

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség szűrése családorvosi praxisokban

Doktori értekezés

Dr. Tóth-Vajna Zsombor

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Sótonyi Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Oláh Attila, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Tóth Csaba, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Wéber György, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Terebessy András, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Vallus Gábor, Ph.D., főorvos

Budapest
2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
1. BEVEZETÉS	8
1.1. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség meghatározása	8
1.2. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulása	15
1.3. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kórisméje	17
1.3.1. Anamnézis	17
1.3.2. Fizikális vizsgálat	18
1.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok	20
1.3.4. Műszeres vizsgálatok	21
1.3.5. Képalkotó vizsgálatok	25
1.3.6. Differenciál diagnózis	26
1.4. Rizikófaktorok	27
1.4.1. Dohányzás	28
1.4.2. Diabetes mellitus	31
1.4.3. Dyslipidaemia	32
1.4.4. Magasvérnyomás	34
1.4.5. Az életkor	35
1.4.6. A fizikai aktivitás / sport / mozgás hiánya	36
1.4.7. Az elhízás	37
1.4.8. Egyéb rizikófaktorok	38
1.5. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kezelése	39
1.5.1. A CV rizikó csökkentése	39
1.5.1.1. A dohányzás elhagyása	39
1.5.1.2. Testtömeg csökkentés	40
1.5.1.3. Lipid-csökkentő kezelés	40
1.5.1.4. Thrombocyta aggregatio-gátló (TAG) kezelés	41
1.5.1.5. Vérnyomáscsökkentő kezelés	41
1.5.2. A végtagi tünetek és a CI kezelése	42

1.5.2.1. Mozgásterápia	43
1.5.2.2. A végtagi tünetek gyógyszeres kezelése	44
1.5.2.3. A rizikófaktorok csökkentése	44
1.5.2.4. Invazív kezelés	45
2. CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK	47
2.1. Célkitűzések	47
2.1.1. I. klinikai vizsgálat: A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.	47
Több nagyvárosi, falusi és fővárosi háziorvosi praxisban végzett nagy elemszámú keresztmetszeti vizsgálattal.	47
2.1.2. II. klinikai vizsgálat: Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.	47
Az I. klinikai vizsgálattal kiszűrt, veszélyeztetett betegek 1 éves utánkövetés vizsgálata szakorvosi kontroll igénybevételével.	47
2.2. Hipotézisek	48
2.2.1. I. klinikai vizsgálat: A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.	48
2.2.2. II. klinikai vizsgálat: Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.	48
3. MÓDSZEREK	49
3.1. I. Klinikai vizsgálat: A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.	49
3.1.1. Az első szűrés résztvevői	49
3.1.2. Az első szűrővizsgálat módszerei	49
3.2. II. Klinikai vizsgálat: Az első szűrés betegeinek 1 éves utánkövetés vizsgálata, szakorvosi kontroll bevonásával	56
3.2.1 Az után követés betegek és módszerei	56
3.2.2. Az utánkövetés vizsgálat betegek és módszerei	57
4. EREDMÉNYEK	61
4.1. I. Az első klinikai vizsgálat eredményei	61

4.1.1. A teljes populáció adatai	61
4.1.2. A betegek megoszlása a különböző csoportok között	62
4.1.3. A rizikófaktorok előfordulása a különböző csoportokban	63
4.1.4. A járás-vizsgálat eredményei	66
4.1.5. A csoportok összefoglalása	68
4.1.5.1. A biztosan LEAD-negatív csoport	68
4.1.5.2. Biztosan LEAD-pozitív csoport	68
4.1.5.3. BKI negatív, de tünetes csoport	68
4.1.5.4. Nem-komprimálható artériás csoport	69
4.1.6. Betegségek és rizikófaktorok előfordulása a családi anamnézisben	69
4.2. A II. Klinikai vizsgálat eredményei	71
4.2.1. A II. klinikai vizsgálat betegei	71
4.2.2. A csoportok változása	72
4.2.3. A rizikófaktorok előfordulása a megerősített LEAD-pozitív csoportban	75
4.2.4. A csoportok részletes értékelése	77
4.2.4.1. Az eredetileg biztosan LEAD-pozitív csoport betegei	77
4.2.4.2. Az eredetileg a BKI negatív, de tünetes betegek.	77
4.2.4.3. Az eredetileg nem-komprimálható artériás csoport	77
4.2.4.4. A szakorvosi vizsgálat alapján a megerősített LEAD-pozitív csoportba került betegek.	78
4.2.5. Megbízhatósági mutatók	78
4.2.6. A CI panaszok változása	78
5. MEGBESZÉLÉS	80
5.1. Az I. klinikai vizsgálat eredményeinek megbeszélése	80
5.1.1. A rizikófaktorok megoszlása a különböző csoportok között	82
5.1.1.1. A dohányzás	83
5.1.1.2. A cukorbetegség	84
5.1.1.3. A hipertónia	85
5.1.1.4. A dyslipidaemia	85
5.1.1.5. Az életkor szerepe	86

5.1.1.6. A családi öröklődés szerepe _____	87
5.1.2. A köd-zóna két alcsoportja _____	88
5.1.3. Különbségek és hasonlóságok az egyes alcsoportok között _____	89
5.1.4. A járástávolságok és a dysbasias panaszok _____	90
5.1.5. Az első szűrés céljainak megvalósulása _____	91
5.1.6. A családorvos lehetőségeinek összefoglalása _____	93
5.2. A II. klinikai vizsgálat eredményeinek megbeszélése _____	95
5.2.1. A csoportok változása _____	95
5.2.1.1. A biztosan LEAD-pozitív csoport alakulása _____	95
5.2.1.2. A köd-zóna két alcsoportjának változásai: A BKI negatív, de tünetes betegek _____	96
5.2.1.3. A nem-komprimálható artériás betegek csoportja _____	97
5.2.2. Változások a gyógyszerelésben és a rizikó-csökkentő terápiaiban _____	98
5.2.3. A rizikófaktorok előfordulása a megerősített LEAD-pozitív csoportban _____	99
5.2.4. A páciensek funkcionális státuszának változása _____	99
6. KÖVETKEZTETÉSEK _____	101
6.1. Az I. klinikai vizsgálat hipotéziseinek teljesülése _____	101
6.2. A II. klinikai vizsgálat hipotéziseinek teljesülése _____	103
7. ÖSSZEFOGLALÁS _____	105
8. SUMMARY _____	106
9. IRODALOMJEGYZÉK _____	107
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE _____	130
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK _____	131
12. MELLÉKLETEK: A kutatás során felhasznált kérdőívek _____	135

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABI = ankle-brachial index (boka-kar index)

ACEI = angiotensin - konvertáló enzim inhibitor

ARB = angiotensin receptor blokkoló

AHA = American Heart Association

AMI = acute myocardial infarct (akut miokardiális infarktus)

ASO = arteriosclerosis obliterans

BMI = body-mass index (testtömegindex)

BKI = boka-kar index

CI = claudicatio intermitten

CLTI = chronic limb-threatening ischemia

CV = cardiovascularis

CVD = cardiovascular diseases (szív-érrendszeri betegségek)

ECQ = Edinburgh Claudication Questionnaire (Edinburgh Claudicatio Kérdőív)

GP = general practitioner

HDL = high-density lipoprotein

ISZB = ischaemiás szívbetegség

KVVI = krónikus végtagot veszélyeztető ischaemia

LDL = low-density lipoprotein

LEAD = lower extremity arterial disease (alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség)

MWD = maximum walking distance

NCAD = non-compressible arterial disease (nem-komprimálható artériás betegség)

OGTT = orális glükóz tolerancia teszt

OR = Odds Ratio

PAD = peripheral arterial disease (perifériás artériás érbetegség)

PFWD = pain free walking distance

TAG = trombocytá aggregáció gátló

TBI = Toe-Brachial Index (öregujj-kar index)

UEAD = upper extremity arterial disease

WD = walking distance (járástávolság)

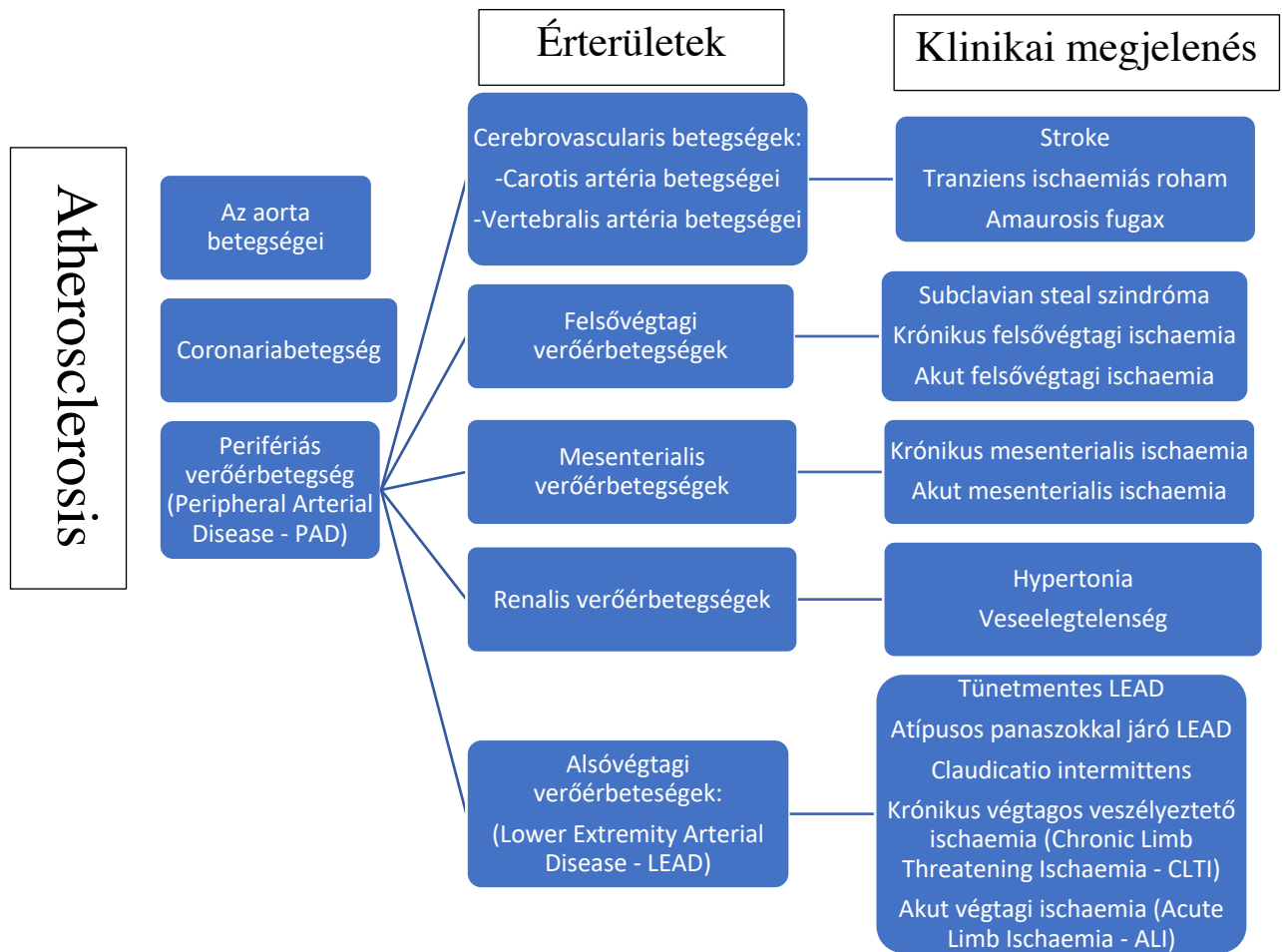
WHO = World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

1. BEVEZETÉS

1.1. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség meghatározása

Európában a kardiovaszkuláris (CVD) megbetegedések a vezető halálokok közé tartoznak.⁽¹⁾ Az atherosclerosis talaján kialakuló érbetegségek világszerte jelentős közegészségügyi problémát jelentenek.⁽²⁻⁶⁾

A perifériás artériás érbetegség (peripheral arterial disease PAD) a 2017-ben kiadott ESC-ESVS irányelv alapján az összes atherosclerosis talaján kialakuló érbetegséget magában foglalja a coronariák és az aorta kivételével.⁽⁷⁾ A PAD kifejezést korábban szélesebb körben az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség (lower extremity arterial disease LEAD) megnevezésére is használták, ám mivel a PAD magában foglalja a betegség más lokalizációjú előfordulásait is (a. carotisok, a. vertebralis, végtagi és mesenterialis artériák és a. renalis), így az alsóvégtag érintettsége esetén minden esetben a LEAD kifejezést használjuk.⁽⁷⁾ Az atherosclerosis talaján kialakuló artériás megbetegedések beosztását az 1. ábra mutatja.



1. ábra. Az atherosclerosis talaján kialakuló artériás megbetegedések beosztása⁽⁸⁾

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség az érlelmeszesedés ritkán felismert, ám annál gyakoribb, és gyakran jelentős panaszokat okozó megjelenési formája. A LEAD korai felismerése kiemelten fontos, mivel az ezzel a kórképpel rendelkező betegeknek 2-4-szeres kockázata van egy jövőbeli kardio-vagy cerebrovaszkuláris esemény bekövetkeztére.^(1, 9) A fejlett országokban előfordulása a nemek között közel egyenlő,⁽⁶⁾ viszont a nők körében jóval gyakoribb a betegség panaszmentes megjelenése, így az ő esetükben a sokszor késői felismerés és terápiás beavatkozás fokozottabb rizikóstatuszt jelent.^(1, 10) A betegség felismerése szempontjából különös jelentőséggel bírnak a családorvosi szinten elvégzett szűrések, ugyanis a betegek sokszor csak szakorvosi szinten kerülnek először felismerésre, illetve kezelésre.⁽¹¹⁾

A LEAD kialakulását több kórkép, illetve rizikófaktor okozhatja. Kialakulásának élettani alapja az artériák lumenét szűkítő vagy elzáró atheroscleroticus plakk, illetve

súlyosabb esetekben az ennek felületén kialakuló thrombus. A szűkülettől vagy elzáródástól distalisán, főleg fizikai aktivitás hatására csökken a szöveti oxigénellátás, és a szöveti ischaemia következtében fájdalom léphet fel. A fájdalom megjelenése a betegségben érintett artéria ellátási területétől függően változhat.⁽¹⁾

A funkcionális státusz (tünetek, panaszok) alapján a LEAD-nek kétféle osztályozása terjedt el. Ezek a Fontaine- és Rutherford-stádiumok (1. táblázat).⁽¹⁾ Európában a Fontaine-féle beosztás az elterjedtebb, amely a LEAD-et kísérő fájdalom típusa mellett a II-es stádiumban a funkcionális státuszt is figyelembe veszi, amely bizonyos szempontból objektívebb osztályozást tesz lehetővé.

Fontaine I. stádiumban a betegeknél detektálható a LEAD, viszont ez panaszokat még nem okoz. Fontaine II-es stádiumban terhelésre megjelenik a LEAD-et kísérő típusos fájdalom, hasonlóan a kardiológiában ismert effort anginához. A IIa stádiumban a fájdalom 200 méter megtételén felül, IIb stádiumban 200 méter alatt jelentkezik. Szokásossá vált, hogy nem konkrét távolságot adnak meg, hanem a besorolás alapját az jelenti, hogy a napi életvitelhez elegendő (IIa stádium) vagy nem elegendő (IIb stádium) járástávolsága van-e a betegnek. Fontaine III. stádiumban a fájdalom terhelés nélkül, nyugalomban is jelentkezik, (ennek megfelelője a szív esetében az instabil angina). A Fontaine IV. stádium élettanilag a szív myocardialis infarctusához (AMI) hasonló. Ebben az állapotban a klinikai képet a trófikus zavar uralja és a tartósan csökkent szöveti oxigenizáció következtében fekélyes, gangrénás elváltozások alakulnak ki, ami hosszú távon az érintett végtag elvesztéséhez vezethet. A III. és IV. stádium sürgető állapotot feltételez, ezért azonnali diagnosztikát és kezelést igényel.

A Rutherford-stádiumok a LEAD-et kísérő fájdalom jellege és típusa alapján osztályozzák a betegeket, ez főleg az amerikai kontinensen elterjedt. A két osztályozási rendszer ugyan azokon az elveken alapul, közöttük nagyfokú átjárhatóság van. Fontos hangsúlyozni, hogy a LEAD és a panaszok súlyossága sok esetben nem mutat lineáris összefüggést, így az azonos stádiumba tartozó betegek esetében is jelentős különbségek lehetnek a tünetek intenzitása, gyakorisága, lokalizációja, illetve az ezt okozó szűkület mértéke között. Emiatt az érvényben lévő ajánlások szerint az osztályozás előtt fontos műszeres vizsgálatokkal is igazolni a morfológiai és funkcionális eltéréseket.^(1,12)

1. táblázat. Fontaine- és Rutherford-féle beosztás

Fontaine-féle beosztás			Rutherford-féle beosztás		
Stádium	Tünetek		Fokozat	Kategória	Tünetek
I.	Aszimptomatikus	⇔	0	0	Aszimptomatikus
II	IIa Claudicatio intermittens dysbasias távolság 200 méter felett	⇔	I	1	Enyhe fokú claudicatio
	IIb Claudicatio intermittens dysbasias távolság 200 méter alatt		I	2	Közepes fokú claudicatio
III.	Ischaemiás nyugalmi fájdalom	⇔	II	4	Ischaemiás nyugalmi fájdalom
IV.	Ulcus vagy gangraena	⇔	III	5	Kisszöveti károsodás
			III	6	Nagyszöveti károsodás

Kétféle jellegzetes fájdalom szindróma különíthető el: enyhébb esetben a terhelésre jelentkező claudicatio intermittens (CI), súlyosabb esetben terhelés nélkül is létrejövő ischaemiás nyugalmi fájdalom. Ez utóbbi tartós fennállása esetén szöveti károsodáshoz vezethet krónikus végtagot veszélyeztető ischaemiához (KVVI vagy CLTI – Chronic Limb Threatening Ischaemia) irreverzibilis károsodás esetén az érintett végtag amputációjához vezethet. Leggyakrabban a lábszár (vádli) izmaiban jelentkezik, de az a. iliaca területén lokalizálódó szűkület esetében a fájdalom megjelenhet a farpofa, comb területén is. A fájdalom legritkábban a lábfej izmaiban jelenik meg.⁽¹³⁾ A fájdalom egyes vizsgálatok szerint az esetek akár 50%-ában atípusos fájdalom formájában jelentkezhet.⁽¹⁴⁾

Az artériás szűkületet kísérő legtípusosabb fájdalom a claudicatio intermittens (CI). A különböző vizsgálatok eltérő eredményeket közölnek előfordulásáról, egyes tanulmányok szerint a betegek 10-20%-ánál fordulhat elő,^(14, 15) mások előfordulását akár 50% körülire teszik.⁽¹⁶⁾ Eredete a latin *claudicatio* szóból ered, ami bicegést, sántítást jelent, az *intermittent* szó a fájdalom időszakos megjelenésére utal. Ez a két kifejezés szemléletesen írja le LEAD-et kísérő tünetegyüttest: típusosan fizikai aktivitásra jelentkezik, ami járási nehezítettséget, ún. *dysbasias* panaszokat okoz. Meghatározott terhelés, általában egyénenként jellemző távolság megtétele után az alsóvégtagon ischaemiás fájdalom jelentkezik, amely a terheléssel növekedésével fokozatosan

rosszabbodik, sántításra, végül pedig megállásra készítetik a beteget. Innen ered a magyar köznyelvben elterjedt neve, „*kirakat betegség*” (ti. a pihenő beteg állás közben például egy kirakatot néz). A panaszok pihentetés mellett típusosan 10 percen belül megszűnnek, erre utal az intermittens kifejezés. Jellemző a fájdalom szabályos ismétlődése, a panasz jelentkezésének állandó helye, illetve a pihenésre való mindig gyors megszűnése. A szöveti oxigénhiányt az endothel károsodása kísérheti, ami a prognózis szempontjából emelkedett rizikót jelent.^(17, 18)

Az artériás eredetű claudicatio felismerése és elkülönítése a többi, más patofiziológiai alapon létrejövő fájdalomtól kiemelten fontos. Ez amiatt is lényeges, mert a sokszor egyszerre több krónikus betegséggel rendelkező betegek esetében a társuló fájdalom-szindrómák, esetleg csökkent fájdalom érzékelés (diabetikus neuropathia, musculosceletalis vagy gerinc eredetű neuropathia, rheumatoid arthritis), vagy az egyik láb súlyosabb érintettsége sok esetben elfedhetik a típusos panaszokat. Ebben az esetben „maszkírozott-LEAD-ről” beszélünk.⁽¹⁾ Kiemelten fontos mindkét végtag folyamatos vizsgálata, mert a sokszor tünetekkel, kimutatható artériás szűkülettel nem rendelkező végtag is fokozott rizikóval rendelkezik a betegség generalizált progressziója miatt.⁽¹⁹⁾

Habár a betegek jelentős része tünetmentes lehet, a legfrissebb szakirodalom a fájdalom megjelenésének sokszor atípusos lokalizációjára figyelmeztet, aminek következtében a panaszok atípusos megjelenése miatt sok érintett esetében a kezelőorvosban nem merül fel a LEAD gyanúja.⁽²⁰⁾

A LEAD típusos panaszainak kiszűrésére a leggyakoribb kérdőíves módszer az Edinburgh-kérdőív (Edinburgh Claudication Questionnaire, ECQ), melynek specificitása és szenzitivitása is 90% feletti az alsóvégtagi LEAD-et kísérő fájdalomra.⁽²¹⁾ Emellett ritkább esetekben használatban van a Walking Impairment Questionnaire is.⁽²²⁾ Habár az ECQ szenzitivitása és specificitása is kiemelkedően magas, csak egyedüli diagnosztikus eszközként használva (fizikális vizsgálat és részletes anamnézis felvétel nélkül) megbízhatósága jelentősen csökken.⁽²³⁾

Súlyosabb esetben gyakran már nyugalmi állapotban is panaszai lehetnek a betegnek. A nyugalmi állapotban jelentkező ischaemiás fájdalom a krónikusan csökkent szöveti oxigenizáció miatt már gyakran jár együtt a végtag szöveti károsodásával, súlyosabb esetben fekélyel, gangrénával. Kritikus végtagi ischaemia fennállása esetén típusos esetben a fájdalom éjjel rosszabb, amikor a beteg lába vízszintes helyzetben van,

emiatt *nocturnalis fájdalomnak* is nevezik. Súlyosabb esetben az érintett beteg folyamatosan lógatja az alsóvégtagot, hogy a gravitáció okozta nyomásnövekedéssel és ezáltal a következményes átáramlás növekedéssel enyhítsen a fájdalmán. Ez fajta tevékenység azonban a fájdalmat idővel tovább ronthatja: gyakran vezethet az alsóvégtag ún. lógatásos oedemájához, amely a fokozódó szöveti nyomás révén tovább ronthatja az érintett végtag ischaemiás panaszait, ami hosszú távon KVVVI-hez vezethet.⁽¹³⁾

A KVVVI a LEAD legsúlyosabb szövődményei közé tartozik. tartós oxigénhiány miatt a szövetek necrosis következnek be. Jellemzően a nagyobb nyomásnak kitett, csontalapú felületeken alakul ki, az érintett végtag distalis részén. Ezek az fekélyek fájdalmasak, sötét színűek, de nem vérzékenyek, alapjukat kellemetlen szagú, necoticus szövet tölti ki, gyakori a felülfertőződés. Lokalizációja és morfológiája alapján nem jelent differenciál diagnosztikai nehézséget elkülöníteni az alsóvégtag vénás fekélyétől, mely típusosan a boka magasságában alakul ki, és a diabeteses betegekre jellemző neuropathiás fekélytől, ami jellemzően a talpi felszínre lokalizálódik.⁽¹³⁾ Jellemző tünete lehet a következők közül bármelyik: több mint két hete fennálló nyugalmi ischaemiás fájdalom, amely rendszeresen visszatér és fájdalomcsillapítást igényel, ischaemiás fekély vagy gangraena, vagy pedig műszeresen mérve pedig a boka magasságában mért systolés vérnyomás alacsonyabb 50 Hgmm-nél vagy az öregujjon mért systolés tensio alacsonyabb 30 Hgmm-nél. Hátterében leggyakrabban a kis, közepes, ritkább esetben a nagy artériák progresszív elzáródása és az ennek következményeként distalisan kialakuló szöveti ischaemia áll. Az állapotot súlyosbíthatja atherothrombosis, artériás embolisatio, szívelégtelenség következményes csökkent perctérfogattal, esetleg krónikus vénás elégtelenség következtében kialakuló interstitialis oedema. Ezen patológiás folyamatok következményeként gyulladásos reakciók, fehérvérsejt aktiváció, endothel sérülés, microthrombosis, thrombocytá aggregáció és capillaris collapsus következik be, amely tovább rontja az érintett végtag keringését. Kompenzáló mechanizmusként collateralis-képződés és arterioladilatatio következik be. Ezen kompenzáló és rontó mechanizmusok aránya szabja meg a klinikai képet, a végtag sorsát a collateralis hálózat képződése és a distalis kiáramlási pálya határozza meg. A KVVVI kialakulása szoros összefüggést mutat a fennálló rizikófaktorokkal. Diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén a krónikus KVVVI kialakulásának kockázata négyszeres, dohányosok és 0,5 alatti boka-kar indexszel rendelkezőknél háromszoros, 65 éves kor felett pedig kétszeres.^(1, 13)

Akut végtagi ischaemia esetén korábban tünetmentes betegnél jelentkeznek KVVÍ tünetei a végtag áramlásának hirtelen csökkenése következtében, vagy már korábban meglévő artériás szűkület tünetei romlanak hirtelen. Ez a kórkép azonnal ellátást igényel, mivel súlyos esetben a végtagot veszélyeztető állapot alakulhat ki. Kialakulásának hátterében egyenlő arányban állhat embolisatio vagy atherothrombosis. Embolisatio leggyakrabban, 43%-ban az arteria femoralisokon alakul ki, és az elzáródások jelentős, 60%-ában az arteria femoralis superficialis érintett.⁽¹³⁾ Az akut végtagi ischaemia leggyakoribb tünete az érintett végtagon jelentkező fájdalom, a végtag sápadtsága, a pulzus hiánya, illetve sokszor mozgás- és érzészavara. Thrombosis általában a már LEAD által érintett végtagon alakul ki, sokszor hosszabb idő alatt, gyakran lehet kétoldali megjelenésű, és meglévő collateralis hálózat esetén a tünetek fokozatosabban, kevésbé rapidan fejlődnek ki. Embolisationál, amely gyakrabban egyoldali, a tünetek kifejezettebbek lehetnek, általában jelentősebb fájdalom jelentkezhet.

A betegség korai kiszűrését megnehezíti, hogy az érintett páciensek jelentős része sokáig tünetmentes maradhat, vagy a fennálló tüneteket alul értékeli, illetve jelentős részüknél a szövődmények megjelenéséig teljesen aszimptomatikus lehet a betegség.^(1, 13, 20, 24, 25) Emiatt a korai felismerés kiemelten fontos, mert az időben megkezdett megfelelő terápia szignifikánsan csökkentheti a rizikót és a mortalitást.⁽¹⁾ A cerebrovaszkuláris események emelkedett kockázata mellett a LEAD mellett megjelenő ISZB-gel is rendelkező betegek fokozott kockázattal rendelkeznek az AMI-ra és a hirtelen szívhalálra.⁽²⁶⁾ Emellett a LEAD-os betegeknek 5 éves követés alatt 20%-kal magasabb esélyük van egy esetleges CV esemény bekövetkeztére, ami tovább hangsúlyozza a kórkép rendszerbetegség jellegét.⁽⁷⁾

Több tanulmány igazolta, hogy a LEAD-ben érintett páciensek emelkedett mortalitási és morbiditási (AMI, stroke) kockázattal rendelkeznek, függetlenül attól, hogy betegségük tünetes vagy tünetmentes.^(1, 5, 27, 28) Az aszimptomatikus betegek diagnosztizálása jelentős problémát jelenthet, ezért a LEAD diagnosztikája mindenképp többirányú megközelítést igényel. Habár a jellegzetes fájdalom-szindróma esetükben hiányzik, a fennálló rizikófaktorok, illetve társbetegségek esetükben is figyelemfelkeltő szereppel bírnak.⁽²⁹⁾

1.2 Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulása

A LEAD gyakori megbetegedés. Az atherosclerosis harmadik leggyakoribb manifesztációja a coronariák és az agyi erek megbetegedését követően.⁽⁵⁾ Függetlenül attól, hogy tünetes vagy panaszmentes formában zajlik kiemelt rizikót jelent kardiovaszkuláris morbiditás, és mortalitás szempontjából, ami világszerte jelentős közegészségügyi terhet jelent.⁽³⁰⁻³³⁾ Habár szövődményei a másik két betegséghez hasonlóan súlyosak, mégis a LEAD-dal kapcsolatos kutatások száma és a betegségre irányuló figyelem ezekhez viszonyítva sokkal csekélyebb.⁽³⁴⁾ Az utóbbi évek egyik legjelentősebb tanulmánya szerint a LEAD 2010-ben 202 millió embert érintett világszerte, ezek közel 70%-a magasabb jövedelmű országokból került ki és ebből 40 millió beteg európai volt.⁽⁵⁾ Az utóbbi években több jelentős epidemiológiai tanulmány született a LEAD előfordulásáról, és társuló rizikófaktorairól.^(5, 9, 35-38)

Egy 2019-ben megjelent, 33 ország adatait 118 tanulmányból vizsgáló közlemény szerint a LEAD előfordulása a 25 év feletti korosztályban 2015-ben már meghaladta a 236 millió embert, ami a teljes populáció 5,56%-a, akik több, mint 52%-a nő.⁽⁶⁾ A betegek több, mint kétharmada a vizsgált országok közül 15-re koncentrálódik.⁽⁶⁾ A betegség legmagasabb előfordulását a dél-csendes-óceáni régióban találták, (több mint 74 millió érintett), a legalacsonyabbat a kelet-mediterrán régióban (14,67 millió).⁽⁶⁾ A 2010-2015 közötti időszakban a vizsgálat szerint a LEAD prevalenciája világszerte átlagosan 17%-kal nőtt, a közepes-illetve alacsonyabb jövedelmű országokban 23%-kal, a magasabb jövedelmű országokban viszont csak 5%-kal.⁽³⁹⁾ Ezt az eredményt elsősorban a populáció növekedésével, fokozott elöregedésével és a diabetes prevalenciájának növekedésével magyarázzák magasabb jövedelmű országokban, a közepes és alacsonyabb jövedelmű országokban pedig az emelkedő életszínvonal okozta növekedő átlagéletkorról, és ezzel párhuzamosan a nagyobb számban megjelenő társbetegségekkel és egyéb rizikófaktorokkal magyarázzák.⁽⁶⁾

A betegség általában az 50. életév után jelentkezik, előfordulása az 55 év feletti populációban exponenciálisan emelkedik, korábbi vizsgálatok szerint 65 éves kor felett az előfordulása elérheti a 20%-ot is.^(9, 40, 41) Az érintett betegek jelentős része panaszmentes lehet, így betegségük specifikus szűrés nélkül felismeretlen marad.^(1, 29) Egy 118 publikációt összehasonlító tanulmány szerint a magasabb jövedelmű országokban a

betegség előfordulása férfiak és nők között azonos, viszont a 75 év feletti korosztályban a nők körében gyakoribb lehet. Ezzel szemben az közepes és alacsonyabb jövedelmű országokban az előfordulási aránya közel egyező a nemek között.⁽⁶⁾ Egy 34 cikket, azon belül 112 027 embert vizsgáló tanulmány szerint a magasabb jövedelmű országokban a LEAD prevalenciája 2000 környékén 50-54 éves kor között 6,3% körül mozgott, azonban a magasabb életkorban ez rapidan emelkedett, 65 éves kortól már több, mint 10%, és 85 éves korra elérte a közel 19%-ot. 2000-2010 között az átlagéletkor emelkedésével, a populáció előregedésével a LEAD prevalenciája több, mint 23%-kal emelkedett, 80 éves korra már elérte a több, mint 35%-ot. Világszerte az érintett betegek 67%-a ebben az időszakban a magasabb jövedelmű országokból került ki.⁽⁵⁾

A LEAD, különösen a panaszokat okozó formája, jóléti államokban férfiak körében gyakoribb, noha ez a nemek közötti különbség az évek előrehaladtával kiegyenlítődik, és a nők körében gyakoribb a betegség aszimptomatikus megjelenése, emiatt ők fokozottabb odafigyelést igényelhetnek.^(10, 42-44) Közepes-és alacsony jövedelmű országokban a LEAD előfordulása nők körében gyakoribb.⁽⁵⁾

Egy nagyméretű német kohorsz vizsgálat során 6880, 65 év feletti beteget követtek házi orvosi körülmények között. Azt találták, hogy a boka-kar index (BKI) alapján megállapított LEAD a betegek 18%-ánál fordult elő, azonban mindössze tízből egynek voltak típusos claudicatio panaszai.⁽³⁶⁾ Dán, 65-74 éves férfiakon végzett vizsgálat alapján a LEAD prevalenciája 10% volt, és a betegek egyharmadának voltak típusos claudicatio panaszai.⁽⁴⁵⁾ Hasonlóan, 60-90 év közötti svéd mintán a LEAD előfordulása 18% volt, ezen belül CI 7%-nál fordult elő.⁽⁴⁶⁾ A LEAD-en belül a KVVI előfordulása alacsony, 0,4%, az éves incidenciája 500 és 1000 közötti egymillió esetre vetítve, ez a szám diabeteses betegek esetében még magasabb. A major aputációk éves incidenciája 120 és 500 közötti egymillió lakosra vetítve, ez egyenlően oszlik el a térd feletti és térd alatti amputációk között.⁽⁴⁷⁾

A LEAD európai incidenciájával kapcsolatban nem rendelkezünk minden országból adattal. 60 éves korban a CI éves incidenciája férfiakban 0,2% volt izlandi mintán, míg ugyanaz 1% Izraelben.⁽⁹⁾ Egy 7,5 éves holland követéses vizsgálat során az aszimptomatikus LEAD incidenciája 9,9 volt 1000 veszélyeztetett kategóriába tartozó emberre vetítve, 7,8 a férfiak 12,4 nők körében. A tünetes LEAD incidenciája 1,0 volt, ami 0,4 volt férfiak és 1,8 nők körében.⁽²⁹⁾

A LEAD-hez kapcsolódó mortalitás Európában jelentősen növekedett 1990 és 2010 között, elérve a 3.5 per 100 000 főt 2010-ben Nyugat-Európában. Ezek a számok azonban csak a LEAD-hez közvetlenül kapcsolódó mortalitást jelölik, ugyanakkor fontos kiemelni, hogy a LEAD-ben szenvedő betegek jelentős része a betegség következményeként kialakuló coronaria betegség vagy stroke következtében hal meg.⁽⁴⁸⁾

A legnagyobb magyar epidemiológiai vizsgálat, az ÉRV Program (Ereink Védelmében Program) a LEAD hazai előfordulását 14.4%-ra becsülte szakellátóhelyeken szűrt hypertoniás betegek körében.⁽⁴⁹⁾ A Magyarországon nem traumás okból végzett amputációk háttérében döntően ez a betegségcsoport áll.⁽⁵⁰⁾

Magyarországon a családorvosi praxisban a gyakori, de csak ritkán felismert betegségek közé tartozik.^(51, 52) Részben emiatt Magyarországon LEAD miatt elvégzett amputációk száma háromszorosa a Nyugat-európai átlagnak.^(50, 53) Kiemelten rossz helyzetben van ebből a szempontból az észak-magyarországi régió, ahol a veszélyeztetett betegek több szempontból is hátrányos helyzetben vannak, így esetükben a LEAD előfordulása magasabb lehet, mint az országos átlag.⁽⁵⁴⁾

A Központi Statisztikai Hivatal nem vezet külön számontartást a LEAD előfordulásáról, de az említett amputációs ráta arra enged következtetni, hogy a LEAD prevalenciája magasabb lehet a magyar lakosság körében más országokhoz viszonyítva.^(53, 55) A vizhub.healthdata.org 2016-os adatai alapján a LEAD az összhalálozás 0,43%-áért volt felelős.⁽⁵¹⁾

1.3. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kórisméje

1.3.1. Anamnézis

Az érintett vagy veszélyeztetett betegek kiszűrése összetett és többirányú megközelítést igénylő feladat. Első lépésként a legfontosabb a részletes saját és családi anamnézis felvétele. A családi anamnézisben fontos a korábban előforduló kockázati tényezők, így a CV események, familiaris dyslipidaemia, halmozódó cukorbetegség és a hypertonia azonosítása az elsőfokú rokonok körében.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Ezt követi a saját anamnézis részletes felvétele, a rizikó tényezők, a társbetegségek és a különböző érterületekre jellemző tünetek azonosítása, mert a betegség generalizált mivolta miatt az egyéb régiók

atheroscleroticus érintettségének felismerése is kiemelten fontos. Ugyancsak fontos az egyéb rizikófaktorok, például a dohányzás (aktív és korábbi), obesitas és egyéb társbetegségek, az életmódbeli, táplálkozási szokások, a funkcionális státusz és dysbasias panaszok regisztrálása.⁽⁵⁹⁾ A szubjektív panaszok megfelelő értékelése kulcs szerepet tölt be, habár ezek nem mindig vannak arányban a lézió mértékével.^(60, 61) Az adatok és eredmények ismeretében a megfelelő terápiás döntések meghozatala, illetve a betegek utánkövetése kiemelten fontos.

