

Peripheral artery disease and its endovascular treatment: literature review

Ramona Matusevičiūtė¹, Dominykas Kaupas¹, Rytis Stasys Kaupas²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

² Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Radiology Clinic, Department of Interventional Radiology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Introduction. Atherosclerotic disease often involves arteries that supply blood to the lower extremities and is called peripheral arterial disease (PAD). Despite its severe consequences PAD is still receiving little public attention, although it is the third leading manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease after coronary heart disease and stroke.

Aim: to review the epidemiology, risk factors, clinical symptoms, diagnostic methods and endovascular treatment options for PAD.

Materials and methods. A literature review was performed using PubMed database and UpToDate clinical sources. Keywords used in the article search were: "peripheral artery disease", "atherosclerotic disease", "lower extremity ischemia", "endovascular treatment", "percutaneous transluminal angioplasty".

Results. The most common risk factors for PAD are older age, male gender, smoking, arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), hyperlipidaemia, African American race and family history of atherosclerosis. The main clinical symptoms of this disease are intermittent claudication, atypical limb pain, non-healing wounds, ulcers or gangrene in the lower extremities. Symptomatic patients are diagnosed with PAD using peripheral pulse palpation and calculation of ankle-brachial index (ABI), while complex visual vascular imaging is used in cases of uncertainty. Endovascular therapy may be indicated for patients who are unable to control PAD with conservative treatment.

Conclusions. The most common PAD risk factors are smoking, AH, DM, hyperlipidaemia and most frequent symptoms are intermittent claudication, atypical limb pain and non-healing wounds. Palpation of peripheral pulses and measurement of ABI are required in the diagnosis of PAD. In case of failure of conservative treatment of PAD, endovascular treatment could be indicated.

Keywords: peripheral artery disease, endovascular treatment, atherosclerotic disease, lower extremity ischemia, intermittent claudication, percutaneous transluminal angioplasty, stenting

Periferinių arterijų liga ir endovaskulinis jos gydymas: literatūros apžvalga

Ramona Matusevičiūtė¹, Dominykas Kaupas¹, Rytis Stasys Kaupas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Radiologijos klinika, Intervencinės radiologijos skyrius, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Aterosklerozinė liga dažnai apima arterijas, tiekiančias kraują apatinėms galūnėms ir yra vadinama apatinių galūnių periferinių arterijų liga (PAL). XXI amžiuje PAL tapo problema - 2010 m. visame pasaulyje ja sirgo 202 milijonai žmonių. Nepaisant sunkių pasekmių, ši patologija vis dar sulaukia mažiau visuomenės dėmesio, nors yra trečia pagrindinė aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų išraiška po išeminės širdies ligos ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimo.

Tikslas. Šio tyrimo tikslas yra apžvelgti PAL epidemiologiją, rizikos veiksnius, klinikinius simptomus, diagnostiką bei endovaskulinio gydymo (EVG) galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed duomenų bazę bei UpToDate klinikinius šaltinius. Raktiniai žodžiai, naudoti straipsnių paieškai, buvo: „peripheral artery disease“, „atherosclerotic disease“, „lower extremity ischemia“, „endovascular treatment“, „percutaneous transluminal angioplasty“.

Rezultatai. Dažniausi PAL rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, vyriška lytis, rūkymas, arterinė hipertenzija (AH), cukrinis diabetas (CD), hiperlipidemija, afroamerikiečių rasė, šeiminė aterosklerozės anamnezė. Pagrindiniai šios ligos klinikiniai simptomai yra protarpinis šlubavimas, netipinis galūnių skausmas, negyjančios žaizdos, išopėjimai ar gangrena apatinėse galūnėse. PAL simptominiams pacientams yra diagnozuojama atliekant periferinių pulsų palpaciją bei kulkšnies-žasto indekso (KŽI) skaičiavimą, o esant neaiškumų, atliekami sudėtingesni vaizdiniai kraujagyslių tyrimai. EVG gali būti indikuotinas pacientams, kuriems konservatyviomis priemonėmis nepavyksta suvaldyti PAL simptomų.

Išvados. Siekiant išvengti PAL išsivystymo svarbu koreguoti tokius rizikos veiksnius kaip rūkymas, AH, CD, hiperlipidemija. Dažniausi šios ligos simptomai yra protarpinis šlubavimas, netipinis galūnių skausmas ir negyjančios žaizdos, o diagnozuojant PAL būtina atlikti periferinių pulsų palpaciją bei KŽI matavimą. Konservatyviomis priemonėmis nepavykus gydyti PAL, galėtų būti indikuotinas EVG.

