerotic vascular diseases: should nationwide programs be instituted? *Circulation*. 2008;118(25):2830-2836.
53. 21 Criqui MH et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381–86.
54. Layden Jet al. Guideline Development Group. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e4947.
55. Sang Youl et al. Peripheral Arterial Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Diabetes Metab J* 2015;39:283-290
56. American Diabetes Association: Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 26, Number 12, December 2003
57. Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 344:1608–1621, 2001
58. Επιπλοκές του Σακχαρώδη διαβήτη: Περιφερική αρτηριοπάθεια (από μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα e-learning Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Σακχαρώδης Διαβήτη : Από τη Θεωρία στην Πράξη. Βιβλίο 6, σελ. 95-102)
59. Fontaine R, Kim M, Kieny R .Surgical treatment of peripheral circulation disorders.*Helv Chir Acta*. 1954 Dec; 21(5-6):499-533.
60. Rutherford RB. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg*. 1986 Jul; 4(1):80-94.
61. Rutherford RB et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997 Sep; 26(3):517-38.
62. Sang Youl Rhee, Young Seol Kim Peripheral Arterial Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *Diabetes Metab J* 2015;39:283-290
63. Hennion DR, Siano KA, MD Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease *Am Fam Physician*. 2013 Sep 1;88(5):306-310
64. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci*. 1950;220:117–126.

65. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation*. 1968;37: 624–637.
66. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*. 1969;56: 676–679.
67. Επιπλοκές του Σακχαρώδη διαβήτη: Περιφερική αρτηριοπάθεια (από μετεκπαιδευτικό πρόγραμμά e-learning Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Σακχαρώδης Διαβήτη : Από τη Θεωρία στην Πράξη. Βιβλίο 6, σελ. 95-102)
68. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1463-1469.
69. Potier et al. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc and Endovasc Surg* 2011; 41: 110-16.
70. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Clin Diabetes*. 2004;22(4):181-189
71. Suominen V et al. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:709 –714.
72. Aboyans V et al. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48:1197–1203.
73. 10.Aboyans V et al Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. A Scientific Statement From the American Heart Association (*Circulation*. 2012;126:2890-2909.)
74. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le DJ, Ha VG, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease. *Diabetes Care* 2009;32:e44.
75. Hirsch AT,et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric,and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.
76. Lau JF, Weinberg MD, Olin JW. Peripheral artery disease. Part 1: clinical evaluation and noninvasive diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:405-18.
77. Azam SM, Carman TL. Diagnostic approach to peripheral arterial disease. *Cardiol Clin* 2011;29:319-329.

78. Chan D, Anderson ME, Dolmatch BL. Imaging evaluation of lower extremity infrainguinal disease: role of the noninvasive vascular laboratory, computed tomography angiography, and magnetic resonance angiography. *Tech Vasc Interv Radiol* 2010;13:11-22.
79. Begelman SM, Jaff MR. Noninvasive diagnostic strategies for peripheral arterial disease. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 4):S22-9.
80. American Diabetes Association: Peripheral arterial disease In people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
81. Inter Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII). *J Vasc Surg* 2007;45:S5-67.
82. Ελευθεριάδου Ι. Διάγνωση της περιφερικής αγγειοπάθειας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: συγκριτική αξιολόγηση των διαφόρων αναιμάκτων διαγνωστικών μεθόδων, Διδακτορική διατριβή ΕΚΠΑ, 2012
83. Makrilakis K, Peripheral vascular disease in Atlas of the Diabetic Foot, N Katsilambros et al 2010, Wiley-Blackwell, Oxford p. 91-105
84. Williams DT, Price P, Harding KG. The influence of diabetes and lower limb arterial disease on cutaneous foot perfusion. *J. Vasc. Surg* 2006: 44(4): 770-775
85. Rooke TW et al; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1555-70.
86. Hirsch AT et al B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.