1.3.2. Fizikális vizsgálat

A betegség holisztikus megközelítése miatt továbbra is elengedhetetlen az alapvető fizikális vizsgálatok elvégzése, habár a fizikális vizsgálatnak önmagában alacsony mind a szenzitivitása, mind a reprodukálhatósága.⁽¹⁾ A kórkép rendszerbetegség mivolta miatt a test többi artériáján tapasztalt elváltozások regisztrálása is a fizikális vizsgálat részét kell képezze, a LEAD-ben érintett területek aránya a prognózis és terápia szempontjából fontos. Az a. carotisok területén plakkokkal rendelkező személyeknek kétszeres esélye van AMI bekövetkezéire és CV mortalitásuk is kétszeres az egészséges személyekhez képest.⁽⁶²⁾ A két kar közötti vérnyomás-értékekben mért aszimmetria (>20Hgmm) jelezheti a PAD fennállását,⁽⁶³⁾ továbbá az a. femoralis felett tapintható surranás független prognosztikai jele az CV történéseknek.⁽⁶⁴⁾

A fizikális vizsgálatnál fontos a megfelelő tapasztalat, ez biztosítja a vizsgálat szubjektivitásának csökkenését, illetve a megfelelő és megbízható reprodukálhatóságot. A vizsgálatot mindig megfelelő hőmérsékletű vizsgálóhelységben végezzük, téli időben megfelelő várakozási idő után, ezzel elkerülhető az, hogy a hideg okozta érösszehúzódás befolyásolja a vizsgálat eredményeit. Az összehasonlíthatóság érdekében a két felső- és két alsóvégtagot mindig egyszerre kell vizsgálnunk. Első megtekintéskor fontos megfigyelni a végtagok színét, illetve, hogy van-e a két végtag között színkülönbség. Az érzékküvetben érintett végtag az ellenoldalihoz képest sápadtabb, cianotikusabb lehet, viszont kétoldali érintettség esetén fokozottabb figyelemmel kell értékelnünk ezeket a tüneteket. Emellett érzékküvettel rendelkező végtag tapintásra sokszor hűvösebb lehet, ami a terület csökkent keringésére utal. A csökkent keringés, és szöveti oxigenizáció miatt szöveti sérülések keletkezhetnek, keresnünk kell a nehezen gyógyuló sérüléseket, a

fekélyképződés nyomait, a felül fertőzésre utaló tüneteket. KVVV fennállása esetén az izmok atrophijája figyelhető meg, emiatt mindig szükséges az izomtömeg vizsgálata is. Jellemző tünet lehet még a betegségben érintett láb felemelésekor jelentkező elsápadás (pallor), vagy a lógatásakor jelentkező elvörösödés, a dependens rubor.

A perifériás erek pulzusának tapintása az egyik legrégebbi, és leggyakrabban alkalmazott fizikális vizsgálat. A pulzust négy szempont alapján értékelhetjük: frekvencia, ritmus, intenzitás, illetve a két végtagot összehasonlítva: szimmetria. A perifériás pulzus eltéréseiből többféle betegség fennállására tudunk következtetni.⁽⁶⁵⁾ A szervezet artériás rendszerének értékelése, a pulzusstátusz felvétele a következő lépés. A vizsgálatot a felső testfélen kezdjük az a. axillarisok tapintásával, ezt követi az a. brachialisok, radialisok, ulnarisok tapintása, majd az alsó testfélen az a. femoralisok, popliteák, dorsalis pedisek és a tibialis posteriorok palpatoja. Az a. dorsalis pedis a normál populáció kb. 10%-ában hiányzhat, így a pulzus itt nem tapintható, illetve az a. tibialis posterior agenesiája extrém ritkán, < 0,2%-ban fordulhat elő.⁽¹³⁾ A pulzust tapintás alapján jól tapinthatónak, gyengén tapinthatónak, illetve hiányzónak írhatjuk le. Hiányzó pulzus esetén az adott artéria feletti szakaszon szűkültre vagy elzáródásra következtethetünk. Lokalizáció szempontjából a következő alapvető szabályt kell figyelembe vennünk: tapintható a. femoralis és hiányzó pedalis pulzus esetén distalis érbetegség valószínű, de ha a femoralis pulzus is hiányzik, akkor már az aortoiliacalis rendszer betegségére kell gondoljunk. A fent említett prognosztikai szerepe miatt elengedhetetlen az a. carotisok, renalisok, femoralisok és hasi aorta feletti érzőerek keresése és regisztrálása. Hiányzó zörej nemcsak ép, de akár már teljesen elzáródott artériát is jelezhet.⁽¹³⁾

Az alsóvégtagi ischaemia fennállása különböző terheléses tesztekkel provokálható. A Bürger-Allen próba során a fekvő helyzetben lévő beteget megkérjük, hogy a lábait 2-3 percig tartsa 45-90°-os szögben a levegőben. Ezt követően felültetjük, lábait lógatva. Pozitív esetben az ép végtagon véráramlásfokozódás és a végtag pirosas elszíneződése következik be. 10-12 perc eltelte után a betegek ismét lefektetjük, ez alkalommal azonban lábemeléssel nélkül. Normál esetben pár perc pihenés után mindkét végtag színe egyforma. A Ratschow-teszt során a beteget megkérjük, hogy fekvő helyzetben lábait 45-90° közé emelje és ezzel párhuzamosan végezzen néhány perces bokakörzést, vagy álló helyzetben, amennyiben ezt fizikai állapota lehetővé teszi, gyors

tempóban álljon 20-25 alkalommal lábujjhegyre. A vizsgálat pozitív, amennyiben az érbetegség által érintett végtag talpi része elfehéredik.

A LEAD diagnosztikájában kiemelt szerepe van a különböző járástávolságok meghatározásának. A dysbasiás panaszok jelentősen ronthatják az életminőségét.⁽⁶⁶⁾ A betegnél nyugodt tempóban sétálva a fájdalom jelentkezéséig megtett utat dysbasiás vagy fájdalommentes járástávolságnak (pain free walking distance, PFWD) nevezzük. A séta folytatásakor azt a távolságot, ami végképp megállásra készíti a beteget, maximális járástávolságként (maximum walking distance, MWD) regisztráljuk. Meghatározása nem csak a betegség stádiumbesorolása, hanem a terápia hatásosságának követése, illetve a funkcionális státusz vizsgálata miatt is fontos.^(1,67) A klinikai gyakorlatban a funkcionális státusz vizsgálatára a 6 perces járástávolság meghatározása terjedt el igazán, azonban a különböző értékek szakmai megítélése illetve összevethetősége vitatott.⁽¹⁸⁾

1.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok

A LEAD laboratóriumi vizsgálatok a társuló rizikófaktorokra jellemző laborérték eltéréseket keresünk. Viszonylag mérsékelt számú vizsgálat már bőségesen szolgáltat információkat.⁽⁶⁸⁾ A diagnózis és az esetleges társbetegségek feltárása végett esetenként szükség lehet kiegészítő vizsgálatokat végezni, illetve az érintett betegek esetén évente szükséges lehet részletesebb laborvizsgálat elrendelése. A LEAD rizikója szempontjából kiemelt szerepe van a standard vérzsír értékek (koleszterin, triglicerid, low-density lipoprotein LDL, high-density lipoprotein HDL), a vércukor és diabetes mellitus gyanúja esetén a HgbA1c meghatározásának (

2. táblázat).^(1,55) Családorvosi körülmények között a tesztcsíkkal elvégezhető koleszterin- illetve vércukor mérő vizsgálatoknak lehet informatív szerepe.⁽⁵⁵⁾

2. táblázat Laboratóriumi vizsgálatok LEAD-ben⁽¹⁾

Laboratóriumi vizsgálatok LEAD esetén
Rutin vizsgálatok
<ul style="list-style-type: none"> • éhomi vércukorszint • éhomi szérum lipid-profil: • teljes koleszterinszint • triglicerid szintek • HDL-koleszterin • LDL-koleszterin
Szérum kreatinin és kreatinin clearance
Vizeletvizsgálat: gyorsteszt a vizelet fehérjeürítés megállapítására, microalbuminuria
<ul style="list-style-type: none"> • teljes vérkép • húgysav
További vizsgálatok az anamnézis, fizikális vizsgálat és a fenti laboratóriumi vizsgálatok eredménye alapján
HbA1c meghatározás, ha az éhomi vércukorszint > 5.6 mmol/L vagy OGTT, ha nem egyértelmű
Lipoprotein(a) meghatározás, ha a családi anamnézisben korai CVD fordul elő
Kvantitatív vizeletfehérje meghatározás, ha a gyorsteszt pozitív

1.3.4. Műszeres vizsgálatok

A LEAD műszeres diagnosztikájában és a terápia követésében elsőként választandó a gyorsan és egyszerűen kivitelezhető, non-invazív alsóvégtagi artériás Doppler-vizsgálat és a BKI meghatározás. A költséges és nehezebben kivitelezhető coronaria calcium scoringal és a carotis intima-media vastagság meghatározással szemben az BKI költséghatékony és felvétele kevés időt igényel, biztonságos, pontos, egyszerű és megbízhatóan reprodukálható,^(69, 70) de jól gyakorlott vizsgálatot igényel,⁽¹⁾ habár önmagában a funkcionális státusz meghatározására kevés.⁽⁷¹⁾ Szakorvosi szinten rutinvizsgálatnak tekinthető, habár családorvosi körülmények között sokszor ritkán elvégzett és emiatt kevésbé használt vizsgálati módszer.⁽⁷²⁾ A vérnyomásmérő mellett a BKI mérés másik fontos eszköze a Doppler-készülék, melynek működési alapját a Doppler-elv képezi, ami szerint a mozgó felületről (ebben az esetben mozgó vörsejtekről) visszaverődő ultrahang frekvenciája megváltozik, és e frekvenciaváltozás mértéke a vörsejtek áramlásának sebességével arányos. Az áramlási sebesség az érlumen méretétől függ. A detektált eltérések a generalizált atherosclerosis tényét, súlyosságát és CV rizikót is megbízhatóan jelzik, rizikó faktoroktól és etnikai hovatartozástól függetlenül.^(1, 25, 48) A BKI már akkor jelezheti az elváltozást, amikor az még nem okoz funkcionális panaszokat.^(1, 20) A BKI segíthet rendszeres és rutinszerű alkalmazása nem csak a szűrésben fontos, de az érintett betegek prognózisának követésében is.⁽⁶⁹⁾ Meghatározása minden esetben ajánlott, amikor egy betegnél felmerül LEAD lehetősége, a beteg családi és/vagy saját anamnézisében CV esemény szerepel, illetve amennyiben több major rizikófaktor együttes előfordulása áll fenn (3. táblázat).⁽¹⁾ A családorvosi praxisokban kiemelet jelentőséggel bírhat a LEAD-ban érintett betegek kiszűrésében, habár ennek ellenére kevésbé elterjedt, és sokszor az eredmények nem megfelelően interpretáltak.^{(11,}

36, 73)

3. táblázat A boka – kar index meghatározás indikációi ⁽¹⁾

A boka - kar index meghatározás indikációi
<ul style="list-style-type: none"> • Betegek LEAD-re utaló tünetekkel <ul style="list-style-type: none"> ○ Alsóvégtagi pulzus hiánya és/vagy surranás az artériák felett ○ Tipikus CI tünetek vagy LEAD-re utaló tünetek ○ Nem gyógyuló alsó végtagi seb
<ul style="list-style-type: none"> • Páciensek, akiknek az anamnézisében szereplő állapotok miatt emelkedett rizikójuk van a LEAD kialakulására <ul style="list-style-type: none"> ○ ASO: ISZB vagy bármilyen lokalizációjú PAD ○ Más állapotok: hasi aorta aneurizma, krónikus vesebetegség, szívelégtelenség
<ul style="list-style-type: none"> • Aszimptomatikus, klinikai tüneteket nem mutató betegek, kiemelt rizikóval <ul style="list-style-type: none"> ○ 65 év feletti férfiak, nők ○ 65 év alatti férfiak és nők, akik az ESC guideline-ok alapján emelkedett CV rizikóval rendelkeznek ○ 50 év feletti férfiak és nők, akiknek a családi anamnézisében LEAD fordul elő

A BKI kivitelezéséhez kevés eszközre van szükség. Fontos a megfelelően validált kézi vérnyomásmérőre, és szükség vagy egy folyamatos hullámú kézi Doppler-készülékre (5-10 MHz), valamint ultrahanggélre van szükség. A vizsgálatot 5 perc pihentetés után kezdjük a felső végtagok systoles vérnyomásértékének a meghatározásával kezdjük. Tapintással majd a Doppler-készülék segítségével megkeressük az a. brachialist. A vizsgálatához azért kézi vérnyomásmérőt használunk, mert az elektromos készülékek nincsenek validálva a boka vérnyomásmérésére, és emiatt alacsony nyomás esetén hamisan magasabb értéket jelezhetnek.⁽¹⁾ A jobb felkarra helyezett mandzsettát suprasystoles nyomás fölé fújjuk, majd fokozatosan leeresztve a systoles hang megjelenésekor leolvassuk a vérnyomásértéket. Ezt a bal karon is megismételjük. A beteget ezt követően lefektetjük és 5-10 percig nyugalomban hagyjuk. A vizsgálatot az

alsóvégtagon, először a bal lábon folytatjuk. Megkeressük az a. dorsalis pediseket (ezek hiánya esetén az a. tibialis anteriorokat) és az a. tibialis posteriorokat. A mandzsetta ezúttal a boka fölé kerül, fontos, hogy ne a bokára, ugyanis a boka alakja miatt a mandzsetta nem mindig képes megfelelően komprimálni az ereket. A felsővégtagokhoz hasonlóan megtörténik a systoles nyomásértékek megállapítása. A magasabb felsővégtagi vérnyomásértékkel elosztva az egyik, majd a másik oldali boka vérnyomásértékét kapjuk meg az BKI értékeket mindkét oldalon. A BKI normáltartománya 0,9-1,4 között van. A 0,9 és 1,0 közötti értéket borderline értéknek nevezzük. Az ebbe a tartományba eső betegek még nem tekinthetők LEAD betegnek, de a csökkent BKI érték egy későbbi megbetegedés prediktora lehet, ezért ezen páciensek éves utánkövetése kiemelten fontos.^(1, 69) A 0,9 alatti BKI érték kóros, ezek a betegek a jelenleg érvényben lévő ajánlások szerint biztosan LEAD-ben szenvednek.^(1, 12) Ezen betegeknek két-háromszor magasabb lehet a teljes és CV mortalitása az egészséges populációhoz viszonyítva. 0,7 és 0,9 közötti értékek esetén a betegek még viszonylag mérsékelt szűkülettel rendelkezhetnek, jelentős részük még sokszor teljesen tünetmentes lehet, és csak az BKI érték, a kóros tapintási lelet vagy fennálló rizikófaktorok és társbetegségek miatt végzett szűrővizsgálat fedheti fel a LEAD fennállását.⁽¹³⁾ A 0,4 alatti érték már súlyos fokú érszűkületet jelez. Fontos kiemelni, hogy a BKI érték és a szubjektív panaszok súlyossága sokszor nem mutat lineáris összefüggést.⁽⁷¹⁾

Az 1,4 feletti BKI érték az erek összenyomhatatlanságát jelzi. A nem-komprimálható artériák miatt ez az értéket hamisan magas BKI értéként kell értelmeznünk. Etimológiájában több kórkép játszhat szerepet, gyakoribb idősebb betegekben, és háttérében leggyakrabban a diabetes mellitus talaján kialakuló Mönckeberg-féle mediasclerosis, vagy krónikus veseelégtelenség áll. Ez az állapot emelkedett rizikót jelent egy esetleges CV esemény bekövetkeztére, és megnövekedett mortalitással jár.^(48, 69, 74) Distalis meszesedés gyanúja esetén az öregujjon, speciális méretű mandzsetta és lézer Doppler-készülék segítségével mért systoles értékkel meghatározható az öregujj-kar index (Toe-Brachial Index, TBI). Ha a TBI érték 0,7 alatti, kimondható a LEAD diagnózis.⁽¹⁾ A BKI és a TBI mellett alternatívaként használható a Doppler-hullám analízis.⁽¹⁾

Abban az esetben, ha CI típusos tünetei jelentkeznek, de a nyugalmi BKI érték normális vagy borderline tartományban van, terheléses teszt végzésére és ezt követően

ismételt BKI meghatározásra lehet szükség. Ez általában szakorvosi körülmények között Treadmill-teszt elvégzését jelenti, ami egy kontrollált járás-vizsgálat (Strandness protokoll: 3 km/óra, 10% emelkedő).⁽⁵⁵⁾ Amennyiben a terhelés után a boka felett mért systoles nyomás több, mint 30 Hgmm-rel csökken vagy a mért BKI érték 20%-kal rosszabb a korábban mértnél, a LEAD diagnózisa felállítható.⁽¹⁾ Patofiziológiai alapja, hogy terhelést követően reaktív hyperaemia jön létre a normál érrendszerben, amely mind a felső, mind az alsó végtagban fokozza az áramlást. Ép érrendszerű egyéneken közvetlenül a terhelés után végzett BKI értéke változatlan marad. Alsóvégtagi artériás szűkület esetén, amikor a nyugalmi érték normális, vagy határértéken van, a szisztémás nyomás megnövekszik, de a boka-nyomás változatlanul marad, ennek következtében a BKI csökkenni fog. Egy vizsgálatban azt találták, hogy a TBI érték csökkenésének mértéke korrelál a terhelés utáni abnormális BKI érték valószínűségével. Habár egyes esetekben a Treadmill-teszt elvégzése után a TBI mérése is használható lehet a terheléses BKI mellett a LEAD diagnózisának megerősítésére, a TBI önmagában nem ad kellően megbízható eredményt ezen betegcsoportok esetében.⁽⁷⁵⁾

1.3.5. Képalkotó vizsgálatok

A képalkotó vizsgálatok szakorvosi szinten kiemelten fontosak. A LEAD-hoz társuló elváltozások detektálásának elsőként választandó modalitása a Color-Duplex (DUS) vizsgálat, amely az artériák anatómiai és hemodinamikai paramétereiről adhat értékes információkat. BKI vizsgálattal kombinálva specificitása >95% és szenzitivitása 85-90% közötti >50% feletti szűkület detektálására.⁽⁷⁶⁾ A DUS szintén fontos a bypass-ként tervezett vénák vizsgálatára, illetve revaszkularizációt követően az eredmények utánkövetésére.⁽¹⁾ Magyarországon az alapellátás szintjén DUS készülék ritkán fordul elő, így a vizsgálat kivitelezése a vaszkuláris specialisták kompetenciakörébe tartozik.

A diagnosztikában ritkábban, főleg az elváltozások anatómia vizsgálatára és az esetleges endovaszkuláris és nyitott műtéti revaszkularizáció tervezésére használt modalitások a CTA és az MRA.

A CT angiográfiának (CTA) kiemelt szerepe lehet a meszesedések részletesebb morfológia feltárásában, illetve a bypass-ok, sztentek és társuló aneurizmák ábrázolásában, a műtéti beavatkozások utánkövetésében.⁽¹⁾ Az >50% szűkületek

kimutatásában specificitása és szenzitivitása is kiemelten magas, 95% feletti.⁽⁷⁷⁾ Ritkábban kerül alkalmazásra az MR angiográfia (MRA), aminek indikált alkalmazási területe a szegmentált sztenózisok kimutatása lehet.⁽⁷⁸⁾

Az invazív vizsgálatok közé tartozó Digitális Szubsztrakciós Angiográfia (DSA) nem primer vizsgálóeljárás, tekintettel arra, hogy az invazivitása magasabb, és csak az ér lumenéről ad tájékoztatást. A percutan endovaszkuláris beavatkozások kapcsán alkalmazzuk leggyakrabban. A térd alatti artériás szakaszt érintő KVVV esetében végzett intervenciók esetében jelenthet segítséget a többi modalitás korlátozott használhatósága miatt.⁽¹⁾

Az egyéb műszeres vizsgálatok közül ritkábban kerül alkalmazásra a lézer-Doppler készülék, amit a TBI meghatározásánál lehet fontos diagnosztikai eszköz.^(7, 12, 75, 79) Ezt elsősorban azoknál a betegeknél alkalmazzuk, ahol a lábszári artériák összenyomhatatlansága miatt a BKI nem alkalmazható.

Kiegészítő vizsgálatként a szöveti oxigenizáció mérése, a kapilláris mikroszkóp vizsgálat és az artériás fényreflex pletizmográfia (PPG).

1.3.6. Differenciál diagnózis

A LEAD-et kísérő ischaemiás fájdalom típusos megjelenési helyei és formái nagyban változhatnak. Emiatt egyre nagyobb figyelmet kap a tény, hogy gyakori az atípusos lokalizációban és formában jelentkező panasz, ami emiatt nem vagy későn kerül felismerésre.⁽²⁰⁾ A LEAD-et kísérő fájdalmak közül az esetek 50%-ban atípusos fájdalom jelentkezhet, a betegek 10-20%-nál pedig a CI tünetei.^(14, 15) A CI típusos tüneteinek elkülönítése más, fájdalommal járó kórképektől sokszor nem egyszerű feladat. A megfelelő diagnózis felállítása szempontjából elengedhetetlen a lábon hasonló lokalizációban jelentkező fájdalommal járó kórképek elkülönítése. Leggyakrabban mozgásszervi betegségek (csípő és/vagy térdarthrosis, rheumatoid arthritis), a gerincoszlop betegségei (spinalis stenosis, lumbalis discopathia), a krónikus vénás elégtelenség okozta vénás claudicatio, a perifériás neuropathia (leggyakrabban diabetes mellitus következtében), a compartment-szindróma vagy izombetegségek jelentenek differenciál diagnosztikai nehézséget. A fájdalom felmérésére szolgáló kérdőívek mellett

sokszor kiegészítő kérdésekkel tehetjük pontosabbá a diagnózist. Az érintett végtag utánkövetése mellett fontos az ellenoldali végtag rendszeres vizsgálata, illetve több fájdalom-szindróma egyidejű fennállása esetén a CI tipikus panaszai rejtve maradhatnak.⁽¹⁾

A leggyakoribb kórképeket az alábbi táblázat foglalja össze:

4. táblázat. Az alsóvégtagi fájdalom elkülönítő kórisméje⁽¹³⁾

Az alsóvégtagi fájdalom elkülönítő kórisméje						
	Fájdalom helye	Fájdalom jellege	Fájdalom ideje	Pihenés hatása	Testhelyzet hatása	Egyéb jellemző
ASO (IC)	lábszár (comb, tompor)	Görcsös	bizonyos terhelésre	gyorsan szűnik	Nincs	megismételhető fájdalom
Arthrosis	érintett ízületnek megfelelően	tompa, ízületi merevség	„indítási fájdalom”, lépcsőjárás	változó, általában lassan enyhül	Változó	ízületi deformitás
Spinalis stenosis	csípő, comb, tompor	inkább jellemző a paresis	állás, járás közben	csak akkor enyhül, ha a pozíció változik	lumbalis gerincflexióra enyhül	kórelőzményben „lumbago”
Vénás claudicatio	bárhol, főleg comb, lágyék	feszítő, égő	járas után	lassan szűnik	végtag emelésre enyhül	kórelőzményben mélyvénás thrombosis, krónikus vénás elégtelenség
Neuropathia	distalisan, „zokni-szerűen”	Égő	Folyamatos	Nincs	Nincs	kórelőzményben diabetes mellitus, alkoholizmus

1.4. Rizikófaktorok

A LEAD a generalizált atherosclerosis alsóvégtagi megjelenése, így rizikófaktorai megegyeznek ezen betegség rizikófaktoráival.^(1, 24, 80) A legfontosabbak a dohányzás, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, a hypertonia, az életkor.⁽⁸⁰⁾ Egy 2019-ben megjelent, 118 tanulmányt feldolgozó meta-analízis szerint a LEAD a legszorosabb kapcsolatot az aktív, illetve korábbi dohányzással, a diabetes mellitussal, a magas-vérnyomással, az

anamnézisben szereplő korábbi CV megbetegedéssel és az emelkedett életkorral mutatja.⁽⁶⁾ A magyar lakosság körében a magasvérnyomás-betegség a leggyakoribb rizikófaktorok közé tartozik.⁽⁵¹⁾

A kockázati tényezőket az alábbi táblázat foglalja össze:

5. táblázat Az atherosclerosis kockázati tényezői⁽¹³⁾

Az atherosclerosis kockázati tényezői
Dohányzás
Hypertonia (RR \geq 140/90 Hgmm, illetve antihypertensív kezelés)
Növekedett LDL-koleszterin-szint (\geq 4,1 mmol/l)
Csökkenett HDL-koleszterin-szint (\leq 1,0 mmol/l)
Diabetes mellitus
Kor (férfi \geq 45 év, nő \geq 55 év)
Egyenesági rokon korai szívinfarktusa, hirtelen halála (férfi \leq 55 év, nő \leq 65 év)
Életvitelbeli kockázati tényezők: obesitas (BMI \geq 30 kg/m ²); fizikai inaktivitás, atherogen táplálkozás
Súlyosbító, egyéb kockázati tényezők: lipoprotein(a), emelkedett szérum-homociszteinszint, prothromboticus tényezők, proinflammatorikus tényezők, csökkent glükóztolerancia (IGT), szubklinikus atherosclerosis

1.4.1. Dohányzás

A dohányzás több krónikus betegség kiemelten fontos rizikófaktora. A World Health Organization (WHO) becslése szerint az összhalálozás 15%-ában szerepet játszik a dohányzás, így a világon a második vezető halálókká lépett elő. Egy 2014-es tanulmány szerint a megelőzhető betegségek körében az elsőszámú halált okozó tényezők közé lépett elő.⁽⁸¹⁾ A dohányzásnak jelentős szerepe lehet az az életminőség (Quality of Life) csökkenésében, ez viszont a dohányzástól való leszokással visszafordítható.⁽⁸¹⁾ Jelenleg a Földön több, mint 1 milliárd ember dohányzik, akik közül évente 5 millióan bele is halnak a dohányzáshoz kapcsolódó szövődeményekbe.

A dohányzás emellett jelentősen csökkenti a várható élettartamot. A dohányzó emberek átlagban 8 évvel rövidebb ideig élnek. A férfiak körében kétszer gyakrabban fordul elő, ám előfordulása főleg a fejlődő országokban a nők körében is növekedést mutat.⁽⁸²⁾ A fejlett országokban folyamatos, évi 3%-os csökkenést mutat a dohányzók aránya, ez többek közt a munkahelyek a dohányzásról való leszokás támogató erőfeszítéseinek is köszönhető.⁽⁸²⁾

Magyarországon a dohányzás előfordulása lakosság szinten még mindig magasnak mondható, 2019-ben a lakosság 24,5%-a dohányzott, ami kismértékű csökkenést mutatott a 2014-es 25,8% és a 2009-es 27%-hoz képest. Érdekes adat, hogy míg a férfiakban csökkent a prevalencia 2014-hez képest, a nőkben enyhe emelkedést mutatott. A dohányzásra való fogékonyság tekintetében az alacsonyabb iskolai végzettség prediktív értékű lehet, Magyarországon mindkét nem esetében az alacsonyabb végzettségűeknél dohányoztak többen.⁽⁸³⁾

A dohányzás a CV betegségek egyik legfontosabb rizikófaktora, ugyanakkor a legkönnyebben is elkerülhető.⁽⁸⁴⁾ A naponta elszívott cigaretták száma és a CV betegségek előfordulása között dóziszfüggő kapcsolat van.^(85, 86) A dohányfüst a nikotinon kívül számos más, káros kémiai anyagot tartalmaz, amelyeknek negatív hatásai vannak a CV rendszerre. Az aktív és a passzív dohányzás is endothel diszfunkciót okoz, fokozza a gyulladós sejtek és a thrombocyták aggregációját, emeli a vér fibrinogén szintjét, csökkenti az a. carotisok tágulékonyságát és fokozza azok görckészségét. A vérzsírok szintjére is kedvezőtlenül hat, a dohányzó személyeknek magasabb az összkoleszterin- és az LDL-koleszterin szintjük és alacsonyabb a HDL-koleszterin szintjük, mint a nemdohányzó személyeknek.⁽⁸⁷⁾ A dohányzás gyakran társulhat fizikai inaktivitással, egy finn tanulmány szerint a fizikai aktivitást nem végző dohányosok körében sokkal nagyobb a CVD rizikója, illetve körükben nehezebb elérni a dohányzásról való leszokást is.⁽⁸⁸⁾ Egy másik vizsgálat szerint sokkal kisebb a halálozási esélye azoknak, akik sosem dohányoztak és rendszeres fizikai aktivitást végeznek, függetlenül attól hogy társuló CV betegségben szenvednek vagy sem.⁽⁸⁹⁾

Az atherosclerosis kialakulásában bizonyított szerepe van a dohányzásnak és ez a rizikó a dohányzás intenzitásával növekszik. Az alsóvégtag artériái mellett kiemelt rizikót jelent a test többi artériájára is. A carotis artériákat érintő érlemezésedés erős összefüggést mutat a dohányzás jelenlétével. Egy 2021-es vizsgálatban dohányzó, illetve

nem dohányzó betegek carotis plakkjainak a morfológiáját vizsgálták, és arra a megállapításra jutottak, hogy az aktív dohányzók plakkja sokkal meszesebbek, illetve érdesebb felülettel rendelkeznek, ami fokozott trombogén hatású.⁽⁹⁰⁾ Egy populációs kohorsz vizsgálat során a dohányosok körében 5% volt a szignifikáns (>50%) carotis stenosis előfordulása.⁽⁹¹⁾ A gyermekkori passzív dohányzás ugyancsak emeli a carotis artériák megbetegedésének a rizikóját,⁽⁹²⁾ mivel a gyermekkorban passzív dohányzásnak kitett egyének felnőttkorban magasabb C-reaktív protein szinttel rendelkezhetnek.⁽⁹³⁾ Mind a korábbi, mind a jelenlegi dohányzáshoz társulhat az a. subclaviák stenosisa.⁽⁹⁴⁾ A dohányzás ugyancsak hozzájárul a vese artériák atheroscleroticus elváltozásaihoz és fibromuscularis dysplasiájához.^(95,96)

A dohányzás emiatt kiemelten fontos rizikófaktora a LEAD-nek,^(1,41) a Global Peripheral Arterial Disease Study 2013-as adatai szerint kiemelten szoros összefüggést mutat a LEAD kialakulásával (OR: 1,70). A betegségben érintett populáció körülbelül 44%-a hozható összefüggésbe a dohányzással.⁽⁹⁷⁾ Az aktív dohányzás önmagában 2-6-szorosára emeli a LEAD kialakulásának rizikóját, és ez az összefüggés a dohányzás intenzitásával és az évek számával együtt lineárisan emelkedik.^(5,98) Egy másik tanulmány szerint a dohányzás szorosabb összefüggést mutat a LEAD-del mint a coronáriák megbetegedésével.⁽⁵⁾ A rizikó érintettség a dohányzás elhagyása után is megmarad, habár tíz év alatt a hatása gyengül.⁽⁹⁷⁾ A dohányzás elhagyása kedvezően hat a vér rheológiai paramétereire, rohamosan csökkenti a claudicatio panaszok előfordulását és súlyosságát.⁽⁹⁹⁾ A felnőttkori passzív dohányzás a gyermekkorihoz hasonlóan jelentősen emelheti a CV betegségek kialakulásának rizikóját. Dohányzó házastárssal való együttélés 30%-kal növeli az esélyét a CV megbetegedések esélyét a nem dohányzó félben.⁽¹⁰⁰⁾

A hazai V. Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia kimondta: a dohányzás abbahagyásához történő segítségnyújtás az egészségügyi ellátás része. A betegellátásban résztvevő minden orvosnak el kell sajátítania a leszokást segítő, bizonyítottan hatásos módszerek alkalmazását, beleértve a farmakoterápia és a magatartás terápia módszereit. Minden beteg-orvos találkozás alkalmával tisztázni kell, hogy a beteg dohányzik-e és a dohányzó betegnek határozottan és egyértelműen javasolni kell a dohányzás abbahagyását és ehhez segítséget kell felajánlani.⁽¹⁰¹⁾

1.4.2. Diabetes mellitus

A nyugati országokban a populáció fokozatos előregedésével a II-es típusú diabetes mellitus egyre gyakrabban előforduló betegséggé válik. A betegség, illetve szövődményeinek kezelése egyre nagyobb kihívást és gazdasági terhet jelent még a legfejlettebb egészségügyi rendszerekre is.