Raktažodžiai: periferinių arterijų liga, endovaskulinis gydymas, aterosklerozinė liga, apatinių galūnių išemija, protarpinis šlubavimas, perkutaninė transluminalinė angioplastika, stentavimas.

1. Įvadas

Aterosklerozė - tai lėtinė uždegiminė didelių ir vidutinio dydžio arterijų liga, sukelianti išeminę širdies ligą (IŠL), galvos smegenų kraujotakos sutrikimus bei periferinių arterijų ligą (PAL) ir bendrai yra vadinama širdies ir kraujagyslių liga (ŠKL) [1]. Aterosklerozė dažnai apima arterijas, tiekiančias kraują apatinėms galūnėms, todėl yra vadinama apatinių galūnių PAL. Aterosklerozė gali manifestuoti tiek ūminiais, tiek lėtiniais simptomais. Šiuos simptomus sukelia laipsniškai siaurėjančios arterijos sukelta trombozė arba embolija iš proksimaliau esančio šaltinio [2]. XXI amžiuje PAL tapo pasauline problema. 2010 m. visame pasaulyje PAL sirgo 202 milijonai žmonių [3]. Ši liga gali būti besimptomė arba pasireikšti tokiais simptomais kaip protarpinis šlubavimas, netipinis kojų skausmas, kritinė galūnių išemija ir kartais ūminė galūnių išemija. Nepaisant sunkių pasekmių, PAL vis dar sulaukia mažiau tyrimų ir visuomenės dėmesio, lyginant su IŠL ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimais. Pacientams, kuriems pasireiškia reikšmingų ar negalių sukeliančių šlubavimo simptomų ir nesant pokyčių keičiant gyvenimo būdą bei taikant medikamentinį gydymą, gali būti indikuotina perkutaninė ar chirurginė revaskuliarizacija [4]. Taigi, šio tyrimo tikslas yra apžvelgti PAL epidemiologiją, rizikos veiksnius, klinikinius simptomus, diagnostiką bei endovaskulinio gydymo (EVG) galimybes.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed duomenų bazę bei UpToDate klinikinius šaltinius. Raktiniai žodžiai, naudoti straipsnių paieškai, buvo: „peripheral artery disease“, „atherosclerotic disease“, „lower

extremity ischemia“, „endovascular treatment“, „percutaneous transluminal angioplasty“. Į literatūros apžvalgą buvo įtraukti straipsniai anglų kalba, kurie buvo prieinami PubMed bei UpToDate duomenų bazėse, tai buvo metaanalizės, analitiniai tyrimai, gairės. Neįtraukėme straipsnių, kurie buvo parašyti ne anglų kalba, apžvalginių straipsnių, klinikinių atvejų. Į literatūros apžvalgą viso buvo įtraukti 23 straipsniai, kuriuose nagrinėjama periferinių arterijų liga bei jos EVG metodai.

3. Tyrimo rezultatai

3.1. Epidemiologija ir rizikos veiksniai

Priklausomai nuo tirtos populiacijos PAL paplitimas skiriasi, tačiau manoma, kad maždaug 10% vyresnių nei 55 metų suaugusiųjų serga šia liga [5]. Asmenų, sergančių PAL, skaičius mažas ir vidutinės pajamas gaunančiose pasaulio šalyse padidėjo 29%, o didelės pajamas gaunančiose šalyse 13%, palyginti su praėjusiu dešimtmečiu. NHANES tyrimo duomenimis daugiau nei 95% sergančiųjų PAL turėjo vieną ar daugiau ŠKL rizikos veiksnių [5]. Amžius yra vienas iš rizikos veiksnių, nes PAL paplitimas laipsniškai didėja senstant, pradedant nuo 40 metų, kai paplitimas yra 0,9%, o 80 metų PAL pasireiškia 23,2% asmenų [5]. Istoriskai vyrai PAL serga dažniau nei moterys, tačiau kai kurių studijų duomenimis, moterys PAL serga ne rečiau nei vyrai visose amžiaus grupėse, o perkopus 70 metų amžių, sergančių moterų dažnis dar labiau padidėja [6,7]. Afroamerikiečiai yra linkę sirgti PAL dažniau nei baltųjų rasės atstovai pagrinde dėl didesnės aterosklerozės rizikos [8]. Šeiminė ligos istorija, panašu, kad didina riziką sirgti PAL, nors konkretus genetinių veiksnių indėlis į ligos vystymąsi nėra aiškus ir ši sritis išlieka aktuali