87. Tendera M et al. European Stroke Organisation, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32: 2851-906.
88. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bowering K, Embil JM. Foot care. *Can J Diabetes* 2013; 37 Suppl 1:S145-9.
89. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S33-40.
90. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000123.
91. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348: 1329-39.
92. Dawson DL et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
93. Thompson PD et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314-9.
94. Soder HK et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1021-31.
95. Powell RJ et al. Predicting outcome of angioplasty and selective stenting of multisegment iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2000;32: 564-9.
96. Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412
97. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. *Circulation* 2004;110:738e43.
98. Simin Hua. Ankle-brachial index and incident diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:163
99. L. Potier L et al Use and Utility of Ankle Brachial Index in Patients with Diabetes *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) 41, 110e116
100. Vicente I et al. Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Rev Clin Esp.* 2006 May;206(5):225-9.
101. Binita Shah B et al Diabetes and Vascular Disease in Different Arterial Territories. *Diabetes Care* 2014;37:1636–1642
102. Banerjee A, Fowkes G, Rothwell P. Associations Between Peripheral Artery Disease and Ischemic Stroke. *Stroke.* 2010;41:2102-2107

103. Weimar C et al. Systemic risk score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units. *J Neurol*. 2007;254:1562–1568.
104. Agnelli G et al. Polyvascular Atherothrombosis Observational Survey (PATHOS) Investigators. Low ankle– brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2599–2606.
105. Busch, et al, Low Ankle-Brachial Index Predicts Cardiovascular Risk After Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2009;40:3700-3705
106. Poredos P. Interrelationship between peripheral arterial occlusive disease and carotid atherosclerosis *E-Journal of Cardiology Practice* Vol.2,N°3 - 29 Sep 2003
107. House et al. Asymptomatic carotid artery stenosis associated with peripheral vascular disease: a prospective study. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 44-9.5.
House AK, Bell R, House J, Mastaglia F, Kumart A, D
108. Simons PCG et al, for the SMART study group. Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: The SMART. *J Vasc Surg* 1999; 30: 519-25.
109. Criqui MH, Denenberg JO. The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med* 1998; 3: 241-5.
110. Hur D et al, Frequency of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Peripheral Artery Disease Surgery. *Am J Cardiol*. 2012 September 1; 110(5): 736–740.
111. Lee et al,Prevalence and clinical implications of newly revealed, asymptomatic abnormal ankle-brachial index in patients with significant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Dec;6(12):1303-13
112. Singh P et al ,The Prevalence and Predictors of an Abnormal Ankle-Brachial Index in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care* 34:464–467, 2011
113. Bundo Vidiella M et al, Peripheral artery disease of the lower limbs and morbidity/mortality in type 2 diabetics. *Aten Primaria* 2006;38:139e44.
114. Xu Y et al. The association between ankle-brachial index and cardiovascular or all-cause mortality in metabolic syndrome of elderly Chinese. *Hypertens Res* 2007;30:613e9.
115. Fonseca V. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 32, Supplement 2, November 2009
116. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease: U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44: 1249–1258
117. Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002;62:1-9.

118. Willigendael et al, Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease J Vasc Surg 2004;40:1158-65.
119. McEvoy J et al, The Relationship of Cigarette Smoking with Inflammation and Subclinical Vascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 April ; 35(4): 1002–1010.
120. Stamler J et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993; 16: 434-444.
121. Novo S et al. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. Int Angiol. 1992; 11: 218-229.
122. Papazafeiropoulou et al, Plasma Glucose Levels and White Blood Cell Count Are Related with Ankle Brachial Index in Type 2 Diabetic Subjects. Hellenic J Cardiol 2010; 51: 402-406
123. Selvin E et al, HbA1c and Peripheral arterial disease in diabetes, The ARIC Study. Diabetes Care 2006; 29:877-82.
124. Γραμματική Μ.Β. Κολλάρη Ε. Δυσλιπιδαιμία στον Σακχαρώδη Διαβήτη Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 28, 2: 157-164, 2015
125. Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia. Statins versus fibrates in the treatment of diabetic dyslipidemia. Symposium. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2001.
126. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009; 5: 150-9.
127. Pandya H, Bhansali P. Pattern of peripheral arterial disease and serum lipid profile in patients with diabetes mellitus International Journal of Medical Science and Public Health | 2015 | Vol 4 | Issue 8
128. Daskalopoulou et al. Association Between Ankle –Brachial Index and Risk Factor Profile in Patients Newly Diagnosed With Intermittent Claudication Circ J 2008; 72: 441 –448
129. Lee IT et al, High total-to-HDL cholesterol ratio predicting deterioration of ankle brachial index in Asian type 2 diabetic subjects. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Mar;79(3):419-26.
130. Bleda S et al, Improving Total-Cholesterol/HDL-Cholesterol Ratio Results in an Endothelial Dysfunction Recovery in Peripheral Artery Disease Patients Cholesterol Volume 2012, doi:10.1155/2012/895326