A CV betegségek különösen fontos rizikófaktora. A diabeteszes betegeknél a LEAD gyakran korán jelentkezik, gyorsan progrediál, és sokszor aszimptomatikus.⁽¹⁰²⁾ A táplálkozási szokások gyökeres megváltozásával, a magas glikémiás indexű finomított szénhidrátok mind nagyobb mennyiségű előfordulása a cukorbetegség egyre korábbi kialakulásához vezet. A gyermekkori elhízás rohamosan emelkedő előfordulása jelentős közegészségügyi problémát jelent a fejlett országokban.⁽¹⁰³⁾ A magas glikémiás indexszel rendelkező élelmiszerek, valamint a nagyfokú glikémiás terhelés fokozzák az ISZB kialakulásának rizikóját.⁽¹⁰⁴⁾ A megfelelően kialakított étrend a dyslipidaemiához hasonlóan protektív és preventív hatásokkal bír, a gyümölcsöket és a zöldségeket, teljeskiőrlésű gabonaféléket tartalmazó étrend csökkenti a CVD progresszióját és mortalitását,⁽¹⁰⁵⁾ a magas rost tartalmú diéta pedig csökkenti szívbetegekben egy újabb CVD esemény bekövetkeztének kockázatát.⁽¹⁰⁶⁾

A cukorbetegség szövődményei révén jelentősen hozzájárulhat az atherosclerosis progressziójához. A betegségben szenvedők körében sokkal nagyobb a rizikója az a. carotis-ok atheroscleroticus megbetegedésének,⁽⁴⁸⁾ habár a plakkok progressziója instabilitása eddigi vizsgálatok szerint nem mutat specifikus kapcsolatot a cukorbetegséggel.^(107, 108)

A Global Peripheral Arterial Disease Study, és egy 2019-es 118 vizsgálatot feldolgozó meta-analízis szerint a diabetes mellitus és a LEAD előfordulása erős összefüggést mutatott populációs vizsgálatokban (OR: 1,89).^(5, 6, 109) A cukorbetegség prognózisával, különösen kezeletlen formában a LEAD előfordulásának rizikója is meredeken emelkedik. Az érintett betegekben a LEAD prognózisa is rosszabb, mint a betegségben nem érintettek esetében, és a diabetes mellitus fennállása esetén a betegekben az amputáció rizikója is ötszörös, amihez hozzájárul a betegséggel gyakran együtt járó neuropathia és emelkedett infekciós rizikó.^(52, 110) A LEAD-ben szenvedő

betegség közül azok, akiknél ehhez diabetes is társul 3-szor magasabb OR-val rendelkeznek mortalitás szempontjából.⁽¹¹¹⁾

A hazai VI. Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia meghatározta diabetes mellitus esetén a célértékeket, melyek a következők: éhomi vércukor: <6,0 mmol/l, postprandiális vércukor: <7,5 mmol/l, HbA1c: 6–8,0%.⁽¹⁰¹⁾

1.4.3. Dyslipidaemia

Az evolúció során kialakult étrendünk az elmúlt pár ezer év során gyökeresen megváltozott. A huszadik században ez a változás még jobban felgyorsult, egyre jelentősebb arányban fordulnak elő az alacsony tápanyag tartalmú, de transz-zsírsvakat, illetve finomított szénhidrátokat tartalmazó ételek. A finomított élelmiszerek sokkal kisebb arányban tartalmaznak rostokat, fogyasztásuk egyenes következménye a csökkent összetett szénhidrát és rost bevitel, amely a szervezet szénhidrát-, illetve lipid-egyensúlyának megborulásához vezethet.⁽¹¹²⁾

Az atherosclerosis egyik legfontosabb rizikófaktora a dyslipidaemia. Az egyik legkorábban megjelenő rizikótényező, zsírban gazdag étrend esetén a coronáriákban már 14 éves kor környékén detektálható a kezdődő lipid-felszaporodás.⁽¹¹³⁾ A magasabb jövedelmű országokban szignifikáns összefüggést mutat a LEAD kialakulásával (OR: 2,57), a közepes vagy alacsony jövedelmű országokban hatása gyengébb (OR: 1,44), ám itt is növekvő tendenciát mutat előfordulása.⁽⁶⁾ A LEAD rizikófaktoraik közül mind a dyslipidaemia, mind a diabetes megfelelő diétával pozitívan befolyásolhatók.⁽¹⁰⁵⁾ Emiatt az étrend szerepe kiemelten fontos a prevenció és a rizikó csökkentése szempontjából.⁽¹¹⁴⁾ Ismert, hogy az excesszív telített zsírsav és koleszterin bevitel, valamint az alacsony telítetlen zsírsav bevitel elősegíti az atheroscleroticus plakkok kialakulását és progresszióját. A lipid-csökkentő terápiák jótékony hatással lehetnek a plakkok morfológiájára, illetve jelentősen csökkentik a rizikót.⁽¹¹⁵⁾ A fokozott transz-zsírsav fogyasztás jelentősen emeli az ISZB kockázatát.^(116,117)

A táplálkozás szerepe kiemelten fontos a prevenció szempontjából. Az esszenciális zsírsavak protektív hatása régóta ismert. Az omega-3 zsírsavakat főleg növényi eredetű táplálékkal tudjuk bevinni a szervezetünkbe, az omega-6 zsírsavakat

pedig halak, illetve halolaj fogyasztásával.⁽¹¹⁸⁾ Utóbbiak bevitele a vér koleszterin-szintjét nem befolyásolják, ugyanakkor a CVD okozta mortalitást bizonyítottan csökkentik.⁽³⁹⁾

A dyslipidaemia szempontjából kiemelten fontos a vér lipoprotein frakcióinak aránya. Az eddigi vizsgálatok szerint a magas LDL és az alacsony HDL kortól függetlenül fokozzák a PAD kialakulásának a kockázatát.^(96, 97, 119, 120) Egy 2003-as tanulmány szerint az összkoleszterin/HDL arány a lipid-frakciók közül a rizikó becslésének egyik legmegbízhatóbb mutatója.⁽¹²¹⁾ A triglyceridben gazdag lipoprotein és az alacsony denzitású LDL partikulumok koleszterin tartalma szoros összefüggést mutat a PAD kialakulásának rizikójával és az AMI bekövetkeztével.⁽¹²²⁾ Habár az emelkedett triglyceride szintnek szerepe lehet a LEAD kialakulásában,⁽¹²³⁾ ennek a kapcsolatnak a jelentőségét több tanulmány is megkérdőjelezte.^(124, 125)

A kiegyensúlyozott diéta kiemelt szerepet játszik a lipid-frakciók egyensúlyban tartásában, a magas szénhidrát és/vagy telített zsírsav tartalmú táplálékok fogyasztásáról az egyszeresen és/vagy többszörösen telítetlen zsírsavakat tartalmazó ételekre való átállás pozitívan befolyásolja a HDL-koleszterin szintet és csökkenti az LDL-koleszterinszintet.⁽¹¹⁵⁾ A HDL-nek minden epidemiológiai tanulmány szerint protektív szerepe van. A HDL a fordított koleszterin transzport útján képes lehet az atheroscleroticus plakkok lipid-tartalmának csökkentésére, ám ennek részletes mechanizmusa még további kutatásokat igényel.⁽¹²⁶⁾ Az emelkedett HDL-szint protektív szerepet tölt be a LEAD-del szemben. Egy egészséges kontrollokat LEAD-ben szenvedő betegekkel összehasonlító tanulmányban a teljes koleszterin / HDL arány erős összefüggést mutatott a LEAD előfordulásával.⁽¹²⁷⁾ Az emelkedett triglicerid-szint és a LEAD jelentős közötti kapcsolat van.^(109, 128) Az emelkedett triglicerid-glükóz index a LEAD kialakulásának egyik független prediktora.⁽¹²⁹⁾

A hypercholesterinaemia a LEAD egyik legfontosabb rizikófaktora. A legtöbb tanulmányban a hypercholesterinaemia többváltozós elemzésben összefüggést mutatott a LEAD előfordulásával.^(109, 130-132) Egy 51 529, 40 és 79 év közötti férfiakat vizsgáló, két évtizedig tartó prospektív tanulmányban a hypercholesterinaemia erős, fokozatos független összefüggést mutatott a LEAD előfordulásával.⁽⁹⁷⁾ A lipoprotein (a) emelkedett szintje korábbi tanulmányok szerint szoros összefüggést az ISZB és a stroke kialakulásával. Jelentősége a LEAD előfordulásával és progressziójával kapcsolatban

szintén igazolódott,^(24, 133) illetve egy 2019 tanulmány szerint szorosabb összefüggést mutat a LEAD-del, mint a CV megbetegedésekkel.⁽¹³⁴⁾

A hazai VI. Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia a LEAD betegeket a nagy vagy igen nagy rizikójú csoportba sorolta, a javasolt célértékek nagy rizikó esetén: összkoleszterin: <4,5 mmol/l, LDL-koleszterin: <2,5 mmol/l, triglicerid: <1,7 mmol/l, HDL-koleszterin: >1,0 mmol/l (férfi), >1,3 mmol/l (nő).⁽¹⁰¹⁾

1.4.4. Magasvérnyomás

A hypertonia az atherosclerosis egyik leggyakrabban előforduló, és kiemelkedően fontos rizikó tényezője. A PAD minden lokalizációjú előfordulásában jelentős szerepe van.^(16, 41) A LEAD egyik fontos kockázati tényezője, a korábbi legnagyobb epidemiológiai tanulmányok mind a LEAD szignifikáns, független rizikófaktorként azonosították.^(124, 135-138) A 2013-as Global Peripheral Arterial Disease Study eredményei alapján is a hypertonia és a LEAD között szignifikáns kapcsolat mutatható ki (OR: 1,47).⁽⁵⁾ Habár a LEAD szempontjából mind a systoles, mind a diastoles érték fontos lehet, az eddigi tanulmányok gyenge kapcsolatot mutattak ki az emelkedett diastoles értékkel.^(123, 131, 132) Korábbi, nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatokban a LEAD-ben szenvedő betegek körében a hypertonia előfordulását és kapcsolatát a LEAD-del kiemelkedően magasnak találták (OR 1.32-2.20).⁽⁹⁾ Noha néhány tanulmányban a hypertonia rizikóját alacsonynak találták, mégis a magas prevalenciája, és különösen az idősebb betegek körében, jelentős szerepet tulajdonítanak neki a LEAD kialakulásában. Egy 4.2 millió embert vizsgáló tanulmány során 44 329 LEAD-ben szenvedő beteget találtak, és megállapították, hogy systoles vérnyomásérték 20 Hgmm-rel történő emelkedése 63%-kal növeli a LEAD kialakulásának esélyét.⁽¹³⁹⁾ Egy 92 728 főt vizsgáló prospektív populáció alapú tanulmányban azt találták, hogy a hypertonia volt a legerősebb prediktora a különböző lokalizációjú PAD-oknak és az ezzel kapcsolatos akut történéseknek, mint például az akut a. mesenterica ischaemia, akut végtagot veszélyeztető ischaemia és KIVI.⁽¹⁴⁰⁾ Férfiaknál és nőknél is a magasvérnyomás emelkedett kockázatot jelent a későbbi carotis artéria betegségére.^(119, 120, 141) A felsővégtagi artériás megbetegedés (upper extremity arterial disease, UEAD) esetében szignifikáns kapcsolat van a kor és a systolés vérnyomásértékek között.⁽⁹⁴⁾ A veseartériák megbetegedésében kiemelt szerepe van a már fennálló magasvérnyomásnak.⁽¹⁴²⁾ Noha néhány tanulmányban

a hipertonia rizikóját alacsonynak találták, mégis a magas prevalenciája, és különösen az idősebb betegek körében, jelentős szerepet tulajdonítanak neki a LEAD kialakulásában.

Egy, a hipertóniás betegeket vizsgáló magyar epidemiológiai vizsgálat, az ÉRV Program (Ereink Védelmében Program) során a LEAD gyakoriságát ezen betegpopuláció szűrése kapcsán 14,4%-ra mérték. A 21 892 beteg (átlagéletkor: 61,45 év) vizsgálata szakorvosi körülmények között történt, hipertonia-szakellátóhelyeken.⁽¹⁴³⁾

A táplálékkal bevitt ásványianyagok közül kiemelt szerepe van a fokozott nátrium bevitel régóta ismert vérnyomás emelő hatásának. Egy 2019-ben publikált magyar tanulmány szerint a só-érzékeny hipertonia kialakulásában kiemelkedő szerepet játszik az ereket körülvevő interstitium ozmotikus puffer-mechanizmusainak kimerülése, amely T-sejt aktivációhoz, gyulladáshoz citokinek termeléséhez, és az erek károsodásához vezet.⁽¹⁴⁴⁾ A magasabb kálium bevitel tenzió-csökkentő hatású lehet,⁽¹⁴⁵⁾ mivel az emelkedett kálium-szint csökkenti a gyulladáshoz vezető sejtek aktivációját, az erek simaizom rétegének proliferációját, illetve trombocytá aggregáció gátló.⁽¹⁴⁶⁾ A kálium-dús diéta így bizonyos esetekben jótékonyan hathat a vérnyomás szabályozására.^(147, 148)

A Magyar Hypertonia Társaság ajánlása szerint a LEAD betegek vérnyomása Fontaine II. stádiumban 140/90 Hgmm alatt tartandó.⁽¹⁰¹⁾

1.4.5 Az életkor

A Global Peripheral Arterial Disease Study eredményei alapján az emelkedett életkor szoros összefüggést mutat a PAD kialakulásával és prognózisával.⁽⁵⁾ Az életkor a LEAD független rizikófaktora.⁽¹⁴⁹⁾ Az idős populációban a társuló rizikófaktorok nélkül is változik az erek szerkezete, az intima és media réteg vastagodásával csökken az erek elaszticitása, ami hosszútávon az érfal merevségének fokozatos kialakulásával jár.⁽¹⁵⁰⁾ Ezt a folyamatot gyorsíthatja a társbetegségek és egyéb rizikófaktorok halmozódása.

A LEAD általában az 50. életév után jelentkezik, előfordulása az 55 év feletti populációban exponenciálisan emelkedik, korábbi vizsgálatok szerint 65 éves kor felett az előfordulása elérheti a 20%-ot is.^(9, 40, 41) Egy 34 cikket, azon belül 112 027 embert vizsgáló tanulmány szerint a magasabb jövedelmű országokban a LEAD prevalenciája 2000 környékén 50-54 éves kor között 6,3% körül mozgott, azonban az életkor emelkedésével ez rapidan emelkedett, 65 éves kortól már több, mint 10% volt az

előfordulása, és 85 éves korra elérte a közel 19%-ot. 2000-2010 között az átlagéletkor emelkedésével, a populáció előregedésével a LEAD prevalenciája több, mint 23%-kal emelkedett, 80 éves korra már elérte a több, mint 35%-ot. Világszerte az érintett betegek 67%-a ebben az időszakban a magasabb jövedelmű országokból került ki.⁽⁵⁾ Ezt az eredményt elsősorban a populáció növekedésével, fokozott előregedésével és ezzel együtt a diabetes prevalenciájának növekedésével magyarázzák magasabb jövedelmű országokban. A közepes és alacsonyabb jövedelmű országokban az emelkedő életszínvonal okozta növekedő átlagéletkorral párhuzamosan nagyobb számban jelennek meg a társbetegségek és egyéb rizikófaktorok.⁽⁶⁾

1.4.6. A fizikai aktivitás / sport / mozgás hiánya

A fizikai aktivitás és annak fontos lehet a LEAD kialakulásában, illetve a CI esetleges panaszainak, illetve a LEAD súlyosságának csökkentésében. A mozgásszegény életmód emellett más krónikus betegségek kialakulásához is vezethet, egy nem rég megjelent tanulmány szerint évente kb. 1,9 millió haláleset köthető a mozgásszegény életmód következtében kialakuló betegségekhez.⁽¹⁵¹⁾ A rendszeres mozgás az életmód minőségi változását is jelenti, az American Heart Association szerint a mozgásszegény életmód és a rendszeres testmozgás fordított összefüggést mutat a teljes halálozással.⁽¹⁵²⁾ A rendszeres mozgás és ennek pozitív hozadéka jelentősen csökkenthetik a CVD kialakulását, illetve több tanulmány hívja fel a figyelmet arra, hogy a klasszikus rizikófaktorok mellett a fizikai inaktivitás is szignifikáns összefüggést mutatott egy jövőbeli CVD kialakulásával.^(153, 154) A CI tünetekkel rendelkező betegek körében kiemelten fontos lehet a rendszeres mozgás a prognózis szempontjából.⁽¹⁵⁵⁾ A CI panaszaival rendelkező betegek körében a rendszeres fizikai aktivitás jelentősen csökkentheti a mortalitást a gyakorlatokat nem végző betegekhez viszonyítva.⁽¹⁵⁶⁾

A fizikai aktivitásnak, a rendszeres mozgásnak kiemelt szerepe van a LEAD tüneteinek megelőzésében, kezelésében, illetve a műtéti beavatkozások utáni rehabilitációban.^(1, 12, 59) A mozgás szempontjából előnyt élvez az ún. kontrollált járási gyakorlat, amit szakorvosi körülmények között végeznek. Az ezzel a módszerrel kezelt betegek körében jelentősebb javulást találtak, mint azoknál, akik bármilyen szakorvosi kontroll nélkül végeztek fizikai aktivitást.^(157, 158)

1.4.7. Az elhízás

Az elhízás világszerte világ-szerte népbetegséggé vált, a fejlett országok mellett már a fejlődő országokban is egyre jelentősebb közegészségügyi problémát jelent.⁽¹⁵⁹⁾ Az elhízás gyakran szerepet játszik a társuló krónikus betegségek kialakulásában, mint a magasvérnyomás, diabetes mellitus, illetve dyslipidaemia.⁽¹⁶⁰⁾ Az elhízás okozta kockázatok becslésére kiváló eszköz a testtömegindex (BMI) meghatározása; egy 9 európai országban 360 000 résztvevőt magába foglaló vizsgálat során mind az általános, abdominális elhízás szignifikáns összefüggést mutatott a mortalitással, tovább hangsúlyozva a BMI az az ehhez hasonló objektív mérőszámok fontos szerepét a rizikóbecslésben.⁽¹⁶¹⁾ Az emelkedett BMI érték fokozott rizikót jelent a CVD-re, és egy nem rég megjelent tanulmány szerint a LEAD rizikófaktora a csökkent szérumfehérjeszint miatt az alultápláltak (BMI ≤ 18.5 kg/m²) körében gyakoribb a LEAD-hez köthető halálozás.⁽¹⁶²⁾

A súlyvesztés pozitív hatással lehet a betegség prognózisára, ám ennek mértékéről megosztók az eredmények. Több tanulmány jutott arra a paradox eredményre, hogy a testsúly rövid idő alatt történő nagymértékű csökkentése elhízott és túlsúlyos egyéneknél rövidtávon emeli a mortalitás kockázatát.⁽¹⁶³⁾ Az „elhízás-paradoxon” elmélet szerint több, régóta fennálló CVD esetén a magasabb BMI (27,8–34) rövid távon jobb prognózissal társul,⁽¹⁶⁴⁾ rámutatva arra a több tanulmány által bizonyított tényre, hogy a rapidan véghez vitt fogyás a szervezet energia éhsége miatt a zsírvesztés mellett a könnyen felhasználható izomfehérjéket is felhasználja, amely jelentős izom-tömegvesztéssel is járhat, amely hosszútávon káros. Az újabb tanulmányok emiatt a mortalitás rizikójának számításához a testzsír százalékot és a zsírintes testtömeget használták fel, és egyöntetűen arra a következtetésre jutottak, hogy a hosszútávú halálozás csökkentésének leghatékonyabb módszere a test zsírtartalmának fokozatos csökkentése, elkerülve a zsírintes testtömeg párhuzamos csökkenését.^(165, 166) A hosszútávon, életmódváltással és mozgással kombinált súlyvesztés az elhízáshoz társuló rizikófaktorokra is jótékony hatással lehet, a diabetes mellitus előfordulásának esélye akár 60%-kal is csökkenhet.⁽¹⁶⁷⁾

1.4.8. Egyéb rizikófaktorok

A LEAD rizikófaktorok lehet az alultápláltság is. Egy nem rég megjelent tanulmány szerint a LEAD rizikófaktorok lehet a csökkent szérumfehérje-szint, ami miatt az alultápláltak (BMI \leq 18.5 kg/m²) körében gyakoribb a LEAD-hoz köthető halálozás.⁽¹⁶²⁾

A gyulladás, és azt ezzel járó mechanizmusok kiemelet szerepet játszanak az atherosclerosis kialakulásában. A gyulladásos markerek közül eddig a C-reaktív proteint, a fibrinogént és az interleukin-6-ot hozták már összefüggésbe a LEAD prevalenciájának növekedésével, progressziójával és szövődményeivel.^(24, 168-170) Az autoimmun betegségek közül a reumatoid arthritisben szenvedőknek kétszeres kockázata van a LEAD kialakulására,^(171, 172) illetve a szisztémás lupus erythematosus is LEAD kockázatának növekedésével jár.⁽¹⁷²⁾ Egyes tanulmányok az emelkedett homocystein szintet szintén a CVD és a LEAD kockázati tényezői közé sorolják,⁽¹²⁷⁾ habár ennek pontos háttere még feltárásra szorul.⁽¹⁷³⁾

A genetikai tényezők szintén szerepet játszhatnak az atherosclerosis kialakulásában. Néhány genotípusról feltételezik, hogy potenciális rizikófaktorok jelenthetnek az atherosclerosis kialakulásában, noha klinikai relevanciájukról gyenge az evidencia, és ez a téma még jelentős jövőbeli kutatásra szorul.^(27, 174, 175) Ám az epigenetikai tényezők fontosabb szerepet játszhatnak. Egy svéd tanulmány szerint mind a nem megfelelő életmód, mind a genetikai tényezők független, szignifikáns összefüggést mutattak a coronaria betegség 10 éves incidenciájának emelkedésével, azonban a veszélyeztetett polimorfizmusokkal rendelkező genetikai csoportban a megfelelő életmód hosszútávon több mint felére csökkentette a CVD események előfordulását.⁽¹⁷⁶⁾ A CI tüneteire való hajlam is valószínűleg örökölhető, habár ezzel kapcsolatban még további megerősítő kutatásokra van szükség.⁽¹⁷⁷⁾

1.5. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kezelése

A LEAD kialakulásának megelőzése kiemelten fontos. A prevenció célja a rizikófaktorok azonosítása, karban tartása, illetve a rendszeres, célzott szűrés elengedhetetlen. Amennyiben a betegség kialakult, fontos a prognózist súlyosbító kockázati tényezők felmérése, csökkentése, illetve megszüntetése, a LEAD-et kísérő panaszok enyhítése, ezáltal a funkcionális státusz javítása elsődleges cél, illetve súlyosabb esetekben sebészeti beavatkozással a revascularisatio biztosítása.

Az atherosclerosis rendszerbetegség jellege miatt elengedhetetlen a többi társszakma bevonása. A kezelés lehet farmakológiai és non-farmakológiai. A non-farmakológiai terápia része a dohányzás elhagyása, megfelelő diéta, a testtömeg csökkentés (BMI <25 kg/m², haskörfog: férfi <102 cm, nő <88 cm) és lehetőség szerint a rendszeres testmozgás.⁽¹⁾ A farmakológiai kezelés része a vérnyomás szabályozása (<140/90 Hgmm, diabetes mellitus vagy veseelégtelenség együttes fennállása esetén: <130/80 Hgmm), a lipid-anyagcsere ellenőrzése és szükség esetén lipid-csökkentő kezelés, diabeteses betegek esetén megfelelő vércukor kontroll (HbA1c <6,5%), illetve előrehaladott prognózis esetén a trombocytá aggregáció gátlása.⁽¹⁷⁸⁾

1.5.1. A CV rizikó csökkentése

1.5.1.1. A dohányzás elhagyása

A dohányzás a CVD egyik legfontosabb rizikófaktora, ugyanakkor a legkönnyebben is elkerülhető.⁽⁸⁴⁾ CVD rizikót emelő hatásairól rengeteg tanulmány született, és több bizonyíték van arra, hogy a dohányzás elhagyása jelentősen csökkenti a CV rizikót perifériás érbetegekben, emiatt a jelenleg érvényben lévő ajánlások szerint a dohányzás elhagyása a rizikó-csökkentő terápiái kiemelt célja kell legyen.^(1, 12, 27, 79, 86) Az expozíció szempontjából fontos a passzív dohányzás szerepének értékelése is.^(87, 179) A dohányzástól való leszokás rendszeres járásgyakorlatokkal kombinálva jelentősen növelheti a fájdalommentes járástávolságot.⁽¹³⁸⁾ Az atheroscleroticus plakkok morfológiájára is kedvezően hathat a dohányzás elhagyása.^(90, 179) A dohányzástól való leszokásban bizonyítottan hatékonynak bizonyult a LEAD-ben szenvedő betegeknél a

pszichológiai szempontokat is figyelembe vevő orvosi tanácsadás, a nikotinpótló módszerek alkalmazása és a Bupropion tartalmú gyógyszerek használata.⁽¹⁸⁰⁾

1.5.1.2. Testtömeg csökkentés

Az elhízás világszerte járványszerűen terjed mind a felnőttek, mind a gyermekek körében. Ennek következményeként a II-es típusú diabetes mellitus egyre korábbi előfordulása figyelhető meg.⁽¹⁰³⁾ A rizikófaktoroknál említett „elhízás-paradoxon” miatt a testsúly mozgással kombinált, fokozatos csökkentése javasolt.⁽¹⁸¹⁾ Az életmódváltással kombinált fogyás hosszútávon 60%-kal csökkentheti a diabetes mellitus előfordulásának rizikóját,⁽¹⁶⁷⁾ coronaria betegekben pedig szignifikánsan csökkentheti a coronaria események előfordulását.^(182, 183) A mozgással kombinált fogyás előnyösen hathat a hypertoniára, optimálisan csökkentve a vérnyomásértékeket.⁽¹⁸⁴⁾

1.5.1.3. Lipid-csökkentő kezelés

A LEAD-es betegeknél fennálló dyslipidaemia kezelésének legfontosabb eleme a vérsír értékek célértéken tartása. Az LDL-koleszterin célértéke 1.8 mmol/L (70 mg/dL) alatti érték legyen vagy legalább 50%-kal kell csökkenjen, ha a kiindulási érték 1.8 és 3.5 mmol/l (70 és 135 mg/dL) közötti volt.⁽⁷⁹⁾ A dyslipidaemia megelőzésének egyik legfontosabb eleme a megfelelően kialakított diéta. Egy 2020-ban megjelent tanulmány szerint a főleg növényi összetevőkön alapuló diéta, különösen a mediterrán és skandináv diéták jelentősen csökkentők a vérben az LDL-koleszterin szintjét, és ezáltal a CV rizikót.⁽¹⁸⁵⁾ A gyógyszeres terápiák közül a statinok játszanak kiemelt szerepet, Ia evidenciával. Korábbi, LEAD-es betegeket vizsgáló tanulmányok azt találták, hogy a statin kezelés hatékonyan csökkentette az összhalálozást és a későbbi CV események bekövetkeztének kockázatát.^(114, 186) Az egyik legnagyobb populáció alapú vizsgálat, a Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) eredményei alapján a statinok használata 17%-kal csökkentette a nem kívánatos CV események előfordulását a LEAD-es betegekben.⁽¹⁸⁷⁾ Egy 2020-as meta-analízis szerint a statin terápia hatékonyan képes csökkenteni a LEAD-hez kapcsolódó dysbasias panaszokat, illetve jelentősen csökkenti a KVVVI, illetve az amputáció kockázatát.⁽¹⁸⁸⁾ Egy másik tanulmány 1505 LEAD-ben szenvedő beteget vizsgált, az evolocumab, egy monoklonális protein

konvertáz-inhibitor antitest addicionális CV rizikó csökkentő szerepét emelte ki a statin monoterápiával szemben.^(1, 189) Habár a protein konvertáz-inhibitor antitest terápiairól ígéretesek az eredmények, hatásosságának vizsgálata további kutatásokat igényel.⁽¹⁸⁸⁾

A lipoprotein (a) szintjének apheresis-szel való csökkentése szintén kiemeleten képes csökkenteni a LEAD szövődményeinek kialakulását.⁽¹³⁴⁾

A hazai ajánlás szerint statin kezelés indikált minden LEAD betegnek a 2,5 mmol/l alatti LDL-koleszterin, ill. a 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin célérték elérésére.⁽¹⁰¹⁾

1.5.1.4. Thrombocytá aggregatio-gátló (TAG) kezelés

A TAG terápia továbbra is a CV események megelőzésének egyik legfontosabb módja. LEAD-ben szenvedő betegek esetén a TAG kezelés kiemelten fontos, ellenjavallat hiányában minden perifériás érbetegnek ajánlott.⁽²⁷⁾ A vérlemezke aggregáció gátlására többféle gyógyszeres kezelés áll rendelkezésünkre, de a specifikus indikációkról továbbra sincs egyetértés.⁽¹⁹⁰⁾ A jelenleg érvényben lévő ajánlások szerint a TAG kezelés elsősorban a LEAD-hez kapcsolódó prevenció, illetve a végtagi panaszokkal rendelkező betegek esetében ajánlott.^(1, 12) Magyarországon leggyakrabban az Aspirin (75-100 mg/die) és Clopidogrel (75 mg/die) használatos.⁽¹³⁾ Az érvényben lévő ajánlások szerint a CI panaszokkal rendelkező, illetve revascularisation átesett betegek esetében Clopidogrel monoterápia javasolt.^(1, 7, 12, 191) A kettős terápia kedvezőbb hatására nincs megfelelő mennyiségű és erősségű adat.⁽¹⁹⁰⁾ Az American Heart Association (AHA) aszimptomatikus betegek esetében is javasolja a TAG terápiát a stroke, AMI és egyéb szövődmények kockázatának a csökkentésére.^(12, 191) A Clopidogrel mellett a P2y₁₂ hatóanyag tartalmú gyógyszerek hatásosságát is vizsgálják.⁽¹⁹²⁾

1.5.1.5. Vérnyomáscsökkentő kezelés

A hypertonia és a LEAD együttes előfordulása világszerte kiemelten magas.⁽⁶⁾ A jelenleg érvényben lévő ajánlások minden LEAD-del és hypertoniával rendelkező beteg esetében javasolják a beállított vérnyomáscsökkentő terápiát.^(12, 27, 86, 193, 194) A vérnyomás optimális szintre csökkentése jelentősen csökkentheti a CV rizikót, illetve a LEAD kialakulásának kockázatát.⁽¹⁹⁵⁾ Az European Society of Cardiology/European Society of

Hypertension érvényben lévő ajánlása szerint a LEAD-ben szenvedő betegek célvérnyomás-értéke <140/90 Hgmm, kivétel a diabetesben szenvedő betegek, akiknél biztonsági okokból ≤ 85 Hgmm a dyastoles érték javasolt alsó határa.^(194,196) Az INVEST Study eredményei szerint a LEAD-ben szenvedő betegek esetén nem ajánlatos a systoles értéket 110-120 Hgmm alá csökkenteni, mert ez alatt a nyomás-érték alatt ismét növekszik egy esetleges CV esemény bekövetkeztének valószínűsége.⁽¹⁹³⁾ A túlzott sóbevitel emeli a hypertonia kockázatát, táplálkozási szempontból ezért javasolt a napi a napi sóbevitel csökkentése (< 5–6 g/nap).⁽¹⁹⁷⁾

LEAD-ben szenvedő betegek esetén diuretikumok, kalcium csatorna-blokkolók, angiotensin-konvertáló enzim inhibitorok (ACEI) és angiotensin receptor-blokkolók (ARB) egyaránt használatosak monoterápiában vagy kombinációban.⁽¹⁾ Az ACEI-k és ARB-k szignifikánsan csökkentették LEAD-ben szenvedő betegekben a CV események bekövetkeztét a Heart Outcomes Prevention Trial (HOPE), Ongoing Telmisartan Alone és a Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) vizsgálatokba,^(198,199) továbbá az ACEI-k és ARB-k egyes vizsgálatok szerint növelhetik a fájdalommentes és maximális járástávolságokat, továbbá ajánlatosak KVVII betegek szekunder prevenciójában. Egy 3 éves után követéses vizsgálat során szignifikánsak csökkentették a major nem kívánt CV események bekövetkeztét és a mortalitást, anélkül, hogy hatással lennének a végtagi tünetekre.⁽²⁰⁰⁾ A Verapamil szintén hatékonyan segítheti a CI panaszainak csökkenését és a járástávolságok növekedését.⁽²⁰¹⁾

A hazai ajánlás értelmében antihipertenzív terápia ajánlott hypertoniás LEAD betegek esetében a <140/90 Hgmm célvérnyomás eléréséhez a szívinfarktus, a stroke, a szívelégtelenség és a CV halálozás kockázatának csökkentése érdekében.⁽¹⁰¹⁾

1.5.2. A végtagi tünetek és a CI kezelése

A következőkben felsorolandó stratégiák a végtagi tünetek enyhítését és a végtag megmentését célozzák.

1.5.2.1. Mozgásterápia

A CI tüneteitől szenvedő betegek panaszait, illetve funkcionális státuszukat a kontrollált körülmények között végzett mozgásterápia jelentősen javíthatja.⁽⁵⁹⁾ Olcsó, kevés kockázattal jár összehasonlítva az invazív beavatkozásokkal. A mozgás jótékonyan befolyásolhatja a többi CV rizikófaktor előfordulását is. Több tanulmány bizonyította a mozgásterápia előnyeit placeboval szemben.⁽²⁰²⁾ Rendszeresen végezhető orvosi felügyelet nélkül is, a páciens fizikai állapotától függően, azonban gyakorisága nagyban függ a betegek compliance-étől.⁽¹⁵⁸⁾ Az orvosi körülmények között végzett, ún. felügyelt mozgásterápia IA evidenciával rendelkezik, és hatékonyabb, mint az orvosi kontroll nélkül végzett mozgás.^(157, 158) A terápia során a betegeknek egy bizonyos paraméterek szerint beállított járópadon kell sétálniuk a dysbasiás fájdalom megjelenéséig. Ekkor pihentetik őket, majd a fájdalom megszűnése után tovább ismétlik a gyakorlatokat 60 percen keresztül, általában heti 2-3 alkalommal.

Egy 1816 végtagi tünetekkel rendelkező beteget vizsgáló, 2 éves utánkövetéses, randomizált kontroll vizsgálat során a mozgásterápia szignifikánsan növelte a résztvevők maximális járástávolságát, és a fájdalommentes járástávolságot általában 82-ről 109 méterre. Egy tanulmány szerint a mozgásterápia hatékonyan képes a funkcionális státusz és a betegek életminőségének javítására, ezt azonban nem követi a BKI értékek javulása.⁽²⁰²⁾ Fontos kiemelni, hogy a mozgásterápia kritikus végtagi ischaemia esetén nem alkalmazható, mivel a fokozott oxigénigény és a csökkent áramlás miatt akut végtagi ischaemiát okozhat. Viszont revascularisatiót követően a mozgásterápia ezen betegek esetében is ajánlott.⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾

A napi járás-gyakorlatok jelentősen javíthatják a CI panaszokat, ám ebben az esetben is a kontrollált terápia a hatásosabb.^(206, 207) CI betegek esetében a könnyű fokozatú kontrollált mozgásterápia 50%-kal, a közepes és magas szintű mozgás pedig 58% és 68%-kal csökkentheti a CV események hatására bekövetkező mortalitás kockázatát.⁽¹⁵⁶⁾

Két tanulmány szerint az érintett végtag meleg vizes hevítése javíthatja a CI panaszainak megélését, habár ennek ellenére sem a funkcionális státuszt sem a járástávolságokat nem javítja tartósan.^(208, 209)

A TENS-PAD Study pedig azt találta, hogy az érintett terület izmainak transcutan elektromos stimulálása jelentősen javíthatja a fájdalommentes-járástávolságot CI betegekben.⁽²¹⁰⁾

1.5.2.2. A végtagi tünetek gyógyszeres kezelése

A korábban említett gyógyszerek közül a két tanulmány szerint a statinok pozitív eredményekkel rendelkeznek a végtagi tünetek kezelésében.^(188, 211) A prostaglandin I2 és E1 vasodilatator hatása szintén jótékony hatású lehet, illetve pozitívan befolyásolják a fájdalommentes járástávolságot.⁽²¹²⁾ A prostaglandin analógok feltételezett hatásmechanizmusa az általuk okozott vasodilatation kívül még a simaizom-proliferatiót, a thrombocytá aggregatiót és a vérlemezke adhéziót csökkentő, a vörösvértestek flexibilitását növelő, a granulocytá aktivációt csökkentő, és a fibrinolysist a plasminogen aktivációt fokozó hatásán alapul.⁽¹³⁾

A jelenleg világszerte legelterjedtebb hatóanyagok a CI betegek kezelésére a Cilostazol, a Naftidrofuryl, a Pentoxifyllin, a Buflomedil, a Carnitin és a Propionyl, L-Carnitin, habár sokszor eltérő hatásmechanizmussal, és különböző evidenciával rendelkeznek.^(1, 213) A járástávolságra gyakorolt pozitív hatást eddig nem sikerült minden hatóanyag esetében meggyőzően bizonyítani.⁽²¹⁴⁾ Az ESC Guideline jelenleg érvényben lévő ajánlása azonban a mozgásterápiát és az endovascularis műtéti beavatkozást szignifikánsan jobb eredmény elérésére tartja alkalmasnak a CI, a járástávolság és az életminőség javításában, mint a farmakológiai kezelést.⁽²¹⁵⁾ A Cilostazol pozitív hatásait (vasodilatatio, antitromboticus hatás, a vér rheológiai paramétereinek pozitív befolyásolása, antiproliferatios hatás) több tanulmány bizonyította, Magyarországon is az elsőként választandó hatóanyag.⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾ A másik Magyarországon elterjedt hatóanyag a Pentoxiphyllin placebonál nagyobb hatékonyságát a mai napig nem sikerült bizonyítani.^(213, 219)

1.5.2.3. A rizikófaktorok csökkentése

A dohányzás elhagyása a járástávolságok látványos növekedéshez vezethet, és ez a javulás fokozottabb, amennyiben ez rendszeres enyhe vagy közepesfokú testmozgással van kombinálva.⁽⁷⁹⁾ A dohányzás elhagyása a CI panaszainak jelentős javulását

eredményezi, illetve csökkenti ezen beteg mortalitását.^(206, 220-222) Korábban már említettem, hogy a statinok használata szignifikánsan javíthatja a betegek funkcionális státuszát, illetve az CI betegek prognózisát.⁽¹¹⁴⁾ A statin kezelés CI és KVVVI betegeknél javíthatja a mortalitást CV események bekövetkeztének csökkentésével, és csökkenti az amputáció kockázatát.⁽²²³⁾ A statinok képesek a fájdalommentes járástávolság szignifikáns növelésére.⁽²¹⁴⁾

Hypertoniás betegeknél a kalcium-csatorna blokkolók közül a Verapamil egy randomizált kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban szignifikánsan emelte a fájdalommentes járástávolságot.⁽²⁰¹⁾ A béta-blokkolók szintén jótékony hatásúak lehetnek. Egy 48 hetes, randomizált kettős-vak vizsgálatban a Nebivolol és a Metoprolol szignifikánsan emelte a betegek maximális járástávolságát, és a Nebivolol hatására a fájdalommentes járástávolság is növekedett.⁽²²⁴⁾

1.5.2.4. Invazív kezelés

A CI panaszok jelentősen ronthatják az érintett betegek életminőségét.⁽²²⁵⁾ Amennyiben a dysbasias panaszok súlyosan korlátozzák a betegek mindennapi életvitelét, illetve a kontrollált mozgás terápiára sem javulnak a tünetek felmerül az endovaszkuláris vagy a nyitott műtéti beavatkozás lehetősége.⁽¹³⁾ Mivel a perifériás érbetegek egy része sokszor több társuló krónikus betegséggel rendelkezik, ezért beavatkozás megtervezésénél mindig mérlegelni kell a beavatkozással járó kockázatot és mortalitást.

Az endovascularis, nyitott műtéti és hibrid műtéti terápiák fejlődésének köszönhetően ma már a komplexebb elváltozások kezelése is könnyen és biztonságosan megoldható. A különböző léziók megoldásának invazív lehetőségeiről már olyan mértékű a tudásanyag, hogy gyakorlott operátor esetén a beavatkozás sokkal nagyobb javulást érhet el, mint a hosszadalmas kombinált gyógyszeres terápiák.⁽²²⁶⁾ A szoliter elváltozásoknál az elsődlegesen választandó módszer a ballonos tágítás, melynek hatékonyságát korlátozza a későbbi restenosis kockázata.^(7, 12) Az a. tibialis területén végzett tágítások kétharmadában alakul ki restenosis, amelynek háttere még nem kellően feltárt.⁽²²⁷⁾ A standard ballonos technikával szemben előnyt élvez az újabb, gyógyszereket kibocsátó (drug-eluting) ballonos technika.⁽²²⁸⁾ Gyakrabban van szükség ismételt

beavatkozásra a multiplex léziókat tartalmazó, és fokozottan meszesedett distalis artériákon. Különösen veszélyeztetettek ezen szempontból a diabetes mellitusban és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek.⁽¹⁾ A komplikáltabb léziók megoldására az érintett terület sztentelése lehet a megoldás. A restenosis kockázata sztent esetén alacsonyabb, illetve hatásos az esetleges residualis stenosis és érfal dissectio esetén is. A neointimalis hyperplasia elkerülésére léteznek gyógyszer emittáló sztentek.⁽²²⁹⁾ Az eddigi tanulmányok szerint ezek a sztentek 2 éves utánkövetés során tartósabb eredményeket mutattak az elváltozások kezelésében, mint a ballonos tágítás vagy a konvencionális sztentek.⁽¹⁾

A szűkületek sebészeti kezelése lehetséges nyitott-, illetve hibrid műtéti technikákkal. Nyitott műtét esetén áthidaló vénás bypass beültetése merül fel. Habár a bypass beavatkozás invazívabb jellege miatt megterhelőbb lehet a betegek számára, a hosszútávú utánkövetés alapján tartósabb eredményt biztosít, mint az endovascularis beavatkozás.⁽¹⁾ A graftok tekintetében legtöbbször az a. iliaca magasságában endoprotesisek, az alatt pedig általában autológ vénák kerülnek felhasználásra. Továbbá vannak kísérletek homograftok, és allograftok használatára is.

2. CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK

2.1. Célkitűzések

2.1.1. I. klinikai vizsgálat: *A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.*

Több nagyvárosi, falusi és fővárosi háziiorvosi praxisban végzett nagy elemszámú keresztmetszeti vizsgálattal.

1. A LEAD előfordulásának vizsgálata az általunk összeállított szűrőalgoritmussal háziiorvosi praxisokban.
2. A LEAD súlyosságának meghatározása az általunk összeállított szűrőalgoritmussal háziiorvosi praxisokban.
3. A szűrt betegek rizikószerinti csoportosítása fizikális és funkcionális vizsgálatok alapján.
4. Rizikófaktorok és a rizikó-csökkentő terápiának előfordulásának vizsgálata.

2.1.2. II. klinikai vizsgálat: *Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.*

Az I. klinikai vizsgálattal kiszűrt, veszélyeztetett betegek 1 éves utánkövetés vizsgálata szakorvosi kontroll igénybevételével.

1. Saját kontroll-vizsgálatok, a betegek csoportosítása az 1 év alatt bekövetkezett állapotváltozás alapján.
2. Gold-standardként szakorvosi kontroll-vizsgálat eredményeinek értékelése.
3. A saját és a szakorvosi kontroll eredményeinek összehasonlítása.
4. Ezek alapján a szűrés megbízhatóságának és alkalmazhatóságának vizsgálata.
5. A rizikó-csökkentő terápiák változásának követése.

2.2. Hipotézisek

2.2.1. I. klinikai vizsgálat: *A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.*

1. A LEAD az alapellátás szintjén ritkán vagy későn felismert, ugyanakkor gyakori megbetegedés. A klinikai státusz és a BKI mérés hatékony eszköz az érintett betegek kiszűrésére.
2. A többirányú megközelítéssel (BKJ, panaszok, anamnézis) kiszűrt LEAD-es betegek aránya valószínűleg magasabb, mint a csak BKJ segítségével kiszűrt betegek aránya.
3. A szűrés a betegek jelentős részénél adhat definitív diagnózist.

2.2.2. II. klinikai vizsgálat: *Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.*

1. Feltételezem, hogy az egy éves kontroll vizsgálat során a betegek csoportok közötti eloszlása az emelkedő gyógyszeres terápiák és a szakorvosi vizsgálat hatására változni fog.
2. A szakorvosi kontroll a fény-zóna (egyértelmű diagnózis) betegeinek esetében jelentős mértékben megerősíti az általunk felállított előzetes diagnózist, illetve a köd-zóna (nem egyértelműen felállítható diagnózis) két csoportja esetében is igazolja az általunk kiszűrt betegek esetében a LEAD-fennállását.
3. A saját kontroll, illetve a szakorvosi kontroll-vizsgálat alapján az általunk tesztelt szűrés 90% feletti specificitással, szenzitivitással, negatív és pozitív prediktív értékekkel rendelkezik a legtöbb csoport esetében.

3. MÓDSZEREK

3.1.1. Klinikai vizsgálat: A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.

3.1.1. Az első szűrés résztvevői

Az első vizsgálat adatgyűjtési fázisa 2015. novembere és 2018. februárja között zajlott. Budapesten, nagyvárosokban és falvakban választottunk ki, olyan háziiorvosi körzeteket a szűréshez, ahol hajlandók voltak együttműködni a vizsgálatunkban. Összesen 33 háziiorvosi praxis egyezett bele a szűrésbe és vett részt a vizsgálatokban. A szűrést a vizsgálatot megelőző hónapban hirdettük meg a kiválasztott rendelőkben. A részvétel önkéntes volt. A célcsoportot az 50 év feletti férfiak és nők képezték, megfelelően az itthon érvényben lévő ajánlásoknak.⁽¹⁰¹⁾ A mintába bekerült minden, legalább egy major rizikófaktorral rendelkező 50-65 év közötti személy, illetve bárki, akinek a saját vagy a családi anamnézisében CV esemény szerepelt, továbbá minden 65 feletti személy. Az összes résztvevőt szóban és írásban is felvilágosítottunk a vizsgálatról, ehhez írásbeli beleegyezésüket adták. A jelenlegi vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB 285/2015) hagyta jóvá, és a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően hajtottuk végre.

Összesen 857 beteg került szűrésre, akik közül 816 páciens adatait használtuk fel számolásainkhoz. 41 beteg 50 év alatti életkor, illetve orbánc fennállása miatt kizárásra került. Az ő adataikat nem használtuk fel a számításainkhoz.

3.1.2. Az első szűrővizsgálat módszerei

A LEAD családorvosi körülmények közötti való szűrésére a rendelkezésre álló eszközök korlátozottak. A szűrési protokoll összeállításánál igyekeztünk olyan módszereket, illetve eszközöket használni, amelyek minden magyarországi háziiorvosi rendelkezőben rendelkezésre állhatnak. A részletes saját és családi anamnéziszfelvétel a családorvosi rutin része. Az általunk a dysbasias panaszok szűrésére kiválasztott kérdőív nemzetközi eredményeken alapuló, Magyarországra is validált és nyílt hozzáférése van

az interneten keresztül.⁽²¹⁾ A műszeres vizsgálatokhoz szükséges eszközök a kézi vérnyomásmérő készülék, illetve a Magyarországon minden családorvosi praxisban kötelező kézi Doppler-készülék. Ezekhez az alapvető felszerelésekhez kiegészítésként tesztsíkkal ujjbegyből vett kapilláris vérből végezhető vércukor- illetve koleszterin-szint mérő kisméretű, elemes készülékeket választottunk, mini labor vizsgálathoz. Az összeállított szűrőmetódus legfontosabb célkitűzése, hogy egy olcsó, kevés eszközt használó, gyorsan elvégezhető és könnyen reprodukálható módszert nagy mintán teszteljünk, amely családorvosi körülmények között is segítheti a LEAD korai diagnózisát, az érintett, illetve veszélyeztetett betegek kiszűrését.

A szűrésre érkező betegeket első lépésként tájékoztattuk a szűrés menetéről, illetve kézhez kapták a beleegyező formanyomtatványt. Ezt követően minden résztvevőtől kikérdeztük az *Edinburgh Claudication Questionnaire-t (ECQ)*, ami a LEAD és a CI szűrésének és diagnosztizálásának standardizált eszköze (2. ábra). Az ECQ kérdőívben szereplő 6 kérdésre igen-nem válaszok adhatók, illetve a fájdalom lokalizációját lehet megadni. A típusos CI panaszokkal rendelkező betegnél a fájdalom leggyakrabban a vádliban, esetleg a combban vagy a fenékben jelentkezik. Nem tekinthető típusos CI panasznak a térdben, ízületekben, lábfejen jelentkező, illetve kisugárzó fájdalom. Mivel dysbasias panaszokat többféle eredetű kórkép okozhat, így a minél pontosabb eredmény érdekében kiegészítő kérdéseket tettünk fel a vénás, neurológiai, illetve ízületi eredetű fájdalom elkülönítésére.

Edinburgh – kérdőív

1. Jelentkezik-e járás közben valamelyik láb területén fájdalom vagy kellemetlen érzés?

Igen

Nem

Nem vagyok képes járni

Ha a válasza igen, kérjük válaszoljon az alábbi kérdésekre is! Egyébként nem szükséges tovább folytatnia.

2. Jelentkezik-e a fájdalom, ha áll vagy ül?

Igen

Nem

3. Jelentkezik-e a fájdalom, ha siet vagy ha emelkedőn megy fel?

Igen

Nem

4. Jelentkezik-e fájdalom vízszintes úton, ha nem siet?

Igen

Nem

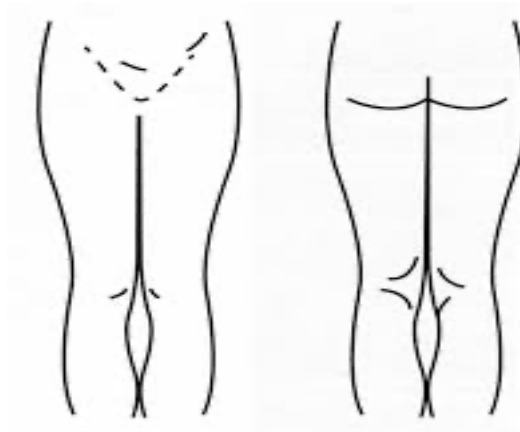
5. Mi történik a fájdalommal, ha megáll?

Általában 10 percnél tovább is fennáll a panasz

Általában 10 percnél rövidebb idő alatt megszűnik a panasz

6. Hol észleli a fájdalmat vagy a kellemetlen érzést?

Jelölje be azt/azokat "x" jellel az ábrákon (elülső/hátsó nézet deréktól lefelé)



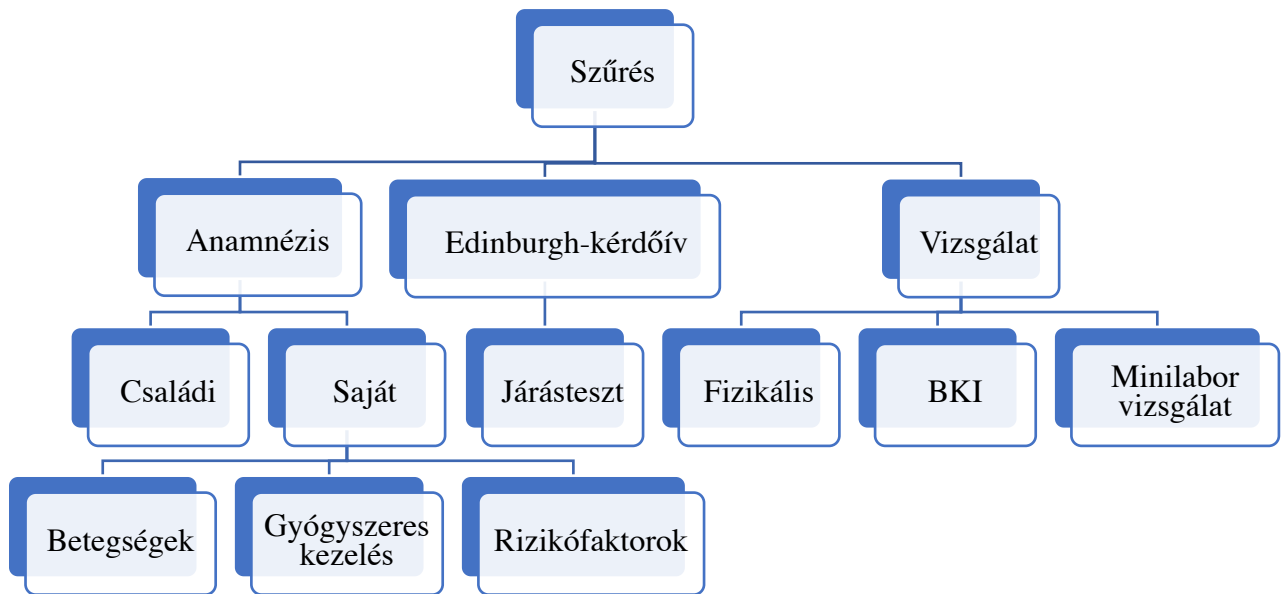
2. ábra. Az Edinburgh-kérdőív

Ezt követően az adatlapunkra (lásd: 1. melléklet) rögzítésre került a betegek saját és családi anamnézise (3. ábra). A saját anamnézis felvételekor kitértünk a korábbi és jelenlegi betegségekre, a rizikófaktorokra, továbbá az aktuálisan szedett gyógyszerek. A major rizikófaktorok tekintetében, mint a dohányzás, diabetes mellitus, hyperlipidaemia

és magasvérnyomás kiegészítő kérdéseket tettünk fel azzal kapcsolatban, hogy mióta tud a betegségről, illetve, aktív dohányosok esetében rögzítettük, hogy mióta dohányoznak és naponta átlagosan hány szál cigarettát szívnak el. A korábban dohányzó páciensek esetében rögzítettük a korábban naponta átlagosan elszívott cigaretták számát, illetve az, hogy mióta hagyott fel a dohányzással.

A családi anamnézisben kitértünk az elsőfokú rokonok, szülők, gyermekek és testvérek körében előforduló krónikus betegségekre, mint a cukorbetegség, magasvérnyomás, hyperlipidaemia, krónikus vesebetegség, illetve a major rizikófaktorok előfordulására. A családi anamnézis felvételét megnehezítette, hogy a sokszor idős korú betegek vagy már nem emlékeztek pontosan a szülők betegségeire, illetve sok esetben gyanították, hogy a szülő bizonyos betegségben szenvedett (cukorbetegség, magasvérnyomás), ám ez valószínű nem volt soha diagnosztizálva, illetve kivizsgálva. Az anamnézisz felvétel részeként rögzítettük az aktuálisan szedett gyógyszereket. Külön kitértünk arra, hogy az adott páciens szedett, vagy jelenleg szed-e kardiovaszkuláris betegségek primer vagy szekunder prevenciójaként beállított, esetleg LEAD-specifikus gyógyszert. A gyógyszereket hatóanyag-csoportok szerint is csoportosítottuk.

A családorvosok és a betegek beleegyezésével a felvett adatokat összevetettük a praxisok számítógépes rendszerében található adatokkal, mivel főleg a gyógyszerek esetében a betegek sokszor nem tudtak teljeskörű adatokkal szolgálni.



3. ábra. Az első szűrés módszertana és elemei⁽²³⁰⁾

A fizikális vizsgálat részeként megtörtént többek közt a perifériás pulzusok tapintása, a pulzus-státusz rögzítése. Következő lépésként megtörtént az alapvető testparaméterek felvétele (magasság, testtömeg, csípőkörfogat), amiből BMI értékeket kalkuláltunk, továbbá tesztcsíkos módszerrel ujjbegyből vett kapilláris vérből éhomi vércukor és koleszterinszintet mértünk (Accu-Chek Active típusú készülék). Akinél a helyszínen magasabb vércukorértéket mértünk ($>6,0$ mmol/l), vagy az anamnézisben cukorbetegség szerepelt, HbA1c vizsgálatához tesztcsíkra mintát vettünk az elmúlt 3 hónap vércukorszintje által eredményezett glikált-Hb megítélésére. Ez a mintát központi laborba küldtünk további értékelésre. A HbA1c eredményt a vizsgálat után 1 hónappal kaptuk meg, ezután lett rögzítve a beteg adatok közé. Ez a beteg, illetve a kezelő családorvos számára jelenthet fontos információt az adott beteg terápiájának alakulásáról. Ez amiatt is fontos, mert több tanulmány bizonyította, hogy a glikált hemoglobin mennyisége szoros összefüggést mutat a LEAD előfordulásának valószínűségével.⁽²³¹⁻²³³⁾

Dyslipidaemiásnak azok a betegek számítottak a szűrés során, akik korábban szakorvosi diagnózist kaptak erre a betegségre. Azok a betegek, akik a helyszínen normálérték feletti koleszterin-szintet produkáltak, javaslatot kaptak további

belgyógyászati kivizsgálásra a diagnózis megerősítésére. Ennek eredményét a későbbi, 1 éves kontroll során regisztráltuk.

Az ECQ, az anamnesztikus adatok felvétele, a fizikális vizsgálat és a minilabor vizsgálatokat követően 5 perces pihenést követően mindkét felső végtagon vérnyomást mértünk (vérnyomásmérő: Bosch Konstante) és rögzítettük a végtagokon a pulzus státuszt, majd a jelenleg érvényben lévő ajánlásoknak megfelelően folyamatos hullámú Doppler-készülékkel (8 MHz; MultiDOPPY, Medicad, Magyarország) mind a négy végtagon megmértük a systoles vérnyomást, ebből pedig *boka-kar index (BKI)* értéket számoltunk.^(1, 101, 234)

Az ECQ alapján dysbasias panaszokat jelző betegekkel járástesztet végeztettünk. Egy pontosan kijelölt és kimért vízszintes szakaszon normál tempóban kellett sétálniuk. Rögzítésre került, hogy 200 méternél többet vagy kevesebbet tudtak sétálni, ezt a Fontaine-stádiumok megállapítására használtuk. A vizsgálatot 6 percnél megállítottuk (6-perces járástávolság.^(101, 235, 236)) A 6 perces járás-teszt hasznos lehet a CI okozta funkcionális korlátozottság megállapítására és a terápiás válasz le mérésére. Rögzítésre került továbbá a fájdalom-mentes járástávolság (az a táv, amikor a végtagi fájdalom jelentkezett), ezután a betegeket tovább sétáltattuk, és ezután rögzítettük a maximális járástávolság (az a táv, amikor a fájdalom a beteget véglegesen megállásra kényszerítette).

A LEAD korai stádiumában lévő betegeknek vagy nincs dysbasias panaszuk, vagy alul értékeli azokat és enyhébb tünetekről számolnak be, a diagnózis megalkotása és a megfelelő terápiás kezelés késhet.⁽⁵⁾ Továbbá a szűkület mértéke sokszor nem korrelál a fájdalom mértékével.⁽²⁵⁾ Bizonyos betegek esetében a nyugalmi BKI normál tartományban volt, ám főleg jelentősebb fizikai terhelésre (hegymenet, lépcsőzés) dysbasias panaszokról számoltak be. Illetve a betegek egy részénél hamisan magas, 1,4 feletti BKI értéket kaptunk. Ezen betegek esetében az artériák media-rétege valamilyen társbetegség, sokszor a diabetes mellitus talaján kialakuló Mönckeberg-féle mediasclerosis miatt elmeszesedett, így a hagyományos vérnyomásmérő mandzsettával nem komprimálható, a BKI ezen betegek esetében nem értékelhető. Kezdeti hipotézisünk szerint a valóban LEAD-ben érintett betegek aránya a vizsgált populációban jóval magasabb lehet, mint a csak BKI alapján kiszűrt LEAD-es betegek aránya. A BKI önmagában a még nem kimutatható, ám esetenként már ekkor dysbasias panaszokkal

rendelkező betegek esetében álnegatív eredményt adhat. A LEAD jellegzetes fájdalom szindrómája a CI, így a LEAD szűrésekor mindig ki kell térni az esetleges társuló panaszokra. Emiatt egy összetettebb LEAD beosztás mellett döntöttünk, ahol a BKI mellett figyelembe vesszük a megjelenő szubjektív panaszokat is. Ez összhangban van a nemzetközi guideline-ok ajánlásával.^(1, 12)

A nyugalmi BKI értékek és tünetek alapján két főcsoportot, ún. „zónát” és négy alcsoportot hoztunk létre.

A családorvosok számára a LEAD diagnózisa sokszor nehézséget jelenthet.^(11, 237) A szűrés során, mint említettem, a családorvosok számára rendelkezésre álló eszközöket használtunk. Ezen módszerek felhasználásával a betegek egy részénél viszonylag könnyen meg lehetett állapítani, hogy érintettek-e LEAD szempontjából. Azok, akiknek a nyugalmi BKI értéke a normál tartományban volt és nem voltak dysbasias panaszaik, ők kerültek a „*biztosan LEAD-negatív*” csoportba. A „*biztosan LEAD-pozitív*” csoportba azok kerültek, akik nyugalmi BKI értéke kóros, 0,9 alatti volt és ez alapján valószínűleg LEAD-tól szenvedtek. Ezen csoport betegeinek általában típusos claudicatio panaszai vannak, ám jellemző köztük a betegség sokszor teljesen aszimptomatikus megjelenése, ami sajnos sokszor késői felismeréshez vezet.^(9, 48) Ennek a két csoportnak a betegit a családorvos eszköztárával is nagy biztonsággal diagnosztizálhatók, így ezt a két csoport a „*fény-zónának*” nevezett főcsoportba került.

Azokat a betegeket, akiknek a nyugalmi BKI értéke a normális tartományban volt, de az ECQ alapján dysbasias panaszokat jeleztek, sokszor típusosan jelentősebb megterhelésre (pl.: fájdalom hegymenetben vagy lépcsőre mászáskor) a „*BKI negatív, de tünetes*” csoportba kerültek. Esetükben az ECQ alapján a jelentkező dysbasias panasz figyelemfelkeltő szereppel bír a családorvos számára. A betegek egy másik csoportjának az artériái merev fallal rendelkeztek, így az artériáik a hagyományos mandzsettás vérnyomásmérővel nem voltak összenyomhatók. Emiatt náluk a láb artériáin hamisan magas vérnyomásértékeket mértünk és a BKI is 1.4 feletti érték volt. Ezek a betegek a „*nem-komprimálható artériás*” csoportba kerültek. A családorvosok számára itt felmerülő diagnosztikai nehézségek miatt ez a két alcsoport a „*köd-zónának*” nevezett főcsoportba került. A szűrésen megjelent betegeket és csoportosításukat a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat. Csoportosítás.

Csoportok	FÉNY-ZÓNA		KÖD-ZÓNA	
	Biztos LEAD-negatív	Biztos LEAD-pozitív	BKI negatív, de tünetes	Nem-komprimálható artéria
BKI	0.9–1.4	<0.9	0.9–1.4	>1.4
Panaszok	Negatív	negatív v. pozitív	Pozitív	negatív v. pozitív

3.2. II. Klinikai vizsgálat: Az első szűrés betegeinek 1 éves utánkövetés vizsgálata, szakorvosi kontroll bevonásával

3.2.1 Az után követés betegek és módszerei

A 2015-2018 között lezajlott első vizsgálat után, ahogy korábban említettem, a betegeket két zónába csoportosítottuk. A fény-zónába kerültek azok a betegek, akik esetében a családorvos nagy biztonsággal tudja megállapítani, hogy érintettek-e LEAD szempontjából. Ebbe a zónába tehát két csoport került: a *biztosan LEAD-negatív*, illetve a *biztosan LEAD-pozitív* betegek csoportja.

Ezzel szemben a köd-zónába azon betegek kerültek, akiknél a családorvosok eszközeivel nem lehetséges a definitív diagnózis megalkotása. A betegek közel 25%-a került a köd-zónába, jelezve ezzel a diagnosztikai nehézségeket a családorvosok számára.⁽²³⁰⁾ Azok a betegek, akiknél a dysbasias panaszok jelentkeznek, ám a nyugalmi BKI értékük a normál-tartományban volt kerültek a *BKI negatív, de tünetes* csoportba. Akiknél pedig az összenyomható artériáik miatt hamisan magas, 1,4 feletti értéket mértünk kerültek a *nem-komprimálható artériás* csoportba.

A fent említett betegcsoportokat az első szűrést követően 1 évvel kontrollvizsgálatnak vetettük alá.⁽²³⁸⁾ A vizsgálatra azokat a betegeket rendeltük vissza, akik az 1 évvel ezelőtti szűrés során a *biztosan LEAD-pozitív* csoportba, a *BKI alapján negatív, de tünetes* csoportba, illetve a *nem-komprimálható artériás* csoportba kerültek. Az első vizsgálaton a *biztosan LEAD-negatív* csoportba került betegek nem kaptak visszahívást az utánkövetésre. Utánkövetés vizsgálatunk egyik fontos célja annak

felmérése volt, hogy egy évvel az első szűrés után a betegeket újra megvizsgálva hogyan alakul az eredeti csoportok összetétele.

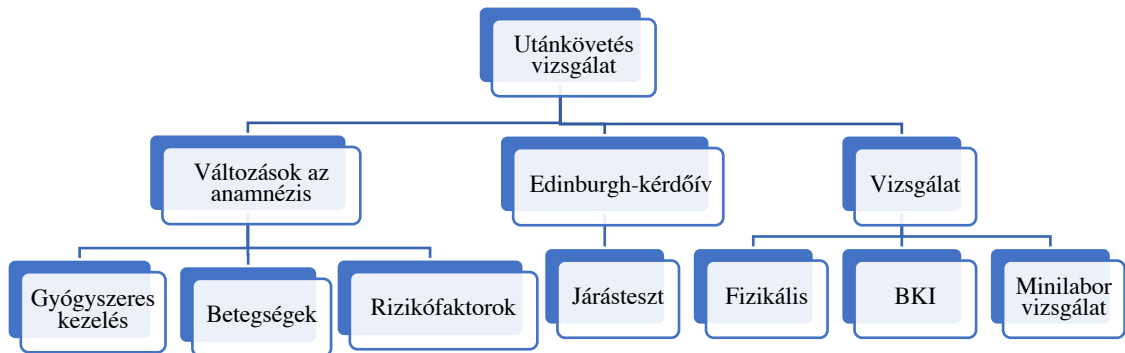
Emellett a betegeket a családorvosok szakorvosi vizsgálatra küldték (angiológus, érsebész), annak érdekében, hogy megállapítsák, hogy az adott betegek valóban a LEAD-es csoportba tartoznak-e. A szakorvosok számára sokkal kifinomultabb eszköztár áll rendelkezésre, így esetükben a betegek definitív diagnózishoz juthatnak olyan esetekben is, amikor például a családorvos eszköztára elégtelen lenne a pontos diagnózis alkotáshoz.

A szakorvosi vizsgálatok eredményét gold-standardnak vettük, és összehasonlítottuk az általunk kapott eredményekkel. Megvizsgáltuk azt, hogy szakorvosi eszközökkel vizsgálva a visszarendelt három csoport betegeinek hány százaléka került a biztosan beteg csoportba.

Ebből az összehasonlításból tudunk következtetni az általunk tesztelt szűrőmetódus szenzitivitására, specificitására, illetve negatív és pozitív prediktív értékeire, és alkalmazhatóságának lehetőségére a családorvosi praxisokban.

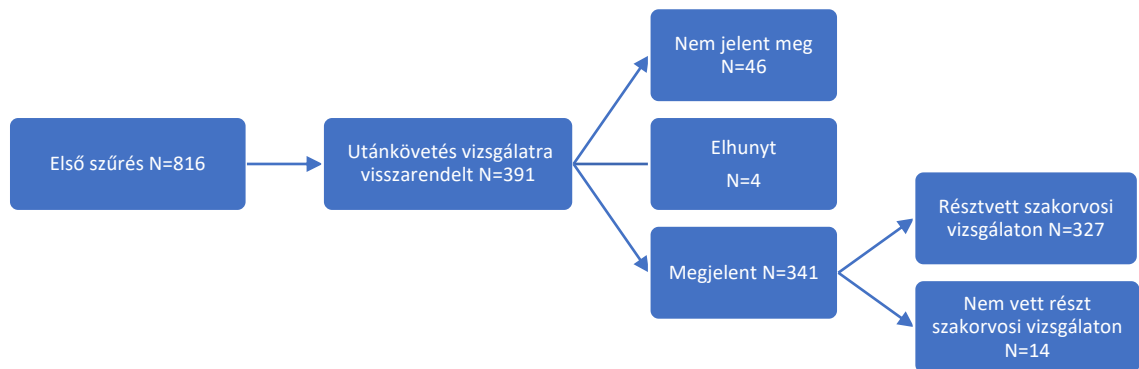
3.2.2. Az utánkövetés vizsgálat betegei és módszerei

Utánkövetés vizsgálatainkra 391 beteget rendeltünk vissza az első alkalom után átlagosan $1 \pm 0,23$ évvel. Az eredeti vizsgálat és a kontroll vizsgálat lépéseit az 4. ábra mutatja.



4. ábra. Az utánkövetés vizsgálat módszertana és elemei⁽²³⁸⁾

Az utánkövetésre visszarendelt betegek közül 46 nem jelent meg, 14 megjelent, ám szakorvosi kontrollon nem vett részt, emiatt kizárásra került. Számításainkhoz így végül 327 beteg adatait tudtuk felhasználni. Halálozás a vizsgált populációban ezen időszak alatt 4 esetben fordult elő. A betegszámok alakulását az 5. ábra mutatja.



5. ábra. A betegszámok alakulása az utánkövetés vizsgálat alkalmával⁽²³⁸⁾

A csoportosítást és az utánkövetésen megjelent betegek adatai a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat. Az 1 éves utánkövetésen megjelent betegek az eredeti csoportosítás szerint⁽²³⁸⁾

Csoportok	FÉNY-ZÓNA		KÖD-ZÓNA	
	Biztosan LEAD negatív	Biztosan LEAD pozitív	BKI negatív, de tünetes	Nem-komprimálható artériás
Boka-kar index (BKI)	0,9 - 1,4	<0,9	0,9 - 1,4	>1,4
Tünetek	negatív	negatív vagy pozitív	pozitív	negatív vagy pozitív
Előfordulás az első szűrésen N=816 N (%)	425 (52)	185 (23)	109 (13)	97 (12)
Előfordulás az utánkövetésen N (%)	0 (0)	151 (46,1)	96 (29,3)	80 (24,6)
Férfiak (%)	0 (0)	93 (61,6)	35 (36,5)	26 (32,5)
Nők (%)	0 (0)	58 (38,4)	61 (63,5)	54 (67,5)
Átlag-életkor (±SD)	Nem releváns	66,6±7,4	67,2±8	68±8,4

A megjelent betegektől első lépésként újra kikérdeztük az ECQ-t, ezzel vizsgálva a LEAD egyértelmű tüneteit mutató, illetve a nem egyértelmű panaszokat mutató betegek tüneteinek változását, illetve a dysbasias panaszok novum megjelenését.

Regisztráltuk a betegek saját anamnézisében az 1 évvel ezelőtti állapothoz képest történt változásokat, kiemelt figyelemmel az azóta bekövetkezett CV történésekere, a gyógyszerelésben bekövetkezett változásokra, valamint a fő rizikófaktorokkal (dohányzás, cukorbetegség, hypertonia, hyperlipidaemia) kapcsolatos változásokra, kiemelt figyelemmel a dohányzás elhagyására. Az alapvető fizikális vizsgálatok után megtörtént a BKI ismételt mérése.

Azokkal a betegekkal, akik az ECQ alapján korábban CI panaszokkal rendelkeztek, ismételt járás-tesztet végeztettünk. Ismét regisztráltuk a fájdalommentes és a maximális járástávolságokat, az ebben bekövetkező változásokat, újra értékeltük a Fontaine-stádiumbesorolásokat.

Gold-standardként a végső diagnózisban a szakorvosi véleményt vettük irányadónak. Rögzítettük, hogy a páciensek jártak-e szakorvosi vizsgálaton, a feltételezett diagnózis megerősítésre vagy elvetésre került, illetve LEAD-specifikus gyógyszerfelírás történt-e.

4. EREDMÉNYEK

4.1.1. Az első klinikai vizsgálat eredményei

4.1.1. A teljes populáció adatai

A vizsgált populáció adatait a 8. táblázatban foglaltuk össze. A szűrésen résztvevők 62%-a nő volt. A betegek jelentős része az idősebb korosztályból került ki, az átlagéletkor 65.6 ± 7.9 év volt. A leggyakoribb rizikófaktor a hipertónia volt (77%) ezt követte a hyperlipidaemia (55%), a diabetes mellitus (33%), és az aktív dohányzás (24%). A betegek jelentős, 81%-a elhízott volt. Az ECQ alapján a teljes populáció egyharmada (33%) jelzett CI panaszokat. A leggyakrabban szedett gyógyszerek a vérnyomáscsökkentők voltak 72%-kal. A betegek 11%-a kapott korábban LEAD-specifikus gyógyszerelést.

8. táblázat. Az első szűrés betegeinek alapadatai⁽²³⁰⁾

Teljes populáció n	816
Átlag-életkor (év±szórás)	65.6±7.9
Nők n (%)	505 (62)
Aktív dohányzó n (%)	197 (24)
Korábban dohányzó n (%)	210 (26)
Magasvérnyomás n (%)	634 (77)
Diabetes mellitus n (%)	260 (32)
Hyperlipidaemia n (%)	449 (55)
Korábbi stroke n (%)	53 (6)
Korábbi AMI n (%)	71 (9)
Korábbi PAD diagnózis n (%)	106 (13)
Elhízás n (%)	661 (81)
Alkoholizmus n (%)	19 (2)
Összes CI pozitív n (%)	272 (33)
CI pozitív nők n (%)	151 (19)
Gyógyszerelés	
Vérnyomáscsökkentő n (%)	589 (72)
Lipid-csökkentő n (%)	226 (28)
Antidiabetikum n (%)	188 (23)
TAG n (%)	228 (28)
LEAD-specifikus	92 (11)
Vízajtó n (%)	48 (6)

Rövidítések: AMI: akut myocardialis infarktus, PAD: peripheral arterial disease (perifériás artériás érbetegség), CI: claudicatio intermittens, TAG: trombocytá aggregáció gátló, LEAD: lower extremity arterial disease (alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség)

4.1.2. A betegek megoszlása a különböző csoportok között

A fény-zóna két alcsoportja a betegek 52%-a került a biztosan LEAD-negatív csoportba, a csoport jelentős része (68%) nő volt. Ebben a csoportban volt a legalacsonyabb az átlagéletkor, 64.7±7.8 év. A fény-zóna másik csoportja a biztosan LEAD-pozitív betegek, a vizsgált populáció 23%-a lett ide sorolva. Ebben a csoportban többségben voltak a férfiak 57%-kal.

A köd-zóna két alcsoportjába közel azonos százalékban kerültek betegek. A BKI negatív, de tünetes csoportba a vizsgált populáció 13%-a került, többségében nők. A nem-

komprimálható artériás csoportba a betegek 12%-a került, és ebben a csoportban volt a legmagasabb az átlagéletkor, 67.3 ± 8.5 év.

A betegek megoszlását a csoportok és zónák között a 9. táblázatban tüntettük fel.

9. táblázat. A betegek megoszlása a csoportok és zónák között⁽²³⁰⁾

Csoportok	FÉNY-ZÓNA		KÖD-ZÓNA	
	Biztos LEAD-negatív	Biztos LEAD-pozitív	BKI negatív, de tünetes	Nem-komprimálható artéria
BKI	0.9–1.4	<0.9	0.9–1.4	>1.4
Panaszok	Negatív	negatív v. pozitív	Pozitív	negatív v. pozitív
N (%)	425 (52)	185 (23)	109 (13)	97 (12)
Férfiak N (%)	137 (32)	105 (57)	37 (34)	31 (32)
Nők N (%)	288 (68)	80 (43)	72 (66)	66 (68)
Átlag-életkor (év)	64.7 ± 7.8	66.6 ± 7.7	66.3 ± 8.1	67.3 ± 8.5

4.1.3. A rizikófaktorok előfordulása a különböző csoportokban

A 10. táblázat a rizikófaktorok eloszlását mutatja a vizsgált csoportok betegei között. A biztosan LEAD-pozitív és a biztosan LEAD-negatív csoportok között szignifikáns különbségeket találtunk a következő adatokban: aktív dohányzók, hipertonia, hyperlipidaemia, elhízás, korábbi AMI és korábbi PAD diagnózis. A gyógyszerelésben szintén szignifikáns különbségeket találtunk a következő gyógyszereknél: vérnyomáscsökkentők, antidiabetikumok, TAG, és LEAD-specifikus gyógyszerelés. A biztosan LEAD-negatív és a BKI negatív, de tünetes csoport összehasonlításakor szignifikáns különbséget találtunk az aktív dohányzók, a korábbi stroke, a korábbi AMI, korábbi PAD diagnózis és minden gyógyszer tekintetében, kivéve a vízhajtókat. A nem-komprimálható artériás csoport és a BKI negatív, de tünetes csoport összehasonlításakor csak a korábbi PAD diagnózis, és a LEAD-specifikus gyógyszerelés tekintetében találtunk jelentős különbséget.

10. táblázat. A rizikófaktorok eloszlása a szűrés betegek között⁽²³⁰⁾

Csoportok	FÉNY-ZÓNA			KÖD-ZÓNA				Teljes populáció N (%)
	Biztos LEAD-negatív A	Biztos LEAD-pozitív B	Fischer egzakt p-érték (0.05) AB	BKI negatív, de tünetes C	Fischer egzakt p-érték (0.05) AC	Nem-komprimálható artéria D	Fischer egzakt p-érték (0.05) CD	
	N (%)	N (%)		N (%)		N (%)		
Aktív dohányzó	65 (15)	83 (45)	<0.0001	31 (28)	0.002	19 (20)	0.282	198 (24)
Korábban dohányzó	106 (25)	53 (29)	0.366	26 (24)	0.901	25 (26)	0.896	210 (26)
Hypertonia	306 (72)	161 (87)	<0.0001	88 (81)	0.067	79 (81)	0.072	634 (78)
Diabetes	120 (28)	66 (36)	0.069	38 (35)	0.195	36 (37)	0.087	260 (32)
Hyperlipidemia	212 (50)	126 (68)	<0.0001	65 (60)	0.085	46 (49)	0.735	449 (55)
Korábbi stroke	21 (5)	16 (9)	0.095	14 (13)	0.007	2 (2)	0.279	53 (6)
Korábbi AMI	19 (4)	21 (11)	0.003	25 (23)	<0.0001	6 (6)	0.437	71 (9)
Korábbi PAD diagnózis	18 (4)	40 (22)	<0.0001	35 (32)	<0.0001	13 (14)	0.001	106 (13)
Elhízás	354 (83)	138 (75)	0.014	85 (78)	0.085	84 (87)	0.541	661 (81)
Alkoholizmus	11 (3)	3 (2)	0.568	0 (0)	0.007	5 (5)	0.193	19 (2)
CI pozitív (összes)	0 (0)	136 (74)	<0.0001	109 (100)	<0.0001	27 (28)	<0.0001	272 (33)
CI pozitív (férfiak)	0 (0)	73 (54)		38 (35)		8 (32)		119 (44)
CI pozitív (nők)	0 (0)	63 (46)		71 (65)		19 (68)		153 (56)
Gyógyszere- lés								
Vérnyomás-csökkentő	281 (66)	146 (79)	0.001	91 (83)	0.001	71 (73)	0.188	589 (72)
Lipid-csökkentő	105 (25)	57 (31)	0.134	42 (39)	0.005	22 (23)	0.793	226 (28)
Anti-diabetikus	81 (19)	53 (29)	0.011	32 (29)	0.025	22 (23)	0.401	188 (23)
TAG	83 (20)	71 (38)	<0.0001	46 (42)	<0.0001	28 (29)	0.053	228 (28)
LEAD-specifikus	10 (2)	40 (22)	<0.0001	34 (31)	<0.0001	8 (9)	0.011	92 (11)
Vízhajtó	21 (7)	5 (3)	0.276	15 (14)	0.002	7 (7)	0.454	48 (6)

Rövidítések: AMI: akut myocardialis infarktus, PAD: peripheral arterial disease (perifériás artériás érbetegség), CI: claudicatio intermittens, TAG: trombocytá aggregáció gátló, LEAD: lower extremity arterial disease (alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség)

Az aktív dohányzók aránya a biztosan LEAD-pozitív csoportban volt a legmagasabb, a biztosan LEAD-negatív csoportban volt a legalacsonyabb. A korábban dohányzók aránya közel azonos volt a négy csoport között. A hypertonia előfordulása minden csoportban magas volt, 70% feletti, a legmagasabb előfordulást a biztosan

LEAD-pozitív csoportban találtuk. A diabetes mellitus előfordulása, várakozásainknak megfelelően a nem-komprimálható artériás csoportban volt a legmagasabb, ezt követte a biztosan LEAD-pozitív csoport 36%-kal, és ebben a csoportban volt a legmagasabb a hyperlipidaemia előfordulása is. A korábbi AMI és korábbi stroke legmagasabb előfordulását a BKI negatív, de tünetes csoportban találtuk. A CI legmagasabb előfordulását a BKI negatív, de tünetes csoportban találtuk, ami a csoportosítási kritériumokkal is magyarázható. A CI második legmagasabb előfordulást a biztosan LEAD-pozitív csoportban találtuk, fontos kiemelni, hogy ezen csoport betegeinek 26%-a aszimptomatikus volt. A vízajtók kivételével minden gyógyszerből arányaiban a legtöbb a biztosan LEAD-pozitív csoport betegeinek volt felírva.

A 11. táblázatban a biztosan LEAD-pozitív és a BKI negatív, de tünetes csoport betegei között különbségeket foglaltuk össze a rizikófaktorok, társbetegségek, és gyógyszerelés szempontjából. Szignifikáns különbséget egyedül az aktív dohányzók, a korábbi AMI, a CI és a vízajtók tekintetében találtunk.

11. táblázat. Rizikófaktor, társbetegség, és gyógyszerelésbeli különbségek a biztosan LEAD-pozitív és a BKI negatív, de tünetes csoport betegei között⁽²³⁰⁾

Csoportok	Biztos LEAD-pozitív	BKI negatív, de tünetes	Szignifikancia Fischer exact p-érték (0.05)
	Előfordulás a csoportban N (%)	Előfordulás a csoportban N (%)	
Aktív dohányzó	83 (45)	31 (28)	0.006
Korábban dohányzó	53 (29)	26 (24)	0.415
Hypertonia	161 (87)	88 (81)	0.179
Diabetes	66 (36)	38 (35)	0.901
Hyperlipidemia	126 (68)	65 (60)	0.164
Korábbi stroke	16 (9)	14 (13)	0.318
Korábbi AMI	21 (11)	25 (23)	0.012
Korábbi PAD diagnózis	40 (22)	35 (32)	0.052
Elhízás	138 (75)	85 (78)	0.573
Alkoholizmus	3 (2)	0 (0)	0.297
CI pozitív (összes)	136 (74)	109 (100)	<0.0001
Gyógyszerelés			
Vényomáscsökkentő	146 (79)	91 (83)	0.363
Lipid-csökkentő	57 (31)	42 (39)	0.201
Antidiabetikus	53 (29)	32 (29)	0.894
TAG	71 (38)	46 (42)	0.539
LEAD- specifikus	40 (22)	34 (31)	0.072
Vízhajtó	5 (3)	15 (14)	0.001

Rövidítések: AMI: akut myocardialis infarktus, BKI: boka-kar index, CI: claudicatio intermittens, LEAD: lower-extremity arterial disease, TAG: trombocytá aggregáció gátló

4.1.4. A járás-vizsgálat eredményei

A járás-vizsgálat eredményeit a 12. táblázatban szemléltetjük. A fájdalom-mentes járástávolságok átlaga a BKI negatív, de tünetes csoportban volt a legalacsonyabb, 115.7±63.3 méter. A maximális járástávolság átlagértéke is ebben a csoportban volt a legalacsonyabb, 170.4±80.8 méter.

A biztosan LEAD-pozitív és a BKI negatív, de tünetes különbséget találtunk mindkét járástávolság esetében. Ugyanígy szignifikáns különbséget találtunk a BKI negatív, de tünetes és a nem-komprimálható artériás csoportok átlagos járástávolságai

között. A biztosan LEAD-pozitív és a nem-komprimálható artériás csoport eredményei között nem volt szignifikáns különbség.

12. táblázat. Különbségek a járástávolságokban a tünetes betegek csoportjában a biztosan LEAD-pozitív csoporthoz viszonyítva⁽²³⁰⁾

Járástávolságok (m)	A, Biztosan LEAD-pozitív (N=136)	p-érték 0.05 (AB)	B, BKI-negatív, de tünetes (N=34)	p-érték 0.05 (AC)	C, Nem-komprimálható artéria (N=27)	p-érték 0.05 (BC)
Fájdalommentes	191.9±111.9	<0.001	115.7±63.3	0.616	207.8±106.2	0.002
Maximális	269.2±116.6	<0.001	170.4±80.8	0.637	267.8±112.8	0.017

Rövidítések: BKI: boka-kar index, LEAD: lower-extremity arterial disease

A biztosan LEAD-pozitív csoport betegeit a Fontaine-klasszifikáció szerint osztályoztuk, ezt a 13. táblázatban tüntettük fel. A csoport jelentős része Fontaine IIb stádiumba került, ezt követte a I és IIa közel azonos eredményekkel. A Fontaine III és IV stádiumban lévő betegek aránya alacsony volt.

13. táblázat. A biztosan LEAD-pozitív betegek beosztása a Fontaine-klasszifikáció szerint⁽²³⁰⁾

Fontaine-klasszifikáció n=185	n (%)
I	48 (26%)
IIa	43 (23%)
IIb	90 (49%)
III	1 (0.5%)
IV	3 (1.5%)

4.1.5. A csoportok összefoglalása

4.1.5.1. A biztosan LEAD-negatív csoport

A nyugalmi BKI érték alapján a populáció 52%-a került a biztos LEAD-negatív csoportba. Ebben a csoportban volt a legalacsonyabb az átlagéletkor, 64.7 ± 7.8 év. A leggyakoribb a hipertonia volt (72%), ezt követte a hyperlipidaemia (50%) és a diabetes (28%). Az aktív dohányzók száma ebben a csoportban volt a legalacsonyabb (15%).

4.1.5.2. Biztosan LEAD-positív csoport

A nyugalmi BKI értékek alapján a vizsgált páciensek közel 23%-a került ebbe, a biztosan LEAD-ben szenvedő csoportba. A betegek 57%-a volt férfi, a csoportban az átlagéletkor 66.6 ± 7.7 év volt. A leggyakoribb rizikófaktor a hipertonia volt (87%), ezt követte a hyperlipidaemia (68%). Ebben a csoportban volt a legmagasabb az aktív (45%) és a korábban dohányzók aránya (29%). A diabetes mellitus előfordulása ebben a csoportban volt a második legmagasabb, 36% volt. A csoport betegei között jelentős számban fordult elő a korábbi anamnézisben stroke (9%) és AMI (11%). A CI tüneteivel rendelkezők száma ebben a csoportban volt a második legmagasabb, 74%. A leggyakrabban szedett gyógyszerek a vérnyomáscsökkentők (79%) és a TAG (38%) gyógyszerek voltak. LEAD-specifikus készítmény a csoport 22%-ának lett korábban felírva. A csoport betegeinek jelentős része Fontaine IIb stádiumba tartozott (49%).

4.1.5.3. BKI negatív, de tünetes csoport

A teljes populáció 13%-a került ebbe az alcsoportba. A leggyakoribb rizikófaktor itt is a hipertonia volt (81%). Ebben a csoportban volt a második legmagasabb az aktív dohányosok aránya (28%). Az anamnézisben nagy arányban fordul elő stroke (13%) és kiemelkedően magas volt a korábban AMI-n átesett betegek aránya (23%). A csoport betegei közül 32% kapott korábban PAD-ra diagnózist, és a csoport 31%-a kapott korábban LEAD-specifikus gyógyszerelést. A leggyakrabban felírt készítmények a vérnyomáscsökkentők voltak (83%).

4.1.5.4. Nem-komprimálható artériás csoport

Ebbe a csoportba a vizsgált populáció 12%-a került. Az átlag-életkor ebben a csoportban volt a legmagasabb, 67.3 ± 8.5 év. A leggyakoribb rizikófaktor itt is a hipertonia volt (81%), ezt követte a hyperlipidaemia (49%). A várakozásoknak megfelelően a diabetes előfordulása ebben a csoportban volt a legmagasabb (37%). Ebben a csoportban volt a legmagasabb az elhízott betegek aránya (87%). A betegek jelentős, 28%-ának voltak CI panaszai, akiknek 65%-a nő volt. A leggyakrabban felírt gyógyszerek a vérnyomáscsökkentők voltak (73%).

4.1.6. Betegségek és rizikófaktorok előfordulása a családi anamnézisben

A családi anamnézisben regisztrált betegségeket és rizikófaktorokat a 14. táblázatban foglaltuk össze.

14. táblázat. A családi anamnézisben előforduló fontosabb kórképek.

	Biztos LEAD-negatív	Biztos LEAD-pozitív	BKI negatív, de tünetes	Nem-komprimálható artéria
Dohányzás n (%)	193 (45,4)	106 (57,3)	54 (49,5)	46 (47,4)
Magasvérnyomás n (%)	198 (46,6)	84 (45,4)	47 (43,1)	34 (35,1)
Cukorbetegség n (%)	97 (22,8)	48 (26)	22 (20,2)	26 (26,8)
Hyperlipidaemia n (%)	49 (11,5)	16 (8,7)	8 (7,3)	10 (10,3)
LEAD n (%)	57 (13,4)	24 (13)	17 (15,6)	12 (12,4)
Daganatos betegség n (%)	83 (19,5)	24 (13)	24 (22)	23 (23,7)
AMI n (%)	53 (12,5)	23 (12,4)	20 (18,3)	12 (12,4)
Stroke n (%)	81 (19,1)	33 (17,8)	21 (19,3)	15 (15,5)
Elhízás n (%)	76 (17,9)	48 (26)	21 (19,3)	18 (18,6)
Végtag amputáció (%)	16 (3,8)	5 (2,7)	3 (2,8)	3 (3,1)

A biztosan LEAD-pozitív csoport elsőfokú rokonai között találtuk a legmagasabb előfordulást az aktív dohányzás, a hyperlipidaemia és az elhízás esetében. A korábbi stroke és AMI legmagasabb előfordulását a BKI negatív, de tünetes páciensek elsőfokú rokonai között találtuk, és itt volt a legmagasabb a LEAD diagnózissal rendelkezők aránya is. A diabetes és a daganatos betegségek legmagasabb előfordulása a nem-komprimálható artériás csoport elsőfokú rokonainál fordult elő a leggyakrabban. A hypertóniások és a végtag-amputáción átesettek aránya a biztosan LEAD-negatív betegek rokonai között volt a legmagasabb.

A családi anamnézis értékelésénél fontos kiemelni, hogy a betegek általában magasabb életkora miatt különösen a szülőket érintő betegségek esetében sokszor homályos vagy pontatlan emlékekkel rendelkeztek, különösen a krónikus betegségek esetében (magasvérnyomás, diabetes, hyperlipidaemia), viszont az akut CV események esetében (MI, stroke) többnyire megbízható információval szolgáltak.

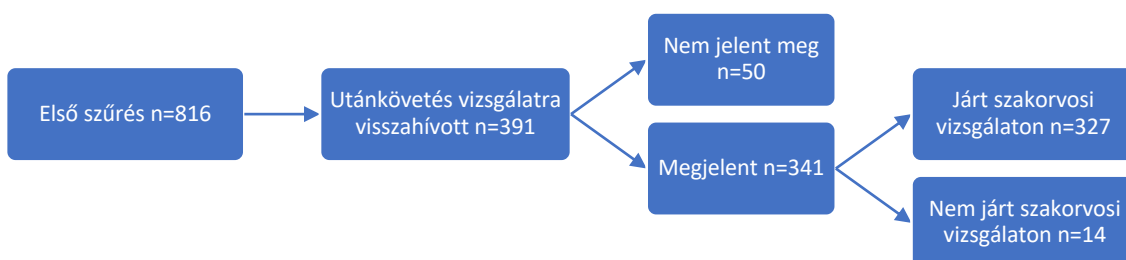
4.2. A II. Klinikai vizsgálat eredményei

4.2.1. A II. klinikai vizsgálat betegei

Az első szűrésen és az utánkövetésen megjelent betegek megoszlását a különböző csoportok között a 15. táblázatban foglaltuk össze. Az első szűrés betegei közül 391-et rendeltünk vissza, közülük 341 beteg jelent meg. Közülük 327 beteg adatait tudtuk értékelni (47% ffi, 53% nő). Az átlagéletkor $67,1 \pm 7,8$ év volt. Az utánkövetésre visszarendelt betegek közül 50 nem jelent meg, illetve 14 szakorvosi kontroll-vizsgálat elmaradása miatt kizárásra került. A betegszámok alakulását a 6. ábra tüntettük fel.

15. táblázat. Az 1 éves utánkövetésre visszarendelt betegek

	Az utánkövetésre visszahívott Betegek	Megjelent			Nem jelent meg
		Összes	Szakorvosi vizsgálaton volt	Szakorvosi vizsgálaton nem volt	
Összesen N (%)	391 (100)	341 (100)	327 (95,9)	14 (4,1)	50
Férfi N (%)	174 (44,5)	159 (46,6)	154 (47)	5 (35,7)	
Nő N (%)	217 (55,5)	182 (53,4)	173 (53)	9 (64,3)	
Átlag-életkor (évek)	$66,7 \pm 8$	$67,1 \pm 7,8$	$67,1 \pm 7,8$	$67 \pm 7,4$	

6. ábra. A betegszámok változása az első szűrés és az után követés vizsgálat során⁽²³⁸⁾

4.2.2. A csoportok változása

Az után követés vizsgálat után a vizsgált populációban a csoportok megoszlását a 7. ábra mutatja.



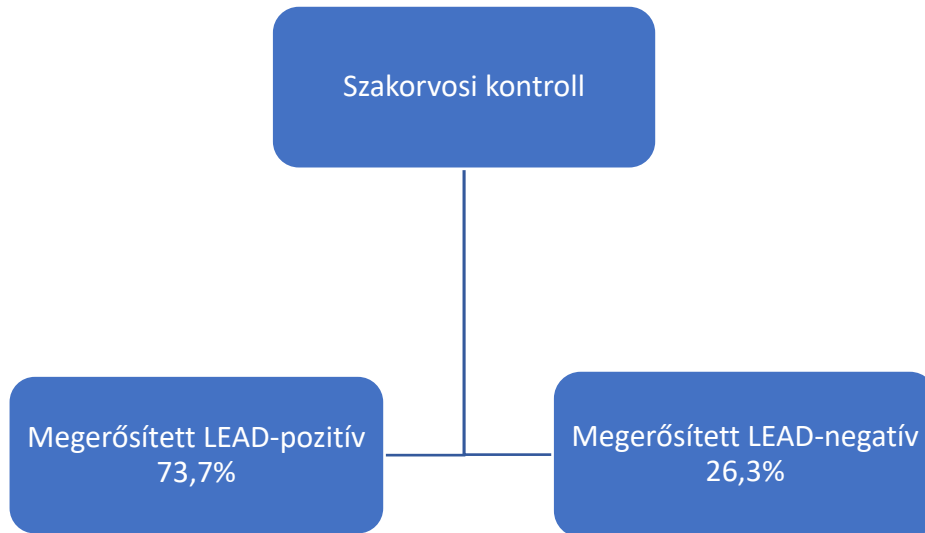
7. ábra. A csoportok alakulása az után követés vizsgálat után⁽²³⁸⁾

Az egyes csoportokon belüli változásokat a 16. táblázatban tüntettük fel.

16. táblázat. Csoportváltozások a saját utánkövetés vizsgálat alapján⁽²³⁸⁾

Eredeti csoportok	Az első szűrés eredményei	Az utánkövetés eredményei			
		Biztosan LEAD-pozitív	Biztosan LEAD-negatív	BKI negatív, de tünetes	Nem-komprimálható artéria
Biztosan LEAD-pozitív					
Összes N (%)	151 (100)	122 (80,8)	29 (19,2)	0 (0)	0 (0)
Férfi N (%)	93 (61,6)	80 (65,5)	13 (44,8)	0 (0)	0 (0)
Nő N (%)	58 (38,4)	42 (34,5)	16 (55,2)	0 (0)	0 (0)
BKI negatív, de tünetes					
Összes N (%)	96 (100)	8 (8,3)	31 (32,3)	57 (59,4)	0 (0)
Férfi N (%)	35 (36,5)	2 (25)	10 (32,3)	23 (40,4)	0 (0)
Nő N (%)	61 (63,5)	6 (75)	21 (67,7)	34 (59,6)	0 (0)
Nem-komprimálható artéria					
Összes N (%)	80 (100)	0 (0)	25 (31,3)	0 (0)	55 (68,7)
Férfi N (%)	26 (32,5)	0 (0)	5 (20)	0 (0)	21 (38,2)
Nő M (%)	54 (67,5)	0 (0)	20 (80)	0 (0)	34 (61,8)
Összes beteg N (%)					
Összes N (%)	327 (100)	130 (39,8)	85 (26)	57 (17,4)	55 (16,8)
Férfi N (%)	154 (47,1)	82 (63,1)	28 (33)	23 (40,4)	21 (38,2)
Nő N (%)	173 (52,9)	48 (36,9)	57 (67)	34 (59,6)	34 (61,8)

A szakorvosi kontroll alapján a vizsgált populáció csoportosításának változását a 8. ábra mutatja.



8. ábra. A szakorvosi kontroll vizsgálat eredményei⁽²³⁸⁾

A szakorvosi kontroll eredményeit összehasonlítottuk az általunk végzett után követés eredményeivel. A szakorvosi vizsgálat eredményeit, illetve a különböző megbízhatósági mutatókat a 17. táblázatban szemléltetjük.

17. táblázat. A szakorvosi vizsgálat eredménye, illetve a megbízhatósági mutatók⁽²³⁸⁾

	Összes vizsgált eset	Megerősített LEAD pozitív	Megerősített LEAD negatív	Álnegatív	Álpozitív	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték	Szenzitivitás	Specifititás
	N (%)	N (%)	N (%)						
Összes beteg* N (%)	327 (100)	241 (73,7)	86 (26,3)						
Átlag-életkor (±SD)	67±7,9	67,2±8	66,6±7,6	21	21	0,92	0,8	0,92	0,8
Biztosan LEAD pozitív N (%)	151 (46,2)	125 (82,8)	26 (17,2)						
Átlag-életkor (±SD)	66,6±7,7	66,3±7,1	67,9±8,8	3	3	0,98	0,9	0,98	0,9
BKI negatív, de tünetes N (%)	96 (29,3)	72 (75)	24 (25)						
Átlag-életkor (±SD)	66,8±6,3	67,4±8,6	66,5±6,4	7	7	0,91	0,8	0,91	0,8
Nem-komprimálható artéria N (%)	80 (24,5)	44 (55)	36 (45)						
Átlag-életkor (±SD)	67±8,6	67,3±8	65,7±7,4	11	11	0,8	0,77	0,8	0,77

*Kizárt betegek (n=64): 14 Megjelent, de nem volt szakorvosi kontrollon, 50 nem jelent meg az utánkövetés vizsgálaton

4.2.3. A rizikófaktorok előfordulása a megerősített LEAD-pozitív csoportban

Az utánkövetés vizsgálat során rögzítettük a rizikófaktorokban előforduló változásokat. A változások szemléltetésére a kapott eredményeket az első vizsgálat adataival együtt ábrázoltuk a 18. táblázatban.

18. táblázat. Rizikófaktorok és a gyógyszerelés változása az utánkövetés szűrés és a szakorvosi kontroll után megerősített LEAD-pozitív betegek között⁽²³⁸⁾

	Biztosan LEAD- pozitív Első szűrés (N=186)	BKI negatív, de tünetes Első szűrés (N=110)	Nem- komprimálható artéria Első szűrés (N=99)	Összpopuláció Első szűrés (N=816)	Megerősített LEAD- pozitív (N=241)
Rizikófaktorok	Összes	Összes	Összes	Összes	Összes
Aktív dohányzó N (%)	84 (45)	32 (29)	20 (20)	213 (25)	89 (36,9)
Dohányzásról leszokás (N)	0	0	0	0	3
Hypertonia N (%)	161 (87)	89 (81)	79 (80)	649 (76)	214 (88,8)
Cukorbetegség N (%)	67 (36)	39 (35)	36 (37)	267 (31)	127 (52,7)
Hyperlipidaemia N (%)	128 (69)	66 (60)	47 (80)	468 (55)	175 (72,6)
Elhízás N (%)	129 (69)	82 (75)	81 (82)	651 (76)	174 (72,2)
Ischemias szívbetegség N (%)	48 (26)	52 (47)	38 (38)	229 (27)	96 (39,8)
Krónikus vese elégtelenség N (%)	9 (5)	11 (10)	9 (9)	51 (6)	14 (5,8)
Stroke N (%)	16 (9)	14 (13)	2 (2)	55 (6)	29 (12)
AMI N (%)	21 (11)	25 (23)	6 (6)	71 (8)	31 (12,9)
Claudicatio intermittent N (%)	137 (74)	110 (100)	28 (28)	275 (32)	152 (63,1)
CI Férfi N (%)	74 (54)	39 (35)	9 (32)	122 (44)	83 (54,6)
CI Nő N (%)	63 (46)	71 (65)	19 (68)	153 (56)	69 (45,4)
Panaszmentes lett (N)	Nem releváns	Nem releváns	Nem releváns	Nem releváns	47
Gyógyszerelés					
Vérnyomás- csökkentő	147 (79)	92 (84)	71 (71)	602 (71)	212 (88)
Lipid-csökkentő	58 (31)	42 (38)	23 (23)	231 (27)	170 (70,5)
Antidiabetikus	54 (29)	32 (29)	22 (22)	192 (23)	81 (33,6)
TAG	72 (39)	45 (41)	28 (28)	229 (27)	221 (91,7)
LEAD-specifikus	41 (22)	34 (30)	8 (8)	93 (11)	227 (94,2)
Diuretikum	5 (3)	15 (14)	7 (7)	49 (6)	38 (15,8)

Rövidítések: AMI: akut myocardialis infarktus, CI: claudicatio intermittens, LEAD: lower-extremity arterial disease, TAG: trombocytá aggregáció gátló

4.2.4. A csoportok részletes értékelése

4.2.4.1. Az eredetileg biztosan LEAD-pozitív csoport betegei

Az első szűrés során ebbe a csoportba a betegek 23%-a került. Az utánkövetés vizsgálat alapján 80,2% maradt ebben a csoportban. A szakorvosi vizsgálat során a betegek 82,2%-a kapott megerősítő diagnózist LEAD-re. A betegek 67,2%-a férfi volt, az átlagéletkor $66,6 \pm 7,4$ év volt. Ebben a csoportban maradt a legmagasabb az aktív dohányosok (48%), hypertóniások aránya (92,8%), cukorbeteg (56%), hyperlipidaemiasok (76,8%) aránya. Az első és a második szűrés között szignifikánsan emelkedett a LEAD-specifikus terápiák felírása (22-ről 99,4%-ra), a TAG gyógyszerek új felírása (39-ről 92 %-ra), és a lipid-csökkentő terápiák aránya (31-ről 66,4%-ra).

4.2.4.2. Az eredetileg a BKI negatív, de tünetes betegek.

A szűrés első alkalmával az összpobláció 12,9%-a került ebbe a csoportba. Az általunk végzett szűrés második alkalmával a betegek 59,4%-a maradt ebben a csoportban, 8,3% viszont a biztosan LEAD-pozitív csoportba került. A szakorvosi vizsgálat során a csoport betegeinek 75%-a kapott diagnózist LEAD-re. Ebben a csoportban maradt a legmagasabb a korábban agyvérzésen (19,4%) és AMI-n átesett (16,7%) betegek aránya. Ezen betegek körében is szignifikánsan emelkedett az újonnan felírt rizikó-csökkentő terápiák aránya: a második szűrésen már a betegek 100%-a kapott LEAD-specifikus terápiát, 93,1%-ra nőtt a TAG terápiát kapók aránya, és 82%-ra nőtt a lipid-csökkentő terápiát kapók aránya.

4.2.4.3. Az eredetileg nem-komprimálható artériás csoport

A szűrés első alkalmával az összpobláció 11,6%-a került ebbe a csoportba. Az általunk végzett utánkövetés alkalmával a betegek 68,7%-a maradt ebben a csoportban. A szakorvosi vizsgálat során a csoport betegeinek 55%-a kapott diagnózist LEAD-re. Az átlag-életkor ebben a csoportban volt a legmagasabb, $68 \pm 8,4$ év. Ebben a csoportban maradt a legmagasabb az elhízottak aránya (81,8%). Itt is jelentősen emelkedett a rizikó-

csökkentő terápiák aránya az első szűrést követően: 84,1% kapott LEAD-specifikus terápiát, 88,6% TAG terápiát, és 63,6% lipid-csökkentő gyógyszeres kezelést.

4.2.4.4. A szakorvosi vizsgálat alapján a megerősített LEAD-pozitív csoportba került betegek.

A szakorvosi vizsgálat alapján az összes kontrollált beteg 73,7%-ánál került megerősítésre a LEAD diagnózis. 52,3% férfi volt, az átlag-életkor $67,3 \pm 8$ év volt. A betegek 63,1%-a jelzett claudicatio panaszokat. Azoknál a betegeknél, akik az első szűrés után a biztosan LEAD-pozitív csoportba kerültek a szakorvosi vizsgálat 82,8%-ban erősítette meg a LEAD diagnózisát. Az eredetileg a BKI negatív, de tünetes csoport betegeinél 75%-ban került megerősítésre a LEAD megléte. A legalacsonyabb arányt a nem-komprimálható artériás csoport betegeinél kaptuk, esetükben 55%-ban került megerősítésre a LEAD diagnózis.

4.2.5. Megbízhatósági mutatók

A szakorvosi vizsgálat alapján a szűrőmetódus kiemelkedően jó szenzitivitással (0,92) és specificitással (0,8) rendelkezik, a pozitív (0,92) és negatív (0,8) prediktív értékek is kiemelkedően jók. Az egyik legfontosabb eredménye az első szűrésnek, hogy ennek hatására jelentősen megnőtt a rizikó-csökkentő terápiák felírása a veszélyeztetett betegcsoportokban. A szakorvosi vizsgálat által igazoltan LEAD-ben szenvedők 94,2%-a kapott LEAD-specifikus terápiát a második szűrés idejével egyidőben, 91,7% kapott TAG terápiát, 70,5% lipid-csökkentő terápiát.

4.2.6. A CI panaszok változása

Az utánkövetés vizsgálaton a betegek jelentős, 63,1 százaléka jelzett CI panaszokat. A járás-tesztben, illetve a Fontaine-stádiumokban bekövetkezett változásokat a

19. táblázatban foglaltuk össze.

19. táblázat. Változások a járásteszten, Fontaine-stádiumok, és a LEAD-specifikus gyógyszerek felírásában(238)

Az CI panaszok előfordulása az utánkövetés betegek között N (%)	152 (63,1) *
A járástávolságok emelkedtek** (N)	96
A járástávolságok csökkentek (N)	64
A járástávolságokban nem volt változás (N)	23***
Panaszmentes lett az utánkövetésre (N)	12
Átlagban hány százalékkal javultak a járástávolságok a javuló betegek között? (%)	11,5
Átlagban hány százalékkal csökkentek a járástávolságok a romló tendenciát mutató betegek között? (%)	5,9
A gyógyszerelés mellett napi járás-gyakorlat (N)	21
LEAD-specifikus gyógyszerelést kapott (N)	227
Cilostazol N (%)	169 (74,4)
Pentoxifyllin N (%)	58 (25,6)
Fontaine-stádiumok (N) Első szűrés / Utánkövetés	224/241
I	24/88
II a	81/43
II b	110/99
III	3/5
IV	6/6

* 199 beteg vet részt az első szűrésről, akiknek akkor CI panaszai voltak

** Fájdalommentes-és maximális járástávolságok

*** 5 esetben maradt a folyamatos fájdalom, 13 esetben továbbra sincs fájdalom nyugodt tempójú sétánál

A szűrésen megjelent betegeknél 96 esetben javul a járás-teszt, 64 esetben romlott. 23 esetben változatlan maradt, 12 beteg pedig teljesen panaszmentes lett. 21 beteg végzett rendszeresen járás-gyakorlatot a gyógyszeres terápia mellett. Legnagyobb százalékban (74,4%) Cilostazol hatóanyag-tartalmú LEAD-specifikus gyógyszer került felírásra. A Fontaine IIa és IIb stádiumban lévők száma jelentősen csökkent, ezzel párhuzamosan emelkedett a Fontaine I-ben lévő betegek száma. A Fontaine III-ban lévők száma emelkedett, a IV-ben lévők száma változatlan maradt.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az I. klinikai vizsgálat eredményeinek megbeszélése

A családorvos szerepe a krónikus betegségek és a társuló rizikófaktorok felismerésében kiemelten fontos. A Global Peripheral Arterial Disease Study 2013-as vizsgálatának egyik legfontosabb megállapítása, hogy a LEAD prevalenciájának csökkentésében jelentős szerepet tölt be a prevenció, a rizikófaktorok azonosítása, a korai diagnózis, illetve a megfelelő terápia.⁽⁵⁾ Emiatt elengedhetetlen a LEAD minél részletesebb ismerete, tüneteinek vagy azok hiányának értékelése, mivel több vizsgálat arra a megállapításra jutott, hogy a LEAD gyakori tünetmentessége miatt a családorvosi praxisokban gyakran felismeretlen marad.⁽²³⁹⁻²⁴¹⁾ Ez fontos tény, mert a LEAD késői diagnózisa sokszor késlelteti a hatékony terápiás beavatkozások lehetőségét, ami hosszútávon szignifikánsan csökkentheti a betegek várható életminőségét és életkilátásait.⁽¹⁾

A LEAD és a hozzá társuló fájdalom szindróma jelentősen megnehezítheti az érintett betegek életét. Egy általunk a szűréssel párhuzamosan végzett vizsgálat alapján a LEAD panaszokkal járó formájában szenvedő betegek sokkal hajlamosabbak a depresszió kialakulására, illetve a depresszióban szenvedő betegek intenzívebben élhetik meg a társuló CI panaszokat.^(66, 225) Szintén ez a vizsgálat kimutatta, hogy a különböző személyiség típusok fájdalom-vigilancia érzékelése jelentősen eltérhet, ami magyarázat lehet arra, hogy sokszor nincs lineáris összefüggés a fennálló szűkület és az ehhez társuló panaszok intenzitása között.⁽²²⁵⁾ A LEAD pszichológiai aspektusa a mai napig kevésbé kutatott terület, ám az eddigi eredmények azt mutatják a betegség fennállása többféle módon korlátozhatja a betegek életvitelét, és ronthatja jelentősen az érintettek betegek életminőségét. Emiatt nélkülözhetetlen az egyszerű, könnyen kivitelezhető, rutin-szerűen végezhető szűrőeljárások alkalmazásának bevezetése az alapszintű ellátásban. Habár a családorvos korlátolt eszköztára, illetve diagnosztikus lehetőségei határokat szabnak, azonban a betegek jelentős részénél felállítható a definitív diagnózis ezekkel a lehetőségekkel, illetve kiszűrhetők a veszélyeztetett betegek is, akiknek a megfelelő utánkövetése, illetve a panaszok súlyosbodása esetén a terápiás beavatkozás kiemelten fontos. A veszélyeztetett betegek esetében a megfelelő szakorvosi kivizsgálás és ellátás a végső diagnózis megalkotásában gold-standardnak tekinthető.

A LEAD szűrésére a legegyszerűbb és legolcsóbb műszeres módszer a korrekt anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat mellett a BKI mérés.^(16, 69) A BKI mérés könnyen, gyorsan és kevés eszközzel kivitelezhető, non-invazív vizsgálati módszer. A jelenleg érvényben lévő ajánlások kivétel nélkül a BKI elvégzését javasolják első lépésként a LEAD rutin-szerű szűrésére mind családorvosi, mind szakorvosi körülmények között.^(1, 12) A BKI specificitása és szenzitivitása magasnak mondható, egyes vizsgálatok szerint 79% és 96% közé tehető a LEAD-re.^(1, 69) A csökkent BKI érték emelkedett CV rizikót jelent, mind a tünetes és tünetmentes LEAD-es betegek esetében, így fontos előre jelző lehet a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából.^(73, 242) Fontos megjegyezni, hogy a csökkent BKI érték már akkor jelezheti az kisebb elváltozásokat, amikor azok még nem okoznak dysbasias panaszokat.^(234, 242) A legfontosabb haszna a családorvosok számára, hogy a BKI mérés egy gyors, eszközhatékony, jól és mindenekelőtt könnyen reprodukálható műszeres módszer a LEAD kiszűrésére.⁽¹¹⁾ Megfelelő szaktudás esetén a vizsgálat szubjektivitása elhanyagolható, független a vizsgálatot végző személyétől.⁽²⁴³⁾ Emellett azonban fontos kiemelni, hogy rutinszerű alkalmazása bizonyos fokú gyakorlatot igényel. Elvégzése megfelelő rutin esetén nagyjából 10 percet vesz igénybe. Egyes tanulmányok szerint családorvosi körülmények között a megfelelő rutin hiánya miatt sokszor adhat félrevezető eredményt^(73, 237) és több tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy habár a Doppler-készülék sokszor rendelkezésre áll, idő vagy a megfelelő személyi feltételek hiányában mégis ritkán vagy soha nem kerül használatra.^(11, 240, 241) Vizsgálataink során mi is hasonló, ám reprezentatívnek semmiképp nem tekinthető eredményre jutottunk: a családorvosi rendelők jelentős részében nem állt rendelkezésre helyszíni Doppler-készülék, illetve amennyiben megtalálható volt a rendelő felszerelése között, a családorvosok bevallása szerint abban az esetben is extrém ritkán, vagy soha nem került használatra. Emiatt a rendelkezésre álló eszközök és az akár megfelelő szaktudás ellenére a rendszeres BKI mérés elvégzése nem garantált.

A szubjektív panaszok kiszűrésének egyik standardizált módszere az ECQ. A jelenleg érvényben lévő ajánlások szerint specificitása 93,1%, szenzitivitása 99,3%,⁽²¹⁾ azonban egy 2021-es vizsgálat Duplex-Ultrahang vizsgálatot használva kontrollként 52,5%-os szenzitivitást és 87,1%-os specificitást mért, továbbá megállapította, hogy az

ECQ önmagában használva gyenge diagnosztikus erősséggel bír, amennyiben nem társul hozzá műszeres vizsgálat.⁽²³⁾

Az orvos és betegedukáció szintén a szűrés kiemelt céljai között szerepelt. A generalizált atherosclerosis különböző lokalizációjú változatai közül az alsóvégtagi perifériás érbetegség kapja a legkevesebb figyelmet, annak ellenére, hogy késői szövődményei ugyanolyan jelentősek. Ennek legfontosabb oka az lehet, hogy a LEAD és a hozzá kapcsolódó súlyos szövődmények kockázata sokszor nem kellően ismert, még az orvosok előtt sem.^(11, 237, 241) Amennyiben sikerül az alapellátás területén dolgozó kollégákkal karöltve a LEAD-et és szövődményeinek veszélyeit szélesebb körben megismertetni a hazai lakossággal, az hosszú távon a betegség tudatos felismeréséhez, így korábbi diagnózishoz, illetve terápiás beavatkozáshoz vezet, ami jelentősen csökkentheti a LEAD súlyosabb előfordulását, ezáltal a végtagvesztés esélyei is szignifikánsan csökkenhetnek.

5.1.1. A rizikófaktorok megoszlása a különböző csoportok között

A családorvos szerepe kiemelten fontos a megfelelő kockázati-tényezők kiszűrésében, felismerésében, a rizikó-csökkentő életmód segítségével, illetve a folyamatos utánkövetésben. A szűrés kiemelt célja volt a rizikófaktorok és a rizikó-csökkentő terápiák előfordulásának vizsgálata.

A LEAD rizikófaktorai megegyeznek a generalizált atherosclerosis rizikófaktoraiival. Ezek közül a legfontosabb a dohányzás, a dyslipidaemia, a hypertonia, a diabetes mellitus, az elhízás, a mozgásszegény életmód és az életkor.^(1, 12, 27) A témában az elmúlt években végzett két legfontosabb meta-analízis szerint a LEAD-del a legszorosabb kapcsolatot a dohányzás, a diabetes mellitus, a magasvérnyomás, az emelkedett életkor és az egyéb CV megbetegedése mutatják.^(5, 6) Egy másik tanulmány szerint legalább három major rizikófaktor együttes fennállása tízszeres kockázatot jelent a LEAD kialakulására.⁽¹⁶⁾

A LEAD rizikófaktorainak magas előfordulását, és a legtöbb esetben több major rizikófaktor együttes előfordulását találtuk a vizsgált populációban.

5.1.1.1. A dohányzás

A dohányzás a LEAD kiemelten fontos rizikófaktora. Előfordulása 2-6-szoros kockázatot jelent egy jövőbeli kardio-, illetve cerebrovaszkuláris esemény bekövetkeztére, és ez a kockázat az évek előrehaladtával fokozatosan emelkedik.^(24, 98, 244) Egyes tanulmányok szerint a dohányzás szorosabb kapcsolatot mutat a LEAD-dal, mint a coronariák megbetegedésével.⁽⁹⁸⁾ A passzív-dohányzás hasonlóan emelkedett rizikót jelenthet, habár ezzel kapcsolatban még kevés a rendelkezésre álló adat.⁽⁸⁷⁾ A 2013-as Global Peripheral Arterial Study eredményei alapján, a dohányzás OR-ja alapján a LEAD gyakori és még mindig egyik legkiemelkedőbb rizikófaktora, viszont a dohányzásról való leszokás csökkenti a rizikót.⁽⁵⁾ Vizsgálatunk során a dohányzás magas előfordulását találtuk a szűrt populációban. Várakozásainknak megfelelően az aktív dohányzók aránya a biztosan LEAD-pozitív csoportban volt a legmagasabb, a magyar átlag populációban mért gyakoriság másfélszerese.⁽²⁴⁵⁾ Ez az eredmény egyezik a nagyobb populációs tanulmányok eredményeivel, ahol a dohányzás előfordulását LEAD-es betegek körében 45% körülre mérték.^(9, 35, 41, 99, 131) Szintén korrelál a hasonló tanulmányok megállapításaival, miszerint az aktív dohányzás és a LEAD kialakulásának kockázata szoros összefüggést mutat.^(5, 6, 85)

A rizikó-csökkentő terápia kiemelt eleme kell legyen a veszélyeztetett és érintett betegek esetében a dohányzásról való teljes leszokás. A dohányzás abbahagyása csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót, ezzel hosszú távon jelentősen javítja a morbiditást és a mortalitást.⁽¹⁷⁹⁾ A CI panaszokkal rendelkező betegek esetében már a dohányzás abbahagyása után nem sokkal jelentősen javulhat a funkcionális státusz,⁽⁹⁹⁾ illetve a CI panaszai is jelentős csökkenést mutathatnak.⁽²²²⁾ Ennek ellenére a leszűrt populációban elhanyagolhatóan kevés esetben volt példa a dohányzásról való leszokásra, az orvosi javaslat ellenére (n=3). Ennek oka, hogy több tanulmány is arra a megállapításra jutott, hogy a régóta dohányzók esetében az eredményes leszokásban az orvosi tanácsadás mellett a hatékony leszoktatási stratégiáknak is keletet szerepe van, különösen az 50 év feletti korosztályban.⁽²⁴⁶⁻²⁴⁹⁾

A korábban aktív dohányzók száma is a biztosan LEAD-pozitív csoportban volt a legmagasabb, szemben a biztosan LEAD-negatív csoporttal, ahol ez a legalacsonyabb volt, a magyar átlag fele.⁽²⁴⁵⁾ Ez az eredmény egyezik a Global Peripheral Arterial Disease

Study és egy másik, 118 publikációt meta-analízis megállapításaival, miszerint a korábbi aktív dohányzás is jelentős összefüggést mutat a LEAD kialakulásával, különösen amennyiben a beteg a dohányzást 10 éven belül hagyta abba.^(5,6) A Health Professionals Follow-up Study (HPFS) eredményei szerint a korábbi dohányzás még 20 év elteltével is emelkedett rizikót jelent, habár a kockázat az első 10 év után jelentősen csökken.⁽⁹⁷⁾

5.1.1.2. A cukorbetegség

A Global Peripheral Arterial Disease Study eredményei alapján a diabetes mellitus kiemelten szoros kapcsolatot mutat a LEAD kialakulásának kockázatával (OR: 1,68).⁽⁵⁾ Egy másik tanulmány szerint a diabeteses betegek körében a LEAD előfordulásának rizikója 2-4-szer magasabb, mint az átlag-populációban, továbbá körökben fokozottabb a CLI jövőbeli kifejlődésének kockázata.⁽⁷⁰⁾ Egy jövőbeli amputáció kockázata ötször magasabb esetükben, és a kockázat a diabeteses évek számával fokozatosan nő.⁽¹¹¹⁾ A LEAD és a diabetes szorosabb kapcsolatot mutat, mint a ISZB és a diabetes. A LEAD előfordulása hatszor gyakoribb diabeteses betegek körében, mint a ISZB betegek között.⁽²⁵⁰⁾

Azok a betegek, akik a helyszínen normálérték feletti vércukor-szintet produkáltak, javaslatot kaptak további szakirányú kivizsgálásra. Ezt az adott beteg adatlapján rögzítettük, hogy a későbbi kontroll-vizsgálat alapján ellenőrizni tudjuk, hogy a feltételezett diagnózis megerősítésre került-e. Ezekről a betegektől és a korábban már diagnosztizált diabeteses betegektől HbA1c vizsgálathoz vettünk mintát, aminek eredményeit a szűrést követően elküldtük a családorvosok számára. Ez a beteg, illetve a kezelő családorvos számára jelenthet fontos információt az adott beteg terápiájának alakulásáról. Ez amiatt is fontos, mert több tanulmány bizonyította, hogy a glikált hemoglobin mennyisége szoros összefüggést mutat a LEAD előfordulásának valószínűségével.⁽²³¹⁻²³³⁾

A cukorbetegség előfordulását LEAD-es betegek körében a nagyobb epidemiológiai tanulmányok 14% körülire becsülték.^(9, 24, 33, 41, 97) Az általunk vizsgált populációban a biztosan LEAD-pozitív csoport betegei között ennek több mint kétszerese volt. Ennek oka az lehet, hogy a szűrésről a családorvosok a több major rizikófaktorral rendelkező betegeket értesítették, így jelentős számban jelentek meg olyan betegek, akik

már régóta ismert cukorbeteg volt. A diabetes előfordulása a nem-komprimálható artériás csoport betegei között volt a legmagasabb, várakozásainknak megfelelően. Ez egyezik egy korábbi tanulmány megállapításával, ahol kimutatták, hogy a „nem-komprimálható artériás betegség” (non-compressible arterial disease NCAD) kiemelten gyakran társul II-es típusú diabétessel.⁽²⁵¹⁾ Várakozásainknak megfelelően a cukorbeteg aránya a biztosan LEAD-negatív csoportban volt a legalacsonyabb.

5.1.1.3. A hipertonia

A hipertonia volt a leggyakrabban előforduló rizikófaktor a vizsgált betegek között. A LEAD egyik fontos kockázati tényezője, a legnagyobb epidemiológiai tanulmányok mind a LEAD szignifikáns, független rizikófaktoraként azonosították.^(124, 135-138) A hipertonia kapcsolata azonban gyengébb a LEAD-del, mint a coronaria betegségekkel.^(128, 135, 252) A témában végzett legjelentősebb magyar vizsgálat, az ÉRV Program eredményei szerint a LEAD előfordulását hipertóniások körében 14,4% volt. Az általunk vizsgált betegek jelentős része, közel háromnegyede volt hipertóniás. A legmagasabb előfordulást a biztosan LEAD-pozitív csoportban találtuk, a legalacsonyabbat a biztosan LEAD-negatív csoportban. Fontos kiemelni, hogy a hipertonia az egyik elsőként megjelenő major rizikófaktor lehet.⁽⁵⁾ A különböző tanulmányok eltérő véleményen vannak a hipertonia és a LEAD kapcsolatának szorosságáról, a Rotterdam Study a LEAD-ban érintett betegek csupán 17%-át tudta a hipertóniához, mint rizikófaktorhoz kapcsolni,⁽¹³¹⁾ a Framingham Study eredményei alapján 30%-ban járulhat hozzá az CI kialakulásának kockázatához,⁽⁹⁹⁾ egy 2012 tanulmány viszont 41% kockázatot társít a LEAD megjelenésére hipertóniás betegekben.⁽⁹⁷⁾ A magasvérnyomás-betegség megfelelően beállított gyógyszeres terápiájával megelőzhető az artériák károsodása, illetve jelentősen csökkenthető a társuló rizikó egy jövőbeli CV esemény bekövetkeztére.^(28, 195)

5.1.1.4. A dyslipidaemia

Több tanulmány bizonyította, hogy az atherosclerosis szoros kapcsolatot mutat az alacsony HDL és a magas LDL és triglicerid szintekkel.^(1, 12, 253-255) Szűrésünk során ezen frakciók meghatározására nem volt lehetőségünk, továbbá ezek a laborvizsgálatok

Magyarországon nem képezik a rutin-vizsgálatok részét. Korábbi tanulmányok szignifikáns különbséget találtak az összkoleszterin szintjében a CI tünetekkel rendelkezők és egészséges emberek között.⁽¹³⁸⁾ Ehhez hasonlóan több tanulmány megerősítette az emelkedett LDL- és a csökkent HDL-szinteket LEAD-ben szenvedők betegekben egészséges kontroll-csoportokhoz viszonyítva.^(253, 255)

A vizsgált populációban a dyslipidaemia előfordulása magas, 55% volt. A legmagasabb előfordulást várakozásainknak megfelelően a biztosan LEAD-positív csoportban találtuk, és ehhez hasonlóan magas előfordulást találtunk a BKI negatív, de tünetes csoportban, ami ismételten arra hívja fel a figyelmet, hogy ez a csoport rizikó szempontjából kiemelten veszélyeztetett lehet. A legalacsonyabb előfordulást a biztosan LEAD-negatív csoportban kaptuk.

5.1.1.5. Az életkor szerepe

A Global Peripheral Arterial Disease Study eredményei alapján az emelkedett életkor szoros összefüggést mutat a LEAD kialakulásával és prognózisával.⁽⁵⁾ Az életkor a LEAD független rizikófaktora.⁽¹⁴⁹⁾

A biztosan LEAD-positív csoport betegeinek átlag-életkora több mint 1 évvel volt az összpopuláció átlagéletkora felett, ami mutatja az életkornak, mint független rizikófaktornak a jelentőségét.^(1, 135) Szintén érdekes eredmény, hogy a BKI negatív, de tünetes csoport átlag-életkora majdnem teljesen megegyezett az előbb említett csoportéval, ami szintén arra hívja fel a figyelmet, hogy a két csoport eredményei szoros hasonlóságot mutatnak. A legmagasabb átlagéletkort várakozásainknak megfelelően a nem-komprimálható artériás csoport betegei között kaptuk. Ez az eredmény igazolja azt a korábban már ismert tényt, hogy az idős populációban a társuló rizikófaktorok nélkül is változik az erek szerkezete, az intima és media réteg vastagodásával csökken az erek elaszticitása, ami hosszútávon az érfal merevségének fokozatos kialakulásával jár.⁽¹⁵⁰⁾ Ezt a folyamatot gyorsíthatja a társbetegségek és egyéb rizikófaktorok halmozódása.

5.1.1.6. A családi öröklődés szerepe

Mint korábban említettem, a családi anamnézis felvételét megnehezítette, hogy a sokszor idős korú betegek nem rendelkeztek pontos emlékekkel a szülők krónikus betegségeit illetően (hypertonia, cukorbetegség, hyperlipidaemia, elhízás), illetve ezek ellenőrzésére nem állt adatbázis rendelkezésünkre. Sokkal pontosabb információkat tudtunk rögzíteni az akut CV eseményekkel kapcsolatban. Erre amiatt fordítottunk külön figyelmet, mert a középkorú populációban, bármilyen a szülőkből vagy a testvérekben előforduló CVD fokozott CV rizikót jelent a páciens számára.⁽¹⁷⁴⁾ A stroke előfordulása a saját vagy családi anamnézisben megháromszorozza egy hasonló jövőbeli esemény előfordulásának kockázatát az utódokban.⁽²⁵⁶⁾ A stroke és AMI legmagasabb előfordulását az elsőfokú rokonok körében a BKI negatív, de tünetes csoportban találtuk. Ezen két CV történet családi előfordulása a másik három csoportban közel azonos volt. Habár a BKI negatív, de tünetes csoportban volt a legmagasabb az előfordulás, a jelentősen korlátozott információmennyiség miatt ez az eredmény semmiképp nem mondható szignifikánsnak.

Kevés információnk van a PAD és a LEAD öröklődéséről. Egyes tanulmányok szerint a korai CVD tünetek megjelenése sokkal gyakoribb azon betegek körében, akiknek a szülei a PAD bármelyik formájában érintettek voltak, illetve a CI tünetek megjelenésére a hajlam egyes kutatások szerint valószínűleg örökölhető.^(174,177) A betegek bevallása szerint a legmagasabb PAD előfordulást az elsőfokú rokonok körében szintén a BKI negatív, de tünetes csoportban kaptuk. Ez az eredmény szintén nem tekinthető kellően megbízhatónak, mivel a szűrésen résztvevő betegek sokszor maguk sem voltak tisztában a PAD, mint kórkép létezésével. A leggyakoribb válasz szerint, emlékeik szerint a szülőknél „érelmeszesedés volt”.

A II. típusú diabetes mellitus öröklésére való hajlam régóta ismert és kutatott tény.⁽²⁵⁷⁻²⁵⁹⁾ A cukorbetegség előfordulását a nem-komprimálható artériás betegek rokonai között találtuk, köztük volt a legmagasabb a betegek körében is a diabetes előfordulása, ezt követte szorosan a biztosan LEAD-pozitív csoport eredménye. Ez az eredmény megbízhatónak mondható, mivel a cukorbetegség régóta ismert, és felismert kórkép, így a szűrésen résztvevő betegek ezzel a betegséggel kapcsolatban rendelkeztek a legtisztább információkkal az elsőfokú rokonaikat illetően.

A szülők dohányzása a passzív dohányzó utódok körében jelentősen emeli a LEAD kialakulásának kockázatát.^(92,93) A dohányzás legmagasabb előfordulását a szülők körében a biztosan LEAD-pozitív csoport betegei között találtuk, ami egyezik az előbb idézett szakirodalmi adatokkal. A többi csoportban közel azonos volt az előfordulás. A dohányzás a LEAD legkönnyebben felismerhető rizikófaktora, így ezzel kapcsolatban a betegek megbízható információkkal rendelkeztek.

5.1.2. A köd-zóna két alcsoportja

A BKI negatív, de tünetes csoportba azok a betegek kerültek, akiknél a nyugalmi BKI normális vagy borderline tartományban volt, viszont az ECQ alapján CI panaszokkal rendelkeznek, sokszor már nyugodt tempójú sétánál, illetve enyhébb esetben kizárólag jelentősebb megterhelésre (lépcsőzés, hegymenet). Szakorvosi körülmények között, amennyiben lehetséges, terheléses vizsgálatot kell végezni (Treadmill-teszt, Strandness protokoll: 3 km/h, 10% emelkedőn). Amennyiben terhelés hatására a szisztolés érték a lábón 30 Hgmm-nél jobban csökken vagy a BKI érték 20%-kal rosszabb felállítható a LEAD diagnózis.⁽¹⁾ Ez egyezik a hazai ajánlással, ami kimondja, hogy a Treadmill-teszt hasznos lehet az LEAD megállapításában, azokban a betegekben, akiknek a BKI értéke normál tartományban van, nincsen klasszikus CI tünetük és nincs más ismert atherosclerotikus betegségük.⁽¹⁰¹⁾

A vizsgált kohortban a betegek ötöde jelzett alsóvégtagi panaszokat normál vagy borderline nyugalmi BKI mellett. Ez az eredmény kiemelten fontos, és magában is jelzi, hogy a nyugalmi BKI mérés sokszor elégtelen ezen betegek kiszűréséhez, illetve a pontos diagnózis felállításához. Ezekben az esetekben kiemelten fontos a részletes anamnézis-felvétel annak eldöntésére, hogy ez a járáskor jelentkező fájdalom artériás, esetleg vénás vagy neurológiai eredetű.

Eredményeink alapján ebben a csoportban volt a legmagasabb a korábban stroke-on és AMI-n átesett betegek száma, illetve ezen csoport betegei között volt a legnagyobb azok aránya, akik korábban PAD diagnózist kaptak. Ez a néhány adat már magában mutatja annak fontosságát, hogy ezekre a betegekre a családorvos kiemelt figyelmet fordítson, mivel csak a BKI értékre hagyatkozva ezen betegek hamisan negatívak

lehetnek. Ez is mutatja, hogy a LEAD diagnózisánál nem hagyatkozhatunk kizárólag a BKI eredményekre. Az alapellátás szintjén is elengedhetetlen a többirányú megközelítés.

A köd-zóna másik csoportja, a nem-komprimálható artériás betegek szintén kiemelt figyelmet igényelnek. Ebbe a csoportba azok a betegek kerültek, akik artériái valamilyen okból kifolyólag elmeszesedtek, így a vérnyomásmérő készülék mandzsettájával összenyomhatatlanok, így a BKI mérés alkalmával hamisan magas értékeket produkáltak. A leggyakoribb ok a Mönckeberg-féle media scleris, amely leggyakrabban diabetes mellitus talaján alakul ki, de idősebb életkorban okozhatja az előrehaladott generalizált atherosclerosis, genetikai faktorok, illetve krónikus veseelégtelenség is.^(1,260-262) A szakirodalom „nem-komprimálható artériás betegségként” (NCAD) hivatkozik rá, a betegség fennállása kiemelt CV rizikót jelent.⁽²⁵¹⁾ Egy három éves utánkövetés vizsgálat során azt találták, hogy a nem-komprimálható artériás betegek emelkedett rizikóval rendelkeznek amputáció és mortalitás szempontjából, továbbá a betegséghez leggyakrabban diabetes, végstádiumú veseelégtelenség és a coronariák megbetegedése társul.⁽²⁶³⁾ A vizsgált populáció egytizede került ebbe az alcsoportba. Egy 2020-as török vizsgálat során családorvosi körülmények között 15%-nak találták a nem-komprimálható artériával rendelkező betegek arányát az 55 év feletti populációban, ez közel egyező az általunk kapott eredménnyel.⁽²⁶⁴⁾ Várakozásainknak megfelelően közöttük volt a legmagasabb az átlag-életkor, illetve a diabetes mellitus előfordulása. Ez a két adat magyarázhatja az atherosclerosis előrehaladott stádiumának jellemző előfordulását ebben a csoportban. Ezen betegek esetében fontos eldönteni, hogy ez a meszesedés az artéria lumenét szűkíti-e vagy nem. Családorvosi körülmények között emiatt az alapvető fizikai vizsgálatok mellett (a perifériás erek tapintása) kiemelten javasolt az ECQ kitöltése és a járás-vizsgálat elvégzése annak tisztázására, hogy a betegeknek vannak-e dysbasias panaszai. A családorvos kompetenciája ezen csoport esetében a veszélyeztetett betegek mihamarabbi kiszűrése, illetve minél korábban szakorvosi vizsgálatra továbbítása. A guideline-ok szakorvosi szinten a TBI elvégzését javasolják. Ha a TBI érték 0,7 alatti, kimondható a LEAD diagnózis.^(1,12)

5.1.3. Különbségek és hasonlóságok az egyes alcsoportok között

A biztosan LEAD-pozitív és biztosan LEAD-negatív csoport betegei között statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a következő esetekben: aktív dohányzók, hipertónia, hyperlipidaemia, elhízás, korábbi AMI és korábbi LEAD diagnózis. Ez egyezik a szakirodalmi adatokkal, mivel a major rizikófaktorok halmozott előfordulása jelentősen emeli a LEAD kialakulásának kockázatát.^(1,9,12,24,138) A két csoport gyógyszerelésében szintén szignifikáns különbséget találtunk a vérnyomáscsökkentők, az antidiabetikumok, a TAG és a LEAD-specifikus gyógyszerelés tekintetében. Ezek az eredmények megfelelnek az általunk előre megfogalmazott hipotéziseknek, és megerősíti azt a tényt, hogy a társuló major rizikófaktoroknak jelentős szerepe van a LEAD kialakulásában, illetve a betegség prognózisában.

A biztosan LEAD-negatív és a BKI negatív, de tünetes csoportok közötti összehasonlításban a következőket találtuk: jelentős különbség mutatkozott az aktív dohányzók, a korábbi stroke-on és AMI-n átesettek arányában, illetve a korábbi PAD diagnózisban és az összes gyógyszerben, kivétel a diuretikumok. Ez az összehasonlítás is mutatja számunkra, hogy a BKI negatív, de tünetes csoport a sokszor csak megterhelésre jelentkező panaszok ellenére kiemelt figyelmet érdemel, és esetükben mindenképp elengedhetetlen a diagnózis többirányú megközelítése.

A különbség a biztosan LEAD-pozitív és a BKI negatív, de tünetes csoport között csak az aktív dohányzók, a korábbi AMI, a CI betegek és a diuretikumokat szedők tekintetében volt szignifikáns. Az első szűrésnek ez az egyik legfontosabb eredménye. Ezen két csoport rizikófaktor profilja közötti jelentős hasonlóság tovább erősítette azon feltevésünket, hogy a BKI negatív, de tünetes csoport betegei között jelentős számban fordulhatnak elő olyan betegek, akik valójában LEAD-esek, ám csak a nyugalmi BKI értékre támaszkodva a hamisan negatív kategóriába kerülnének. Ezen betegek további vizsgálata, szakorvosi kontrollja az 1 éves utánkövetés vizsgálatunk fontos részét képezi, és hipotézisünk szerint a csoport betegeinél a szakorvosok nagy százalékban fogják igazolni a LEAD fennállását.

5.1.4. A járástávolságok és a dysbasias panaszok

A legrövidebb átlagos fájdalom-mentes járástávolságot a BKI negatív, de tünetes betegek körében mértük (ezen csoporton belül abban az alcsoportban, akik a

járásvizsgálat alatt, normális sebességnél fájdalmat jeleztek). Ugyanebben az alcsoportban mértük a legalacsonyabb maximális járást-távolság átlagot is. A biztosan LEAD-pozitív és a BKI negatív, de tünetes csoportok szignifikáns különbséget mutattak a fájdalom-mentes és a maximális járástávolságokban, ugyanígy a BKI negatív, de tünetes és a nem komprimálható artériás csoport betegei is. A különbség a biztosan LEAD-pozitív és a nem-komprimálható artériás csoport betegei között nem volt szignifikáns.

Csak azon betegeket tudtuk a Fontaine-klasszifikáció szerint besorolni, akik a guideline-okkal egyetértésben biztosan LEAD-ben szenvednek, ők pedig a biztosan LEAD-pozitív csoport betegei. A betegek legtöbbször Fontaine IIb stádiumban volt, ezt követte az I-es és a IIa stádium. Fontaine III és IV stádiumban elhanyagolhatóan kevés beteg került. Erre az lehet a magyarázat, hogy ezek a betegek sokszor jelentős dysbasias panaszokkal küzdenek, illetve sok esetben már LEAD-specifikus terápiás kezelés alatt állnak, így a szűrésen megjelenni nekik a fennálló nehézségek miatt problémát jelenthet.

Fontos kiemelni, hogy a biztosan LEAD-pozitív csoport betegeinek több, mint negyede aszimptomatikus volt. Egy 2019-ben megjelent tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy a jelenleg forgalomban lévő ajánlások között is sok különbség van a panaszmentes betegekre vonatkozó szűrési és terápiás lehetőségek között.⁽²⁶⁵⁾ A családorvos kiemelt feladata a betegek rizikófaktorainak kiszűrése, több major rizikófaktor együttes fennállása esetén pedig mindig gondolni kell a LEAD előfordulására, akkor is, ha nincsenek jelen a betegség jellemző tünetei.⁽²⁹⁾ A különböző tanulmányok eltérő adatokat közölnek az aszimptomatikus betegek arányáról, korábbi tanulmányokban azt találták, hogy a betegek akár kétharmada is aszimptomatikus lehet,^(15, 135) azonban az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet kap az a tény, hogy a LEAD-hoz társuló fájdalom akár 50%-ban is atípusos formában és lokalizációban jelentkezhet, így a valóban aszimptomatikus betegek aránya 20-30% közé tehető.^(5, 6, 9)

5.1.5. Az első szűrés céljainak megvalósulása

Az elsődlegesen megfogalmazott cél az általunk összeállított szűrőmetódus nagy mintán való tesztelése, illetve a LEAD előfordulásának vizsgálata volt családorvosi praxisokban. A vizsgálatot 33 családorvosi praxis 816 betegének bevonásával tudtuk

tesztelni, ami összehasonlítva a Global Peripheral Arterial Disease Study által feldolgozott hasonló vizsgálatokkal kiemelten magas számnak mondható.^(5, 6)

Célunk volt a LEAD előfordulásának vizsgálata magyarországi családorvosi praxisokban. A nyugalmi BKI értékek alapján az első szűrések után a vizsgált betegek közel negyede került a biztosan LEAD-pozitív kategóriába. Ez az eredmény egyezik az ebben a témában végzett hasonló vizsgálatok eredményeivel.^(5, 9, 26, 36, 41) Magyarországon a témában végzett hasonló vizsgálat, az ÉRV Program a LEAD előfordulását 14,4%-nak találta, viszont ezt a vizsgálatot hipertonia szakellátó-helyeken végezték.⁽¹⁴³⁾

Fontos kiemelni, hogy az általunk talált magas számnak az is lehet az oka, hogy a szűrés önkéntes mivolta miatt valószínűleg inkább az egészségtudatosabb betegek jelentkeztek, akiknél legtöbbször egy vagy több rizikófaktor krónikus megléte volt a jellemző. Szintén fontos hangsúlyozni, hogy az első körben kiszűrt, a BKI alapján biztosan LEAD-es betegek negyede teljesen aszimptomatikus volt. Ez az arány szintén egyezik a szakirodalmi adatokkal.^(9, 29, 135) Típusos panaszok hiányában ezen betegek kiszűrése fokozott nehézséget jelenthet a családorvosok számára, illetve az érintett betegek emiatt sokszor későn kerülnek kiszűrésre, amikor a betegség jelenlétére már a szövődmények megjelenése hívja fel a figyelmet.

Habár a szűrésen megjelentek között nagyobb számban fordultak elő nők, a LEAD-ben szenvedők száma és aránya is másfélszerese volt a férfiak között. Ez korrelál a korábbi irodalmi adatokkal,^(1, 9, 140) viszont egy 2013-as és egy 2019-es tanulmány szerint a magas jövedelmű országokban a nemek érintettsége azonos, a közepes-illetve alacsony jövedelmű országokban a nők között gyakoribb a LEAD előfordulása, annak ellenére, hogy a férfiak között nagyobb arányban fordulnak elő a rizikófaktorok.^(5, 6) A probléma hátterében valószínűleg szocio-ökonómia problémák is szerepet játszanak. Szintén a nők veszélyeztettségére hívja fel a figyelmet egy friss tanulmány, amely szerint valószínűleg a nők körében is azonos lehet a LEAD-ben érintett betegek aránya, ám köztük gyakoribb a betegség panaszmentes, vagy egyéb panaszok miatti „maszkírozott” megjelenése, így a panaszok hiánya vagy más (pl. vénás) panaszok miatti alul értékelése miatt későn kerülhetnek felismerésre.⁽¹⁰⁾ Ebből is látszik, hogy a nők legalább olyan veszélyeztetettek LEAD szempontjából, mint a férfiak.^(42-44, 266)

5.1.6. A családorvos lehetőségeinek összefoglalása

A 9. ábra felvázol egy algoritmust a családorvos számára lehetséges útvonalokról az érintett betegek ellátására.

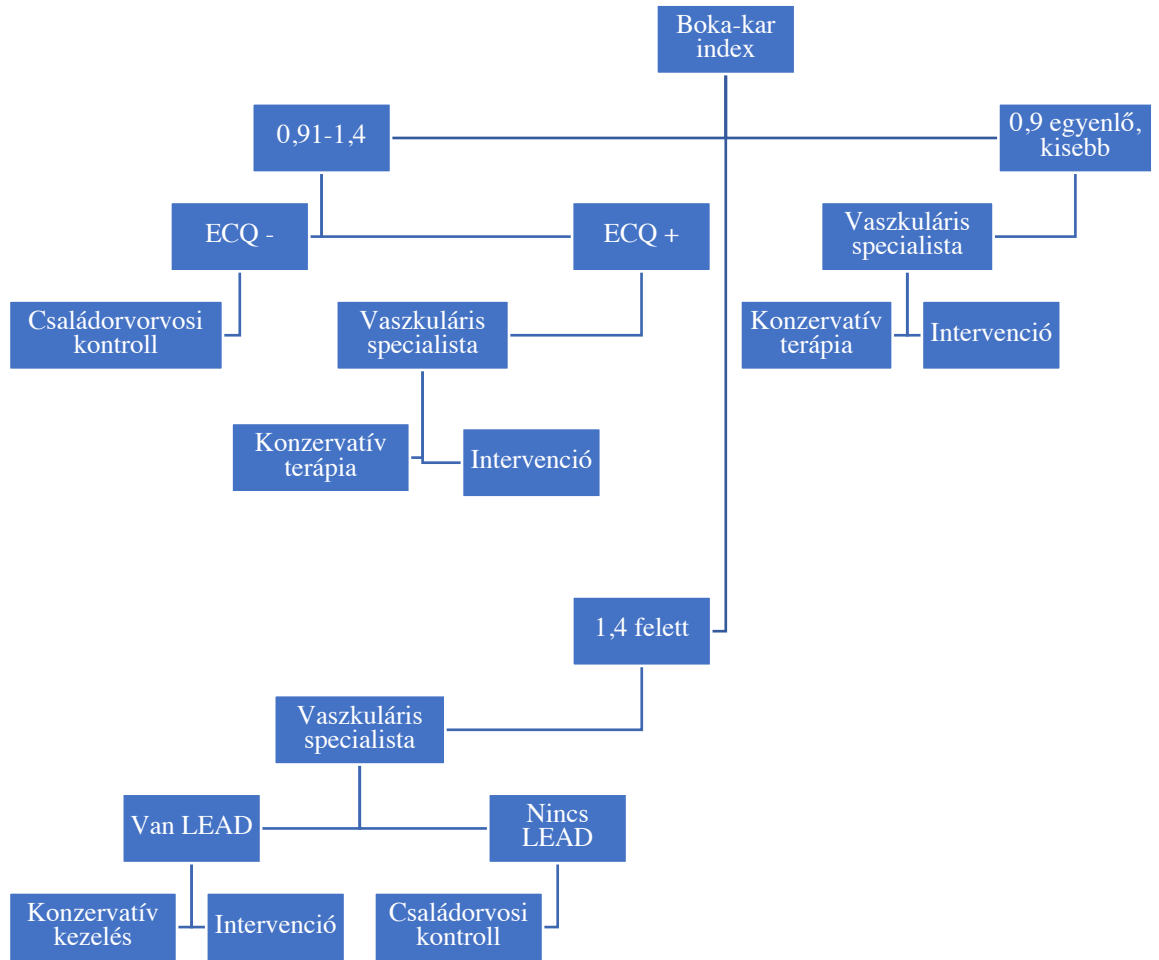
Az általunk tesztelt szűrőmodszert ajánlatos évente legalább egyszer megismételni. A betegek részletes saját-és családi anamnézise a családorvosok rendelkezésére áll, beleértve a fennálló rizikófaktorokat, illetve a részletes gyógyszerelést. A fizikális vizsgálatok (beleértve a perifériás pulzusok tapintását) után az elsőként elvégzendő műszeres vizsgálat a BKI mérés, és az ECQ kikérdezése. Amennyiben a BKI érték a normáltartományban van, illetve a betegnek az ECQ alapján nincsenek dysbasias panaszai, a beteg nagy valószínűséggel nem veszélyeztetett LEAD szempontjából, a következő vizsgálat az 1 év múlva esedékes szűrés megismétlése.

Amennyiben a nyugalmi BKI még a normáltartományban van, ám a beteg a betegnek dysbasias panaszai vannak nyugalmi tempóban, vagy esetleg nagyobb megterhelésre, mindenképp szakorvosi vizsgálat javasolt a panaszok eredetének tisztázására.

Azokban az esetekben, amikor a BKI a normáltartomány alatt van, minden esetben szükséges az érintett betegek szakorvosi kivizsgálásra továbbítása.

Amennyiben az artériák merevsége miatt hamisan magas BKI értéket kapunk, a differenciáldiagnózis nehézsége miatt szintén kiemelten fontos a szakorvosi másodvélemény. Ha a szakorvosi vizsgálat igazolja a LEAD fennállását, a beteg terápiája megkezdhető, ám abban az esetben, ha ez a jelenlévő meszesedés az artéria lumenét nem szűkíti, így a LEAD manifeszt fennállásáról nem beszélhetünk, mindenképpen szükséges a betegek rendszeres utánkövetése, kontrollja a családorvos részéről, hogy amennyiben a beteg állapota romlik, illetve panaszok jelenteznek, azonnal be tudjon avatkozni.

A LEAD megelőzésének egyik leghatékonyabb módszerei a rizikó-csökkentő terápiák. A folyamatos tanácsadás, illetve szükség esetén a megfelelő gyógyszeres kezelés beállítása, és a terápia követése a családorvosok kiemelt feladata.



9. ábra. Szűrési algoritmus a családorvosok számára⁽²³⁰⁾

5.2. A II. klinikai vizsgálat eredményeinek megbeszélése

Az utánkövetés vizsgálat szakorvosi kontroll-vizsgálattal kombinálva azt a fontos eredményt hozta, hogy az általunk összeállított és kipróbált szűrőmetódus kiemelten alkalmas a LEAD családorvosi körülmények közötti szűrésére. Az utánkövetésen kapott kontroll eredményeink közel azonosak voltak a szakorvosi kontroll-vizsgálatokon kapott arányokkal, különösen a fény-zónába sorolt biztosan LEAD-pozitív betegek esetében. Habár a köd-zóna betegeinek esetében a családorvosok eszköztárával végzett szűrés sokszor nem elégséges a definitív diagnózishoz, ezen betegek esetében is felhívhatja a figyelmet a sokszor éppen csak kezdődő vagy panaszok nélkül zajló vaszkuláris betegségekre. Ezen betegek korai kiszűrése, szakorvosi vizsgálatra küldése korai felismerést tesz lehetővé, lassíthatja a betegség progresszióját, illetve hosszútávon javíthatja a mortalitási és morbiditási adatokat.

5.2.1. A csoportok változása

A szakorvosi vizsgálatot követően a vizsgált populáció 73,7%-a került a *megerősített LEAD-pozitív csoportba*. Közöttük nagyjából egyenlő arányban fordultak elő nők és férfiak.

5.2.1.1. A biztosan LEAD-pozitív csoport alakulása

A biztosan LEAD-pozitív csoport betegeinek 80,8%-a maradt az eredeti csoportban az utánkövetés vizsgálat után, és a kontrollra visszarendelt kohort 82,2%-nál került megerősítésre a LEAD diagnózisa a szakorvosi vizsgálatok során. Ezen betegcsoport esetében volt a szűrésnek a legnagyobb specifitása és szenzitivitása. Ezek az eredmények igazolták, hogy az általunk tesztelt szűrőmetódus ebben a csoportban nagy bizonyossággal segíthet a családorvosoknak a veszélyeztetett betegek kiszűrésében, illetve ezen csoport betegeinél a LEAD diagnózisának definitív megalkotásában. Az alacsony hamis negatív és hamis pozitív értékek is ezt a megállapítást támasztják alá.

5.2.1.2. A köd-zóna két alcsoportjának változásai: A BKI negatív, de tünetes betegek

Az első szűrés előtt egyik legfontosabb hipotézisünk az volt, hogy a kizárólag a nyugalmi BKI alapján kiszűrt LEAD-es betegek aránya alacsonyabb lehet, mint a betegségben valóban érintettek aránya. Az első vizsgálat után ezen két alcsoport betegeinél feltételeztük, hogy a későbbi szakorvosi kontroll-vizsgálat alapján jelentős részük fog a megerősített LEAD-pozitív csoportba kerülni.

Szintén ezt a feltevésünket támogatta az az eredmény, hogy a BKI negatív, de tünetes csoport és a biztosan LEAD-pozitív csoportok rizikófaktor profilja jelentős hasonlóságokat mutatott. Az utánkövetés szűrés során a BKI negatív, de tünetes csoport 8,3%-a került a biztosan LEAD-pozitív csoportba (többek között a BKI érték romlása miatt), a csoport 60%-a maradt ebben az eredeti csoportban, a betegek többi része saját vizsgálataink szerint pedig a biztosan LEAD-negatív csoportba került. Az utóbbi eredményre az lehet a magyarázat, hogy az első szűrés után a betegek jelentős része került szakorvosi kivizsgálásra, emiatt jelentősen megemelkedett a rizikó-csökkentő, illetve a LEAD-specifikus gyógyszeres terápiák felírása, aminek következtében a betegek egy részénél megszűntek az addig csak sokszor jelentősebb terhelésre jelentkező CI panaszok. Mivel ezen betegek az ECQ alapján panaszmentesek lettek, illetve a nyugalmi BKI értékük továbbra is a normál-tartományban volt, az utánkövetés vizsgálataival nem lehetett őket továbbra is az eredeti csoportjukba sorolni.

Viszont emellett ezen csoport esetében a legjelentősebb eredmény, hogy a szakorvosi vizsgálat 75% erősítette meg a LEAD jelenlétét ezen csoport betegeinél. Ezt az eredményt vetítette előre az a korábbi feltevésünk, hogy ezen csoport és a biztosan LEAD-pozitív csoport rizikófaktor profilja jelentős hasonlóságot mutatott, amiből arra következtettünk, hogy a BKI negatív, de tünetes csoport betegei a LEAD még korai stádiumában lévő páciensek. Mint említettem, esetükben a szűkület sokszor még csak olyan enyhe fokú, hogy BKI vizsgálattal kimutathatatlan, illetve a panaszok sokszor csak fokozott terhelésre jelentkeznek, normál tempójú sétánál a dysbasias sokszor elmarad. Fontos kiemelni, hogy ezen csoport betegei csak BKI méréssel diagnosztizálva a hamisan negatív csoportba kerülnek, és kikerülnek a családorvosok látóköréből, így sokszor később kerülhetnek felismerésre. Az általunk végzett kutatás egyik legfontosabb felismerése tehát az, hogy ezen csoport betegei kiemelt figyelmet érdemelnek családorvosi szinten, és

esetük bizonyítja, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség esetében elengedhetetlen a diagnózis többirányú megközelítése.

A szakorvos több diagnosztikai lehetőséggel élhet. Leggyakrabban a Color-Duplex vizsgálat kerül rutinszerű alkalmazásra, amely mind a szűkület mértékéről, mind morfológiájáról adhat értékes adatokat. A másik lehetőség a Treadmill-teszt, ami egy kontrollált járás-gyakorlat. A betegnek a Strandness-protokoll szerint 3 km/h-s sebességgel kell 10%-os emelkedőre beállított járógépen sétálnia. A nyugalmi BKI mérésével szemben ez egy terhelés után végzett teszt. Amennyiben a Treadmill-teszt után a vizsgált artéria szisztolés nyomása legalább 30 Hgmm-rel csökken, vagy a BKI érték legalább 20%-kal romlik kimondható a LEAD diagnózisa.⁽⁷⁾

5.2.1.3. A nem-komprimálható artériás betegek csoportja

A köd-zóna másik csoportja a nem-komprimálható artériás betegek csoportja. Az utánkövetés vizsgálat során a csoport betegei közül közel 69% maradt ebben a csoportban. Az esetükben a LEAD meglétére továbbra is csak a BKI értékből, illetve a szubjektív panaszokból tudunk következtetni. Az utánkövetés vizsgálat során esetükben ismét sok esetben 1,4 feletti hamisan magas értéket kaptunk. Mivel esetükben az artériák meszesedése valószínűleg mindenképp fennáll, így mindnyájukat visszarendeltük az utánkövetés vizsgálatra, illetve esetükben is mindenképp javasoltuk a szakorvosi vizsgálatra továbbítást. Ezen csoport betegeinél is az ECQ, a járás-vizsgálat, illetve a szubjektív panaszok értékelése kiemelten fontos, mivel a családorvos eszközeivel azt nem tudjuk megállapítani, hogy ez a meszesedés az artéria lumenét szűkíti-e vagy sem. A szakorvosi vizsgálat esetükben is a Color-Duplex vizsgálat rutinszerű alkalmazását jelenti, ami a funkcionális paraméterek mellett a morfológiáról is értékes információkat tud nyújtani. A guideline-ok által javasolt másik vizsgálat a TBI. Ennek elvégzéséhez lézer-Doppler-készülékre, illetve speciális, öregujjra tehető mandzsettára van szükség. A vizsgálat alapja az a tény, hogy a nagylábujj artériái még előrehaladott atherosclerosis esetén is sokáig kevésbé meszesednek, így a lábfej artériáival szembe valós nyomásértékeket mérhetünk.^(24, 69, 75) A vizsgálat elvégzése hasonlít a BKI mérés elvégzéséhez. 5 perc pihentetés után a nagylábujjra helyezett mandzsettát szisztolés érték fölé fújjuk, majd az artériát a Doppler-készülékkel folyamatosan követve fokozatosan

csökkentjük a nyomást. Amennyiben a TBI érték 0,7 alá esik, kimondható a LEAD diagnózis.⁽⁷⁾

A szakorvosi vizsgálat során ezen csoport betegeinek 55%-a került a megerősített LEAD-pozitív csoportba. A szűrés specificitása, szenzitivitása és prediktív értékei ebben a csoportban voltak a legalacsonyabbak. Ez a tény is bizonyítja, hogy ezen csoport esetében a családorvos valóban nehézségekkel találkozik. 1,4 feletti BKI érték esetében a társbetegségek és a rizikófaktorok felismerése, illetve kezelése mellett ezen csoport betegeinek rendszeres szakorvosi kontrollja mindenképp ajánlott. Kiemelten fontos ez a diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, akiknél az előrehaladott atherosclerosis a betegség fokozatosan és progresszíven kialakuló szövődményei közé tartozik.⁽²⁴⁾

Az utánkövetés és a szakorvosi kontroll eredményei alapján elmondható, hogy ezen csoport betegeinél az általunk tesztelt szűrés kiválóan alkalmas a veszélyeztetett betegek kiszűrésére, illetve ez alapján mihamarabbi szakorvosi rendelésre továbbítására.

5.2.2. Változások a gyógyszerelésben és a rizikó-csökkentő terápiákban

Az első és a második vizsgálati alkalom között eltelt 1 éves időszakban a páciensek jelentős részénél került felírásra rizikó-csökkentő gyógyszeres terápia a családorvosok, vagy a szakorvosok által. Ez a vizsgálat egyik legfontosabb hozadéka. Az első szűrés során rögzítésre kerültek az ismert rizikófaktorok, ám a helyszínen mért magasabb vérnyomás, vércukor és koleszterin értékek alapján javaslatot tettük az érintett betegek családorvosainak rizikó-csökkentő gyógyszeres terápia beállítására. A betegek része emellett további részletes belgyógyászati szakvizsgálatra került (diabetológia, kardiológia, angiológia), aminek szintén pozitív hozadéka volt a gyógyszeres terápiák arányának jelentős emelkedése. Az utánkövetés szűrésen frissített adataink szerint a megerősített LEAD-pozitív csoportba került betegek 91,7%-a kapott TAG terápiát az első szűrésen az összpapulációban regisztrált 27%-hoz képest. Még jelentősebb emelkedést regisztráltunk a LEAD-specifikus gyógyszerelés estében, ahol ez az arány 11%-ról 90,4%-ra ugrott. A leggyakrabban felírt hatóanyag a Cilostazol volt, ami az elsődlegesen választható terápiák közé tartozik a jelenleg forgalomban lévő ajánlások szerint.^(12, 27, 216-218) Szintén ez a hatóanyag váltotta ki a legtöbb pozitív hatást a szubjektív panaszok, illetve a funkcionális státusz tekintetében.

5.2.3. A rizikófaktorok előfordulása a megerősített LEAD-pozitív csoportban

A megerősített LEAD-pozitív csoportban kiemelkedően magas volt az aktív dohányzók aránya. Az első szűrés során a betegek életmód tanácsokat is kaptak a rizikófaktorok csökkentésével kapcsolatban. Ennek ellenére elhanyagolhatóan kevés volt azok aránya, akik az után követés vizsgálat alkalmára felhagytak a dohányzással.

A hyperlipidaemia előfordulása szintén kiemelkedően magas volt a csoportban. Ezen betegek jelentős része az első szűrés után került részletes kivizsgálásra, mivel itt az érintettek aránya jelentősen kevesebb, 11,4% volt. A betegek körében jelentősen megnőtt a lipid-csökkentő gyógyszeres terápia aránya, az eredeti populációban mért 27%-ról 70,5%-ra emelkedett.

A leggyakoribb rizikófaktor a hypertonia maradt. Az utánkövetés alkalmával minden érintett beteg már beállított vérnyomáscsökkentő terápiában részesült. Ezeknek azonban csak viszonylag kis aránya került újonnan beállításra az első szűrést követően, mivel az érintett betegek többnyire már korábban is gyógyszeres terápiában részesültek hypertonia miatt.

A diabetes mellitus 52,7%-ban fordult elő a csoport betegeinél. Ennek 22%-a az első szűrés után lett diagnosztizálva és kivizsgálva. Az első szűrési idején a betegek 23%-a kapott antidiabetikus terápiát, és ez az arány az utánkövetésre 11%-kal tovább nőtt.

Az elhízás a LEAD egyik kiemelkedően fontos rizikófaktora. Várakozásainknak megfelelően a megerősített LEAD-pozitív csoportban kiemelkedően magas maradt az elhízás előfordulása.

5.2.4. A páciensek funkcionális státuszának változása

A jelentősen megemelkedett LEAD-specifikus gyógyszeres terápiáknak köszönhetően a páciensek funkcionális státusza is markáns javulást mutatott az első szűrés és az utánkövetés alkalmai között.

A páciensek még mindig több mint fele jelzett CI panaszokat az ECQ alapján az utánkövetés alkalmával. Viszont pozitív hozadékként sok esetben javult a funkcionális státusz, ami szintén a szűrés pozitív hozadékainak egyike.

A Fontaine-stádiumok is követték ezeket a változásokat. A IIa és IIb stádiumokban lévő páciensek aránya csökkent, ezzel reciprok az I-es stádiumban lévők aránya emelkedett. Ez a pozitív irányú változás a gyógyszeres terápianak köszönhető járástávolság növekedéseknek tudható be. A legnagyobb járástávolság növekedést a Cilostazol-lal kezelt páciensek esetében mértük.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Az I. klinikai vizsgálat hipotéziseinek teljesülése

1. A LEAD az alapellátás szintjén ritkán vagy későn felismert, ugyanakkor gyakori megbetegedés. A BKI mérés hatékony eszköz az érintett betegek kiszűrésére.

Az első hipotézisemben feltételeztem, hogy a LEAD az alapellátás szintjén ritkán vagy későn felismert, ugyanakkor gyakori megbetegedés és BKI mérés hatékony eszköz az érintett betegek kiszűrésére. Az általunk kiszűrt betegek elhanyagolhatóan kevés része kapott korábban PAD, illetve LEAD diagnózist, jelentős részük az általunk végzett vizsgálaton lett LEAD-re kiszűrve. A BKI alapján a szűrt populáció kiemelten magas, 23%-a került a biztosan LEAD-pozitív csoportba. Egy 2020-as Törökországban szintén családorvosi praxisokban végzett LEAD-szűrés alkalmával a BKI alapján kiszűrt LEAD előfordulását 17,6%-nak találták 65 év feletti populációban.⁽²⁶⁴⁾ Szakorvosi körülmények között végzett korábbi vizsgálatok is a LEAD hasonlóan magas előfordulását találták.^(5, 6, 9)

Az első hipotézis második részét szintén sikerült igazolnunk. A kézi Doppler-készülék minden praxisban rendelkezésre kell álljon. A BKI mérés segítségével a fényzóna betegeinek diagnosztizálása nem ütközik nehézségekbe a családorvos számára. A BKI alapján pozitív betegek a forgalomban lévő ajánlások szerint automatikusan LEAD-pozitív betegnek számítanak, illetve a BKI alapján negatív és teljesen panaszmentes betegek esetében is hasonlóan egyértelmű a diagnózis megalkotása. Azonban fontos kiemelni, hogy a családorvosi praxisokban ajánlott minden páciens évente egyszeri rendszeres kontrollja és az adatok folyamatos rögzítése és után követése, különösen azon páciensek esetében, akik több major rizikófaktorral is rendelkeznek, vagy az atherosclerosis bármilyen más lokalizációjú manifesztációja fennáll esetükben. Habár a BKI mérés rutinszerűen alkalmazható, egy holland tanulmány szerint az alapellátásban sajnos még mindig kevés figyelmet kap,⁽³⁶⁾ és egy brit tanulmány is hasonló eredményre jutott.⁽²⁴¹⁾ Az általunk használt komplex módszert évente megismételve nyomon követhető az esetleges negatív prognózis, illetve szükség esetén a veszélyeztetett kategóriába kerülő betegek időben kaphatnak megfelelő orvosi, illetve szakorvosi

segítséget. Ez az eredmény igazolja az első hipotézist, és felhívja a figyelmet a LEAD csaláadorvosi praxisokban való rendszeres szűrésének fontosságára.

2. A többirányú megközelítéssel (BKI, panaszok, anamnézis) kiszűrt LEAD-os betegek aránya valójában magasabb, mint a csak BKI segítségével kiszűrt betegek aránya.

A második hipotézisemben azt feltételeztem, hogy a többirányú megközelítéssel (BKI, panaszok, anamnézis) kiszűrt LEAD-es betegek aránya valójában magasabb, mint a csak BKI segítségével kiszűrt betegek aránya. Ezt a hipotézist támasztja alá, hogy a betegek közel negyede került a köd-zónába, akiknél a szűrés alapján azt feltételeztük, hogy a LEAD-ben érintettek lehetnek. Ezen betegek kiszűrése a csaláadorvosok számára komoly diagnosztikai nehézséget jelenthet. Az általunk használt módszer az ő esetükben is nagy valószínűséggel ki tudja szűrni a veszélyeztetett betegeket, viszont esetükben a csaláadorvos korlátolt eszköztára, illetve más jellegű kompetenciája miatt nincs lehetőség a definitív diagnózis megalkotására. Ezen csoport betegeinél a szűrés legfontosabb feladata annak felismerése, hogy ezen páciensek a veszélyeztetett csoportba tartozhatnak, így itt a megfelelő szakorvosi vizsgálat feladata megalkotni a pontos diagnózist. A folyamatos utánkövetés esetükben elengedhetetlen. Ennek része a társuló krónikus betegségek, egyéb rizikófaktorok folyamatos monitorozása, illetve a fennálló vagy újonnan jelentkező dysbasias panaszok célzott kivizsgálása.

3. A szűrés a betegek jelentős részénél adhat definitív diagnózist.

A harmadik hipotézisem, miszerint a szűrés a betegek jelentős részénél adhat definitív diagnózist csak részben teljesült. A fény-zóna betegeinek esetében a hipotézis megállta a helyét, viszont a köd-zóna betegeinek esetében nem alkalmas a szűrés a definitív diagnózis megalkotására, így ez továbbra is a szakorvosok kompetencia körébe tartozik.

6.2. A II. klinikai vizsgálat hipotéziseinek teljesülése

1. Feltételezem, hogy az egy éves kontroll vizsgálat során a betegek csoportok közötti eloszlása az emelkedő gyógyszeres terápiák és a szakorvosi vizsgálat hatására változni fog.

Az első szűrés után a családorvosok jelentős számú beteget továbbítottak szakorvosi kivizsgálásra. Első hipotézisünket sikerült igazolni. Az általunk elvégzett utánkövetés vizsgálat során a betegek eloszlása a csoportok között több esetben változott, a legjelentősebb mozgást a BKI negatív, de tünetes csoportban mutatták, ám a másik két kontrollált csoportban is 20-30% közötti volt a mozgás. Azonban ez részben annak volt betudható, hogy a szakorvosi ellátás és a rizikó-csökkentő terápiák hatására az utánkövetés vizsgálat idejére több beteg panaszai jelentősen javultak, vagy teljesen meg is szűntek, ami jelentkezett az utánkövetés BKI értékeiben, illetve a funkcionális státuszban.

2. A szakorvosi kontroll a fény-zóna betegeinek esetében jelentős mértékben megerősíti az általunk felállított előzetes diagnózist, illetve a köd-zóna két csoportja esetében is igazolja az általunk kiszűrt betegek esetében a LEAD-fennállását.

A szakorvosok bevonása kiemelten fontos része volt a metodológiánknak, mivel gold-standardként a végső diagnózist ők erősítették meg. Második hipotézisem szintén részben sikerült igazolni. A biztosan LEAD-pozitív csoport esetében a szakorvosok kiemelkedően magas százalékban erősítették meg a LEAD fennállását, illetve a köd-zóna két csoportja esetén is hasonlóan magas volt az arány. A BKI negatív, de tünetes csoport esetében is kiemelkedően magas százalékban került megerősítésre a LEAD diagnózisa, ez a vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye. A nem-komprimálható artériás betegek csoportjában került legalacsonyabb százalékban megerősítésre a LEAD. Emiatt ebben a csoportban volt a legmagasabb a hamis pozitív esetek száma. A második hipotézis a nem-komprimálható artériás csoportban így csak részben állta meg a helyét, ezzel felhívva arra a figyelmet, hogy ezen csoport betegei kiemelt diagnosztikai nehézséget jelenthetnek a családorvosok számára.

Ehhez kapcsolódott a harmadik hipotézis, miszerint:

3. A saját kontroll, illetve a szakorvosi kontroll-vizsgálat alapján az általunk tesztelt szűrés 90% feletti specificitással, szenzitivitással, negatív és pozitív prediktív értékekkel rendelkezik a legtöbb csoport esetében.

A szűrőmetódus specificitása, szenzitivitása és prediktív értékei kiemelkedően magasnak bizonyultak a biztosan LEAD-pozitív csoport betegeinél. Vegyes értékeket kaptunk a köd-zóna két csoportjánál is. A BKI negatív, de tünetes csoport esetében is kiemelkedően magas volt a szűrés specificitása és szenzitivitása is 80-90% közötti volt. 7 beteg lett álnegatív, ami ebben az esetben azokat a pácienseket jelenti, akik az utánkövetés vizsgálat során negatívnak bizonyultak, viszont a szakorvosi vizsgálat után mégis a megerősített LEAD-pozitív csoportba kerültek. A magyarázat erre az lehet, hogy bizonyos betegek, akik az első szűrés során ebbe a csoportba kerültek már korábban is részesültek LEAD-specifikus gyógyszeres terápiában, így a panaszuk az utánkövetés alkalmára már több esetben teljesen megszűntek.

A nem-komprimálható artériás betegek csoportjában volt a legmagasabb a hamis pozitív esetek száma. A harmadik hipotézis így egyedül a nem-komprimálható artériás csoportban nem állta meg a helyét.

Ezen betegeknél ezért kiemelten fontos a szubjektív panaszok és a társuló betegségek folyamatos követése. Habár esetükben a kapott eredmények alapján a szűrés alkalmatlan a pontos diagnózis megalkotására, a családorvosok gyanúját felkeltheti, aminek köszönhetően a veszélyeztetett betegek időben kiszűrésre, és szakorvosi vizsgálatra kerülhetnek.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálatainkat 33 családorvosi praxis 816 betegének bevonásával végeztük el. Az első vizsgálat után a betegeket rizikó-, illetve diagnosztikai nehézségek szerint két nagyobb csoportba, a fény- és köd-zónára, azon belül pedig 2-2 alcsoportba osztottuk. A fény-zónába kerültek a családorvosok számára diagnosztikai nehézséget nem jelentő betegek, a köd-zónába a családorvos eszközeivel nehezen diagnosztizálható pácienseket soroltuk. A szűrés célja egy általunk összeállított, könnyen, olcsón és gyorsan alkalmazható szűrőmetódus nagy mintán való tesztelése, illetve a LEAD és CI előfordulásának és súlyosságának felmérése volt.

A vizsgált populációban 23% volt a biztosan LEAD-pozitív betegek aránya, emellett közel 25% került a köd-zónába. A betegeket 1 évvel később utánkövetés vizsgálatra rendeltük vissza, annak vizsgálatára, hogy hogyan alakulnak a csoportok, illetve szakorvosi kontroll bevonásával arra kerestük a választ, hogy az általunk a családorvosok eszközeivel kapott eredmények mennyire felelnek meg a szakorvosok kifinomultabb eszköztárával kapott diagnózisoknak.

A kontroll vizsgálatok igazolták, hogy az általunk tesztelt szűrőmetódus képes az érintett, illetve veszélyeztetett betegek hatékony kiszűrésére. A fény-zóna betegeinél kiemelkedően jó specificitással és szenzitivitással rendelkezik, és hasonlóan biztató eredményeket kaptuk a köd-zóna két csoportjában is. Kiemelt figyelmet érdemelnek a BKI negatív, de tünetes betegek, akik sok esetben a LEAD korai stádiumában vannak, amikor a betegség még csak megterhelésre okozhat panaszokat, illetve a szűkület BKI méréssel még nem detektálható.

A vizsgálat másik fontos hozadéka a rizikó-csökkentő terápiás felírásának jelentős emelkedése volt, mivel a kiszűrt betegek a családorvosok révén többféle szakrendelésre is továbbítva lettek. Az első szűrés során több beteg esetében került kiszűrésre más krónikus társbetegség, így a szűrés a LEAD célzott kiszűrése mellett kiemelten fontos lehet a társuló krónikus betegségek utánkövetésében is. A szűrés kiemelten fontos lehet Magyarországon azon régiókban, ahol a szakorvosi segítség nehezebben elérhető. Ez a szűrés korai felismerést tesz lehetővé, aminek köszönhetően időben megkezdhetők a terápiás beavatkozások, a rizikó-csökkentő prevenció, ami hosszú távon jelentősen javíthatja a LEAD morbiditási és mortalitási mutatóit, javítva a betegek életminőségét és életkilátásait, és csökkentve az ellátórendszer terheit.

8. SUMMARY

We conducted our screenings with the involvement of 816 patients from 33 general practices (GP). After the first screening, the patients were divided into two larger groups according to risk and diagnostic difficulties, the light and murky zones, and within that into two subgroups each. The light zone included patients who presented no diagnostic difficulties for GPs, and the murky zone included patients who were difficult to diagnose with the GP's tools. The aim of the screening was to test an easy and fast screening method on a large sample, as well as to assess the occurrence and severity of LEAD and CI.

In the examined population, the proportion of clear LEAD-positive patients was 23%, and in addition, nearly 25% were in the murky zone. We invited the patients back for a follow-up examination 1 year later, to examine how the groups were developing, and by involving a specialist control, we looked for the answer on how the results we obtained with the tools of GPs correspond to the diagnoses obtained with the more sophisticated tools of specialists.

The control tests proved that the screening method we tested is capable of effectively screening out affected and at-risk patients. It has exceptionally good specificity and sensitivity for patients in the light zone, and similarly encouraging results were obtained in the two groups of the murky zone.

Another important result of the screening was a significant increase in the prescription of risk-reducing therapies, as the screened patients were also referred to several specialist clinics through the GPs. During the first screening, several patients were screened for other chronic co-morbidities, so the screening, in addition to the targeted screening of LEAD, can also be extremely important in the follow-up of associated chronic diseases. Using this method can be particularly important in those regions of Hungary where specialist help is difficult to reach. This screening enables early detection, thanks to which therapeutic interventions and risk-reducing prevention can be started in time, which in the long term can significantly improve the morbidity and mortality indicators of LEAD, improve the quality of life and life prospects of patients, and reduce the burden on the care system.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763-816.
2. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(34):2706-14.
3. Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet*. 2013;382(9901):1312-4.
4. Marrett E, DiBonaventura M, Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:175.
5. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
6. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1020-e30.
7. Sansone R, Busch L, Langhoff R. [Update ESC-Guideline 2017: Focus on PAD]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(20):1455-9.
8. Sótonyi Péter JZ, Menyhei Gábor, Nemes Balázs Az érgyógyászat alapvonalai. *Medicina Kiadó*. 2021.
9. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116(9):1509-26.
10. Patel T, Baydoun H, Patel NK, Tripathi B, Nanavaty S, Savani S, et al. Peripheral Arterial Disease in Women: The Gender Effect. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(3):404-8.
11. Davies JH, Kenkre J, Williams EM. Current utility of the ankle-brachial index (ABI) in general practice: implications for its use in cardiovascular disease screening. *BMC Fam Pract*. 2014;15:69.

12. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e686-e725.
13. Járai Z. Érbetegségek. In: Tulassay Z, editor. *A belgyógyászat alapjai*. 1. Budapest: Medicina Kiadó; 2010.
14. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*. 2001;286(11):1317-24.
15. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):282-90.
16. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;99(6):362-9.
17. Gardner AW, Montgomery PS, Zhao YD, Ungvari Z, Csiszar A, Sonntag WE. Endothelial Cell Inflammation and Antioxidant Capacity are Associated With 6-Minute Walk Performance in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Angiology*. 2018;69(5):416-23.
18. Migliacci R, Guglielmini G, Busti C, Falcinelli E, Minuz P, Gresele P. Walking-induced endothelial dysfunction predicts ischemic cardiovascular events in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2021:1358863x211001927.
19. Kiesz RS, Góra B, Kolarczyk-Haczyk A, Kachel M, Trendel W, Paz J, et al. Clinical significance of mirror lesions in lower extremity arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(2):300-6.
20. Schorr EN, Treat-Jacobson D, Lindquist R. The Relationship Between Peripheral Artery Disease Symptomatology and Ischemia. *Nurs Res*. 2017;66(5):378-87.
21. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992;45(10):1101-9.
22. Poredos P, Zlajpah U, Poredos P, Mangaroska AS, Jezovnik MK. Use of the walking impairment questionnaire as a measure of functional assessment. *Vasa*. 2021;50(4):286-93.
23. Boylan L, Nesbitt C, Wilson L, Allen J, Sims A, Guri I, et al. Reliability of the Edinburgh Claudication Questionnaire for Identifying Symptomatic PAD in General Practice. *Angiology*. 2021;72(5):474-9.

24. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk Factors for Progression of Peripheral Arterial Disease in Large and Small Vessels. *Circulation*. 2006;113(22):2623-9.
25. Cimminiello C, Arpaia G, Polo Friz H, Boracchi P, Marano G, Spezzigu G, et al. A prospective multicentre study on the treatment of cardiovascular risk factors and claudication symptoms in patients with peripheral artery disease (the IDOMENEO study). *Vasa*. 2015;44(5):371-9.
26. 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(10):1255-6.
27. Aboyans V, Bartelink M-L. ESC CardioMed. Epidemiology and risk factors: Oxford University Press; 2018.
28. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.
29. Hooi JD, Kester ADM, Stoffers HEJH, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and Risk Factors for Asymptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Longitudinal Study. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(7):666-72.
30. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*. 2006;114(7):688-99.
31. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(7):678-92.
32. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
33. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9(1):145-58.e21.
34. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: the first national PAD public awareness survey. *Circulation*. 2007;116(18):2086-94.
35. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6(3 Suppl):3-7.
36. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.

37. Johnston LE, Stewart BT, Yangni-Angate H, Veller M, Upchurch GR, Jr., Gyedu A, et al. Peripheral Arterial Disease in Sub-Saharan Africa: A Review. *JAMA Surg.* 2016;151(6):564-72.
38. Song P, Rudan D, Wang M, Chang X, Rudan I. National and subnational estimation of the prevalence of peripheral artery disease (PAD) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2019;9(1):010601.
39. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004;109(22):2705-11.
40. 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(6):738-43.
41. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med.* 1997;2(3):221-6.
42. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(11):1449-72.
43. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(8):40.
44. Srivaratharajah K, Abramson BL. Women and Peripheral Arterial Disease: A Review of Sex Differences in Epidemiology, Clinical Manifestations, and Outcomes. *Can J Cardiol.* 2018;34(4):356-61.
45. Grøndal N, Søgaaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg.* 2015;102(8):902-6.
46. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185-91.
47. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery.* 2007;45(1):S5-S67.
48. Weerd Md, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in the General Population. *Stroke.* 2014;45(8):2366-71.

49. Farkas K, Járai Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL, Kiss I, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*. 2012;30(8):1526-32.
50. Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járai Z, Menyhei G, et al. Trends in Major Lower Limb Amputation Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary: A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(1):78-85.
51. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Sótónyi P. Tapasztalataink az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség szűréséről az Észak-Magyarország régióban. 2020;161(33):1382.
52. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Sótónyi P. [A summary of data of screening of the lower limb peripheral arterial diseases in the region of Northern Hungary]. *Orv Hetil*. 2020;161(33):1382-90.
53. Kolossváry E, Bánsághi Z, Szabó GV, Járai Z, Farkas K. [Ischemic origin of diabetic foot disease. Epidemiology, difficulties of diagnosis, options for prevention and revascularization]. *Orv Hetil*. 2017;158(6):203-11.
54. Dózsa C, Szeberin Z, Sótónyi P, Nemes B, Tóth-Vajna Z, Kövi R, et al. [The territorial distribution of amputations in healthcare and social context in Hungary in 2016–2017]. *Orv Hetil*. 2020;161(18):747-55.
55. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Berczeli M, et al. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:355-63.
56. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg*. 2004;39(2):351-6.
57. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1386-92.
58. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):928-32.
59. Corrà U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31(16):1967-74.

60. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-95.
61. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(2):153-62.
62. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9624):1587-94.
63. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9819):905-14.
64. Cournot M, Taraszkievicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, et al. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J.* 2009;158(5):845-51.
65. Zimmerman B, Williams D. Peripheral Pulse. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
66. Tóth-Vajna G, Tóth-Vajna Z, Konkoly Thege B, Balog P. Depression among predictors of intermittent claudication: A cross-sectional study. *Physiol Int.* 2021.
67. Sliwka A, Furgal M, Maga P, Drelicharz L, Mika P, Włoch T, et al. The role of psychopathology in perceiving, reporting and treating intermittent claudication: a systematic review. *Int Angiol.* 2018;37(5):335-45.
68. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):507-32.
69. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
70. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation.* 1995;91(5):1472-9.
71. Johnston AL, Vemulapalli S, Gosch KL, Aronow HD, Abbott JD, Patel MR, et al. Ankle-brachial index in patients with intermittent claudication is a poor indicator of

patient-centered and clinician-based evaluations of functional status. *J Vasc Surg.* 2019;69(3):906-12.

72. Rochoy M, Doublali A, Berkhout C. [Use of the ankle-brachial index in the detection of peripheral arterial disease of the lower extremities in general medicine]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2021;70(2):75-80.

73. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1743-9.

74. Bageacu S, Cerisier A, Isaaq K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. Incidental Visceral and Renal Artery Stenosis in Patients Undergoing Coronary Angiography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2011;41(3):385-90.

75. Høyer C, Strandberg J, Overvad Jordansen MK, Zacho HD. The Ability of the Toe-Brachial Index to Predict the Outcome of Treadmill Exercise Testing in Patients with a Normal Resting Ankle-Brachial Index. *Ann Vasc Surg.* 2020;64:263-9.

76. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess.* 2007;11(20):iii-iv, xi-xiii, 1-184.

77. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2009;301(4):415-24.

78. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(5):325-34.

79. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.

80. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. 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(22):2851-906.

81. Goldenberg M, Danovitch I, IsHak WW. Quality of life and smoking. *Am J Addict.* 2014;23(6):540-62.

82. Mazurek JM, England LJ. Cigarette Smoking Among Working Women of Reproductive Age-United States, 2009-2013. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(5):894-9.
83. A népesség megoszlása dohányzási szokások szerint [Internet]. Központi Statisztikai Hivatal 2019 [cited 2020.10.13.]. Available from: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_fek009.html?lang=hu.
84. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Medicine.* 2019;17(1):128.
85. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104(22):2746-53.
86. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)†. *European Heart Journal.* 2012;33(13):1635-701.
87. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol.* 1998;14(9):1129-39.
88. Salin K, Kankaanpää A, Hirvensalo M, Lounassalo I, Yang X, Magnussen CG, et al. Smoking and Physical Activity Trajectories from Childhood to Midlife. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(6).
89. Nusselder WJ, Franco OH, Peeters A, Mackenbach JP. Living healthier for longer: Comparative effects of three heart-healthy behaviors on life expectancy with and without cardiovascular disease. *BMC Public Health.* 2009;9(1):487.
90. Xu X, Zhou F, Hua Y, Liu B, Wang L, Hou W, et al. Current Smoking is a Risk Factor for the Irregular Surface and Calcification of Carotid Plaque in Men. *Int J Gen Med.* 2021;14:3989-97.
91. Högberg D, Kragsterman B, Björck M, Tjärnström J, Wanhainen A. Carotid Artery Atherosclerosis Among 65-year-old Swedish Men – A Population-based Screening Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2014;48(1):5-10.
92. West HW, Juonala M, Gall SL, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to Parental Smoking in Childhood Is Associated With Increased Risk of Carotid Atherosclerotic Plaque in Adulthood. *Circulation.* 2015;131(14):1239-46.

93. Wang D, Juonala M, Viikari JSA, Wu F, Hutri-Kähönen N, Raitakari OT, et al. Exposure to Parental Smoking in Childhood is Associated with High C-Reactive Protein in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(12):1231-41.
94. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, Gamst AC, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):618-23.
95. Tobe SW, Burgess E, Lebel M. Atherosclerotic renovascular disease. *Canadian Journal of Cardiology.* 2006;22(7):623-8.
96. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(18):1862-71.
97. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men. *JAMA.* 2012;308(16):1660-7.
98. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 1999;20(5):344-53.
99. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics.* 1973;28(2):61-8.
100. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1249-55.
101. Farkas Katalin ML, Landi Anna, Palásthy Zsolt. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér megbetegedések ellátásáról. 2017;2017. EüK. 3. szám közlemény 1.
102. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):149-66.
103. Kao KT, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Aust Fam Physician.* 2016;45(6):401-6.
104. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6):1455-61.
105. Hu FB. Diet and lifestyle influences on risk of coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11(4):257-63.
106. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(4):283-90.

107. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk Factors for Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Total Plaque Area. *Stroke*. 2012;43(7):1818-23.
108. Scholtes VPW, Peeters W, van Lammeren GW, den Ruijter HM, de Kleijn DPV, Pasterkamp G, et al. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis*. 2015;235(2):418-23.
109. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26.
110. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. A comparison of severity and outcome. 2001;24(8):1433-7.
111. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7.
112. Simopoulos AP. What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet*. 2005;95:80-92.
113. Herrington DM, Mao C, Parker SJ, Fu Z, Yu G, Chen L, et al. Proteomic Architecture of Human Coronary and Aortic Atherosclerosis. *Circulation*. 2018;137(25):2741-56.
114. 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;2007(4):Cd000123.
115. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(8):911-9.
116. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1491-9.
117. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1601-13.
118. Ramirez JL, Gasper WJ, Khetani SA, Zahner GJ, Hills NK, Mitchell PT, et al. Fish Oil Increases Specialized Pro-resolving Lipid Mediators in PAD (The OMEGA-PAD II Trial). *J Surg Res*. 2019;238:164-74.
119. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bønaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(1):44-51.

120. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.
121. Natarajan S, Glick H, Criqui M, Horowitz D, Lipsitz SR, Kinoshian B. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med*. 2003;25(1):50-7.
122. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2122-35.
123. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(4):402-8.
124. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135(4):331-40.
125. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(3):312-4.
126. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res*. 2019;124(10):1505-18.
127. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. *JAMA*. 2001;285(19):2481-5.
128. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American Heart Journal*. 2002;143(6):961-5.
129. Duran Karaduman B, Ayhan H, Keleş T, Bozkurt E. The triglyceride-glucose index predicts peripheral artery disease complexity. *Turk J Med Sci*. 2020;50(5):1217-22.
130. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The Effect of Novel Cardiovascular Risk Factors on the Ethnic-Specific Odds for Peripheral Arterial Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1190-7.

131. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of Peripheral Arterial Disease in the Elderly: The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(19):2934-8.
132. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
133. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovascular Research*. 2014;103(1):28-36.
134. Weiss N, Julius U. Lipoprotein(a) apheresis in patients with peripheral arterial disease: rationale and clinical results. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019;14(Suppl 1):39-44.
135. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care*. 1998;16(3):177-82.
136. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med*. 1991;14(2):93-100.
137. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005;112(17):2703-7.
138. Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J*. 1994;72(2):128-32.
139. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865.
140. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM, et al. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. *Circulation*. 2015;132(19):1805-15.
141. Bots ML, Breslau PJ, Briët E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 2):717-20.
142. Chrysochou C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(3):184-95.

143. Farkas K, Járαι Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL, Kiss I. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*. 2012;30(8):1526-32.
144. Sulyok E. [New aspects of the pathomechanism of salt-sensitive hypertension]. *Orv Hetil*. 2019;160(2):43-9.
145. Battarbee HD, Meneely GR. The toxicity of salt. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1978;5(4):355-76.
146. Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 2):R825-37.
147. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362(7):590-9.
148. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *Bmj*. 2001;323(7311):497-501.
149. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012;111(2):245-59.
150. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1952-67.
151. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC, Jr., Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(8):967-90.
152. Marcus BH, Williams DM, Dubbert PM, Sallis JF, King AC, Yancey AK, et al. Physical activity intervention studies: what we know and what we need to know: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); Council on Cardiovascular Disease in the Young; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2006;114(24):2739-52.
153. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*. 1987;8:253-87.
154. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7196):1460-7.
155. Elnady BM, Saeed A. Peripheral Vascular Disease: The Beneficial Effect of Exercise in Peripheral Vascular Diseases Based on Clinical Trials. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1000:173-83.

156. Gardner AW, Addison O, Katzel LI, Montgomery PS, Prior SJ, Serra MC, et al. Association between Physical Activity and Mortality in Patients with Claudication. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(4):732-9.
157. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):Cd005263.
158. Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA, Peters RJ. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61(2):512-8.e2.
159. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004;110(18):2952-67.
160. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17.
161. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105-20.
162. Senda K, Miura T, Minamisawa M, Ueki Y, Mochidome T, Nomi H, et al. Predictive Value of Underweight Status for Patients With Peripheral Artery Disease With Claudication. *Angiology.* 2018;69(6):513-22.
163. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):789-95.
164. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):151-6.
165. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, et al. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(6):603-11.
166. Sørensen TI. Weight loss causes increased mortality: pros. *Obes Rev.* 2003;4(1):3-7.
167. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
168. Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Seminars in Vascular Surgery.* 2014;27(3):148-51.

169. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *European Heart Journal*. 2007;28(3):354-62.
170. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2005;112(7):976-83.
171. Kurt T, Temiz A, Gokmen F, Adam G, Ozcan S, Ozbudak E, et al. Can the ankle brachial pressure index (ABPI) and carotis intima media thickness (CIMT) be new early stage markers of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis? *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(13-14):529-34.
172. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):439-45.
173. Katsiki N, Perez-Martinez P, Mikhailidis DP. Homocysteine and Non-Cardiac Vascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(22):3224-32.
174. Valentine RJ, Verstraete R, Clagett GP, Cohen JC. Premature cardiovascular disease is common in relatives of patients with premature peripheral atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1343-8.
175. Merkler A, Sertić J, Bazina Martinović A, Križ T, Miličić I, Šimić M, et al. Haptoglobin genotype 2-2 associated with atherosclerosis in patients with ischemic stroke. *Gene*. 2020;752:144786.
176. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2349-58.
177. Prushik SG, Farber A, Gona P, Shrader P, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., et al. Parental intermittent claudication as risk factor for claudication in adults. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):736-41.
178. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87.
179. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):883-95.

180. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(4):341-7.
181. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1925-32.
182. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 2003;92(1):50-4.
183. Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol.* 2005;161(4):352-8.
184. Lavie CJ, Amodeo C, Ventura HO, Messerli FH. Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity. *Chest.* 1987;92(6):1042-6.
185. Trautwein EA, McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2020;12(9).
186. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(2):79-87.
187. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2864-72.
188. Corrado E, Mignano A, Coppola G. Use of statins in patients with peripheral artery disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(5):257-62.
189. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
190. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001330.
191. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj.* 2002;324(7329):71-86.
192. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:8703627.

193. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55(1):48-53.
194. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
195. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol*. 1998;82(9b):20r-2r.
196. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
197. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization Copyright © 2012, World Health Organization.; 2012.
198. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
199. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
200. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vascular medicine (London, England)*. 2015;20(3):237-44.
201. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*. 1997;95(2):411-4.
202. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):Cd000990.
203. Jakubsevičienė E, Vasiliauskas D, Velička L, Kubilius R, Milinavičienė E, Vencloviėnė J. Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood

flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(8):7961-76.

204. Kruidenier LM, Nicolaï SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Tejjink JA. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(7):961-8.

205. Peri-Okonny PA, Patel S, Spertus JA, Jackson EA, Malik AO, Provance J, et al. Physical Activity After Treatment for Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2021;138:107-13.

206. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):Cd000990.

207. Langbein WE, Collins EG, Orebaugh C, Maloney C, Williams KJ, Littooy FN, et al. Increasing exercise tolerance of persons limited by claudication pain using polestriding. *J Vasc Surg*. 2002;35(5):887-93.

208. Monroe JC, Song Q, Emery MS, Hirai DM, Motaganahalli RL, Roseguini BT. Acute effects of leg heat therapy on walking performance and cardiovascular and inflammatory responses to exercise in patients with peripheral artery disease. *Physiol Rep*. 2021;8(24):e14650.

209. Monroe JC, Lin C, Perkins SM, Han Y, Wong BJ, Motaganahalli RL, et al. Leg heat therapy improves perceived physical function but does not enhance walking capacity or vascular function in patients with peripheral artery disease. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(6):1279-89.

210. Besnier F, Sénard JM, Grémeaux V, Riédel M, Garrigues D, Guiraud T, et al. The efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation on the improvement of walking distance in patients with peripheral arterial disease with intermittent claudication: study protocol for a randomised controlled trial: the TENS-PAD study. *Trials*. 2017;18(1):373.

211. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;107(5):757-61.

212. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):Cd000986.

213. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012;99(12):1630-8.

214. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a

systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):463-74.

215. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg.* 2015;61(3 Suppl):54s-73s.

216. Brown T, Forster RB, Cleanthis M, Mikhailidis DP, Stansby G, Stewart M. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6:Cd003748.

217. DE Donato G, Setacci F, Galzerano G, Mele A, Ruzz U, Setacci C. The use of cilostazol in patients with peripheral arterial disease: results of a national physician survey. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2016.

218. Shiga T, Sahara H, Orito K. Combination of Cilostazol and L-Carnitine Improves Walking Performance in Peripheral Arterial Disease Model Rats. *Pharmacology.* 2015;96(5-6):210-6.

219. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):Cd005262.

220. Juergens JL, Barker NW, Hines EA, Jr. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation.* 1960;21:188-95.

221. Rahman H, Pipinos, II, Johanning JM, Casale G, Williams MA, Thompson JR, et al. Claudicating patients with peripheral artery disease have meaningful improvement in walking speed after supervised exercise therapy. *J Vasc Surg.* 2021.

222. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol--the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1237-43.

223. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):682-90.

224. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension.* 2011;58(2):148-54.

225. Tóth-Vajna G, Tóth-Vajna Z, Balog P, Konkoly Thege B. Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):304.

226. Patel RAG, Sakhuja R, White CJ. The Medical and Endovascular Treatment of PAD: A Review of the Guidelines and Pivotal Clinical Trials. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(7):100402.
227. Baumann F, Diehm N. Restenosis after infrapopliteal angioplasty - clinical importance, study update and further directions. *Vasa.* 2013;42(6):413-20.
228. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(15):1568-76.
229. DeCunha J, Janicki C, Enger SA. A retrospective analysis of catheter-based sources in intravascular brachytherapy. *Brachytherapy.* 2017;16(3):586-96.
230. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Berczeli M, et al. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:355-63.
231. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med.* 1996;13(3):243-6.
232. Tseng CH. Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Angiology.* 2003;54(3):331-8.
233. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1241-5.
234. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(4):391-8.
235. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest.* 2020;157(3):603-11.
236. Mylius CF, Paap D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(12):1335-52.
237. Hageman D, Pesser N, Gommans LNM, Willigendael EM, van Sambeek M, Huijbers E, et al. Limited Adherence to Peripheral Arterial Disease Guidelines and Suboptimal Ankle Brachial Index Reliability in Dutch Primary Care. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(6):867-73.
238. Tóth-Vajna Zsombor T-VG, Vajna Annamária, Járai Zoltán, Sótonyi Péter. One-year follow-up of patients screened for lower extremity arterial disease. *ELECTRON J GEN MED.* 2022;2022;19(6):em399.

239. Bridgwood BM, Nickinson AT, Houghton JS, Pepper CJ, Sayers RD. Knowledge of peripheral artery disease: What do the public, healthcare practitioners, and trainees know? *Vasc Med*. 2020;25(3):263-73.
240. Haigh KJ, Bingley J, Golledge J, Walker PJ. Barriers to screening and diagnosis of peripheral artery disease by general practitioners. *Vasc Med*. 2013;18(6):325-30.
241. Yap Kannan R, Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Survey of ankle-brachial pressure index use and its perceived barriers by general practitioners in the UK. *Postgrad Med J*. 2016;92(1088):322-7.
242. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):637-42.
243. Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, Mahn M, Kunert J, Groh S, et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med*. 2007;12(2):105-12.
244. Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):41-8.
245. Tamási L, Horváth K, Kiss Z, Bogos K, Ostoros G, Müller V, et al. Age and Gender Specific Lung Cancer Incidence and Mortality in Hungary: Trends from 2011 Through 2016. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:598862.
246. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):Cd001292.
247. Zwar NA. Smoking cessation. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(8):474-81.
248. Kumar R, Prasad R. Smoking cessation: an update. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56(3):161-9.
249. Chen D, Wu LT. Smoking cessation interventions for adults aged 50 or older: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:14-24.
250. Takahara M, Iida O, Kohsaka S, Soga Y, Fujihara M, Shinke T, et al. Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: an analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):155.
251. Lilly SM, Qasim AN, Mulvey CK, Churchill TW, Reilly MP, Eraso LH. Non-compressible arterial disease and the risk of coronary calcification in type-2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):17-22.

252. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):44-9.
253. Sanderson KJ, van Rij AM, Wade CR, Sutherland WH. Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking and in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis*. 1995;118(1):45-51.
254. Hørby J, Grande P, Vestergaard A, Grauholt AM. High density lipoprotein cholesterol and arteriography in intermittent claudication. *Eur J Vasc Surg*. 1989;3(4):333-7.
255. Bradby GV, Valente AJ, Walton KW. Serum high-density lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1978;2(8103):1271-4.
256. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation*. 2010;121(11):1304-12.
257. Marigo S. [Hereditary of diabetes mellitus]. *Acta Diabetol Lat*. 1972;9(1):115-35.
258. Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism*. 2019;100s:153952.
259. Ding L, Fan L, Xu X, Fu J, Xue Y. Identification of core genes and pathways in type 2 diabetes mellitus by bioinformatics analysis. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2597-608.
260. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1515-25.
261. Fok PW, Lanzer P. Media sclerosis drives and localizes atherosclerosis in peripheral arteries. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205599.
262. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1599-605.
263. Singh GD, Armstrong EJ, Waldo SW, Alvandi B, Brinza E, Hildebrand J, et al. Non-compressible ABIs are associated with an increased risk of major amputation and major adverse cardiovascular events in patients with critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2017;22(3):210-7.
264. Vural T, Tan MN, Kartal M, Güldal AD. Detecting Peripheral Arterial Disease in Primary Care: A Population Based Study. *Korean J Fam Med*. 2020;41(1):61-7.
265. Chen Q, Li L, Chen Q, Lin X, Li Y, Huang K, et al. Critical appraisal of international guidelines for the screening and treatment of asymptomatic peripheral artery disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):17.

266. Teodorescu VJ, Vavra AK, Kibbe MR. Peripheral arterial disease in women. *J Vasc Surg.* 2013;57(4 Suppl):18s-26s.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. Tóth-Vajna, Zsombor, Tóth-Vajna, Gergely, Gombos, Zsuzsanna Orsolya, Szilágyi, Brigitta, Járai, Zoltán, Berczeli, Márton, Sótonyi, Péter. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:355-63.
2. Tóth-Vajna, Zsombor, Tóth-Vajna, Gergely, Gombos, Zsuzsanna, Szilágyi, Brigitta, Járai, Zoltán, Sótonyi, Péter. Tapasztalataink az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség szűréséről az Észak-Magyarország régióban. *Orvosi Hetilap* 2020;161(33):1382. **IF: 0,540**
3. Dózsa Csaba, Szeberin Zoltán, Sótonyi Péter, Nemes Balázs, Tóth-Vajna Zsombor, Kövi Rita, Fadgyas-Freyler Petra, Korponai Gyula, Herczeg Adrienn. Az amputációk területi gyakorisága társadalmi és ellátórendszeri összefüggésben Magyarországon 2016–2017-ben. *Orvosi Hetilap*. 2020 May 1;161(18):747-755. **IF: 0,564**
4. Tóth-Vajna, Gergely, Tóth-Vajna, Zsombor, Balog, Piroska, Konkoly Thege, Barna. Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):304. **IF: 2,298**
5. Tóth-Vajna, Gergely, Tóth-Vajna, Zsombor, Konkoly Thege, Barna, Balog, Piroska. Depression among predictors of intermittent claudication: a cross-sectional study. *Physiology International*. 2021. 108: 4 pp. 440-449. (2021) **IF: 1,697**
6. Zsombor Tóth-Vajna, Gergely Tóth-Vajna, Annamária Vajna, Zoltán Járai, Péter Sótonyi. One-year follow-up of patients screened for lower extremity arterial disease. *Electronic Journal of General Medicine* Volume 19 Issue 6 Article No: em399 2022.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK

Az országosan több helyszínen végzett szűrés és az eredmények kiértékelése összehangolt csapatmunkát igényelt.

Legelőször szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *Prof. Sótonyi Péternek*, aki kutatómunkám során mindvégig támogatott, lelkesített és végig kísért ezen az úton. A munkám során mindenben számíthattam rá, kiemelkedő szakmai tudására, és sokszor türelmére.

Legnagyobb köszönettel a családomnak tartozom. Édesanyám, *Dr. Vajna Annamária* volt az, akinek köszönhetően látóköroembe került az alsóvégtagi perifériás érbetegség és annak tudományos oldala. Ikertestvéremmel, *Dr. Tóth-Vajna Gergellyel* ők fogalmazták meg először ennek a szűrésnek a fontosságát, ha ők nincsenek, ma még több száz beteg várna arra, hogy segítséget kapjon a LEAD-del kapcsolatos panaszaira. Köszönöm még testvéremnek a kitartást, a sok közös ötletelést, és hogy rá mindig számíthattam, ha azt éreztem elakadtam valamiben. Ugyancsak köszönettel tartozom édesapámnak, *Dr. Tóth Lászlónak*, aki mindig biztatott minket az évek során és jó példával járt előttünk.

Kiemelt hálával tartozom *Prof. Járai Zoltánnak*, aki a kutatás minden nagyobb mozzanatában segítségemre volt, a tervezéstől a megvalósításig, és aki mindig tudta, hogyan lehet még tovább csiszolni a cikkeket, illetve, hogy szakmai tudásával minden beszélgetésünkkel új lendületet és inspirációt adott a folytatáshoz.

Köszönöm *Prof. Szabó Attilának*, aki egyetemi mentoromként kiemelt szerepet játszott abban, hogy el tudtam kezdeni ezt a kutatást.

Köszönettel tartozom unokahúgomnak, *Dr. Gombos Zsuzsannának*, aki nem csak a szűrésből vett ki orozslánrészt, hanem aki TDK hallgatómként először prezentálta eredményeinek szélesebb közönség előtt, és hozott megerősítést elért eredményeivel a kutatás folytatásához.

Külön szeretném megköszönni három kollégámnak, *Dr. Fodor Veronikának*, *Dr. Pohl Balázsnak* és *Dr. Turóczy-Kirizs Róbertnek*, akik jelenlétükkel és szakmai tudásukkal segítették a szűrések gördülékeny elvégzését.

Köszönöm a statisztikában és a cikkek fordításában nyújtott hatalmas segítséget *Becze Barnának*, aki sajnos már nem élhette meg a kutatás lezárását.

A kutatás nem valósulhatott volna meg azon házi orvosok és asszisztenseik nélkül, akik segítettek a szűrések megszervezésében, rendelkezésünkre bocsátották vizsgálóhelyiségeiket és betegeiket értesítették a szűrések időpontjairól. Név szerint is hosszú lenne felsorolni őket. Remélem ez a kutatás az ő és betegeik hosszútávú hasznát is fogja szolgálni.

Köszönöm a *Semmelweis Egyetem* pre-doktori ösztöndíját (EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009).

Ábrák jegyzéke

1. ábra. Az atherosclerosis talaján kialakuló artériás megbetegedések beosztása ⁽⁸⁾	9
2. ábra. Az Edinburgh-kérdőív	51
3. ábra. Az első szűrés módszertana és elemei ⁽²³⁰⁾	53
4. ábra. Az utánkövetés vizsgálat módszertana és elemei ⁽²³⁸⁾	58
5. ábra. A betegszámok alakulása az utánkövetés vizsgálat alkalmával ⁽²³⁸⁾	58
6. ábra. A betegszámok változása az első szűrés és az után követés vizsgálat során ⁽²³⁸⁾	71
7. ábra. A csoportok alakulása az után követés vizsgálat után ⁽²³⁸⁾	72
8. ábra. A szakorvosi kontroll vizsgálat eredményei ⁽²³⁸⁾	74
9. ábra. Szűrési algoritmus a családorvosok számára ⁽²³⁰⁾	94

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. Fontaine- és Rutherford-féle beosztás	11
2. táblázat Laboratóriumi vizsgálatok LEAD-ben ⁽¹⁾	21
3. táblázat A boka – kar index meghatározás indikációi ⁽¹⁾	23
4. táblázat. Az alsóvégtagi fájdalom elkülönítő kórisméje ⁽¹³⁾	27
5. táblázat Az atherosclerosis kockázati tényezői ⁽¹³⁾	28
6. táblázat. Csoportosítás.	56
7. táblázat. Az 1 éves utánkövetésen megjelent betegek az eredeti csoportosítás szerint ⁽²³⁸⁾	59
8. táblázat. Az első szűrés betegeinek alapadatai ⁽²³⁰⁾	62
9. táblázat. A betegek megoszlása a csoportok és zónák között ⁽²³⁰⁾	63
10. táblázat. A rizikófaktorok eloszlása a szűrés betegek között ⁽²³⁰⁾	64
11. táblázat. Rizikófaktor, társbetegség, és gyógyszerelésbeli különbségek a biztosan LEAD-pozitív és a BKI negatív, de tünetes csoport betegei között ⁽²³⁰⁾	66
12. táblázat. Különbségek a járástávolságokban a tünetes betegek csoportjában a biztosan LEAD-pozitív csoporthoz viszonyítva ⁽²³⁰⁾	67
13. táblázat. A biztosan LEAD-pozitív betegek beosztása a Fontaine-klasszifikáció szerint ⁽²³⁰⁾	67

14. táblázat. A családi anamnézisben előforduló fontosabb kórképek.....	70
15. táblázat. Az 1 éves utánkövetésre visszarendelt betegek	71
16. táblázat. Csoportváltozások a saját utánkövetés vizsgálat alapján ⁽²³⁸⁾	73
17. táblázat. A szakorvosi vizsgálat eredménye, illetve a megbízhatósági mutatók ⁽²³⁸⁾ .	75
18. táblázat. Rizikófaktorok és a gyógyszerelés változása az utánkövetés szűrés és a szakorvosi kontroll után megerősített LEAD-pozitív betegek között ⁽²³⁸⁾	76
19. táblázat. Változások a járástesztben, Fontaine-stádiumok, és a LEAD-specifikus gyógyszerek felírásában ⁽²³⁸⁾	79

12. MELLÉKLETEK: A kutatás során felhasznált kérdőívek

Szűrő lap									
Azonosító adatok									
Centrum száma:		Beteg száma:				Kérdőív száma:			
Vizsgálat helyszíne					Vizsgálat napja:				
Beteg monogramja:				Születési dátum:		év	hó	nap	
Neme F/N								éves	
Családi anamnesis szülőkre vonatkozóan:									
Szívbetegség				Dohányzás					
Érelmeszesedés				Alkohol					
Agyvérzés, agyiérbetegség				Cukorbetegség					
Infarktus				Hypertonia					
Perif. érbetegség, érszűkület				Krónikus vesebetegség					
Hypercholesterinaemia				Végtag amputáció					
Elhízás				Daganatos betegség					
Saját betegségek, előzmények									
Szívbetegség (BKH, ISZB Ritmus zavar, Billentyű betegség)									
Elhízás				Dohányzás(I/N)					
Érelmeszesedés				Alkohol (I/N)					
Agyvérzés, agyiérbetegség				Cukorbetegség					
Infarktus				Hypertonia					
Perif. érbetegség, érszűkület				Vesebetegség					
Hypercholesterinaemia				Végtag amputáció					
Dohányzik?				Hány éve dohányzik?					
				Hány szálát szív naponta?					
Korábban dohányzott-e?				Ha igen hány éve hagyta abba?					
				Hány szálát szív naponta akkor?					
Általános adatok									
Testsúly				Kg					
Testmagasság				Cm					
Derékkörfogat				Cm		bal			
Vérnyomás (syst/diast)						Hgmm			
Pulzus									
Vércukor-szint:				Koleszterin-szint:					

HgA1C			
Járás teszt:			
Fájdalom mentes járástávolság			
Maximális járástávolság v 6 perces séta			
Lábszár fekély		Nagysága:	cm
hiányzó pedális pulzus			
Potenciális labor 3 hónapnál nem régebbi:			
Se. Creatinin:		HDL-koleszterin:	
GFR			
Rizikó státusz:			
Vascularis kor:			
BMI:			
Rizikó besorolás:			
Boka-kar Index			
Fontaine-stádium:			
Életkor (ff>55, nő >65)			
Gyógyszeres kezelés			
Vérnyomáscsökkentő:			
Lipid-csökkentő_			
Antidiabetikum:			
Tromb.aggreg.gátló:			
Perifériás érbetegségre:			
Vízhajtó:			
Egyéb:			

Boka-kar index	Jobb	bal		
a. brachialis			Hgmm	
a.dors.ped.			Hgmm	
a.tib.post.			Hgmm	
BKI				

Szűrő lap																	
Azonosító adatok																	
Centrum száma:				Beteg száma:				Kérdőív száma:									
Vizsgálat helyszíne								Vizsgálat napja:									
Beteg monogramja:				Születési dátum:													
Neme F/N								éves									
Anamnézisben bekövetkezett változások:																	
Szívbetegség (BKH, ISZB Ritmus zavar, Billentyű betegség)																	
Elhízás				Dohányzás													
Érelmeszesedés				Alkohol (I/N)													
Agyvérzés, agyiérbetegség				Cukorbetegség													
Infarktus				Hypertonia													
Perif. érbetegség, érszűkület				Vesebetegség													
Hypercholesterinaemia				Végtag amputáció													
Napi járás-gyakorlat:																	
Dohányzás abbahagyása:																	
Egyéb:																	
Általános adatok																	
				jobb				bal									
Vérnyomás (syst/diast)				Hgmm				Hgmm									
Pulzus																	
Labor Dátum:																	
Vércukor				Koleszterin				GFR				Creatinin					
HDL																	
Testsúly				Derékkörfogat													
Járásteszt:																	
Fájdalom mentes járástávolság																	
Maximális járástávolság																	
Lábszár fekély								Nagysága:				cm					
Hiányzó pedális pulzus																	
Angiológia																	
Járt								Dátum									
Státusz																	
Státusz																	

Gyógyszeres kezelésben változás:				
Vérnyomáscsökkentő:				
Lipid-csökkentő:				
Antidiabetikum:				
Tromb.aggreg.gátló:				
Perifériás érbetegségre:				
Vízajtó:				
Egyéb:				
Boka /kar index	jobb	bal		
a. brachialis			Hgmm	
a.dors.ped.			Hgmm	
a.tib.post.			Hgmm	
BKI				