tolesnių tyrimų objektu [9]. Pagrindinis modifikuojamas rizikos veiksnys išsivystyti PAL yra rūkymas. Meta-analizės duomenimis, dabartinių rūkalių šansai susirgti PAL, lyginant su niekada nerūkijusiais, yra 2,71 karto didesni, o lyginant buvusių rūkalių su niekada nerūkijusiais - 1,67 karto didesni [10]. PAL yra glaudžiai siejama su arterinė hipertenzija: didelės apimties studijos JK duomenimis, 20 mmHg kraujospūdžio padidėjimas virš normos ribos lėmė 63% padidėjusią PAL išsivystymo riziką [11]. Dar vienas esminis rizikos veiksnys - cukrinis diabetas. HbA1c padidėjimas 1% didina kardiovaskulinę riziką 26%, o cukrinio diabeto sukelta mikrovaskulinė patologija ženkliai didina galūnės amputacijos riziką [12,13]. Be to, sergantieji PAL dažniau turi padidėjusią trigliceridų, cholesterolio bei mažo tankio lipoproteinų ir sumažėjusią didelio tankio lipoproteinų koncentraciją serume [9].

3.2. Klinikiniai simptomai

Pacientai, sergantys PAL, dažnai neturi jokių nusiskundimų. Yra apskaičiuota, jog apytikriai tris kartus daugiau yra pacientų, kuriems klinikiniai požymiai nepasireiškia, negu tų, kurie turi nusiskundimų, susijusių su apatinių galūnių PAL [14]. Visgi, kai arterijų spindis susiaurėja tiek, kad kraujas nebegali patenkinti nuolatinių medžiagų apykaitos poreikių, atsiranda simptomai. Simptomų sunkumas priklauso nuo arterijų susiaurėjimo laipsnio, paveiktų arterijų skaičiaus ir pacientų aktyvumo lygio - tada pasireiškia vienos ar abiejų apatinių galūnių raumenų skausmas, dažnai susijęs su vaikščiojimu (protarpinis šlubavimas). Taip pat gali pasireikšti netipinis galūnių skausmas, skausmas ramybėje ar atsirasti negyjančios žaizdos, išopėjimai, gangrena [15]. Pasak

Amerikos Širdies Asociacijos gairių, pacientams, vyresniems nei 50 metų, asimptominė PAL pasireiškia 20-50%, netipinis galūnių skausmas 40-50%, o šlubavimas 10-35% atvejų [16]. Protarpinis šlubavimas – tai tam tikros raumenų grupės diskomfortas, kurį sukelia fizinis aktyvumas, o palengvina poilsis. Dažniausiai jis apima blauzdų raumenis, o rečiau – šlaunų ar sėdmenų. Diskomfortas pasireiškia, atsiradus neatitikimui tarp kraujo tiekimo medžiagų kiekio ir fizinio aktyvumo sąlygoto padidėjusio jų poreikio. Šis neatitikimas taip pat gali sukelti ir netipinį apatinių galūnių skausmą [15]. Dar viena PAL išraiška, yra kritinė galūnės išemija, kuri pasireiškia galūnės skausmu ramybėje, gangrena ar opomis galūnėje, atsiradusiomis daugiau nei prieš 2 savaites [17]. Skausmas ramybėje paprastai būna juntamas pėdose, kojų pirštuose, jį kontroliuoti analgetikais paprastai yra sudėtinga, skausmą sustiprina galūnės pakėlimas, jis sumažėja galūnę nuleidus [18]. Lėtinio galūnių perfuzijos sumažėjimo fone atsiradusi ūminė galūnių išemija dažniausiai pasireiškia dėl ateroembolijos, cholesterolio embolijos arba trombotinės stenožuojančios kraujagyslės okliuzijos ir gali sukelti difuzinį galūnės skausmą [19]. Šis skausmas yra charakterizuojamas kaip staigiai prasidėjęs galūnės skausmas, progresuojantis iki tirpimo, galūnės blyškumo, parestezijų, vėsumo, negalėjimo palpuoti galūnės pulso ir paralyžiaus. Galūnių išemija taip pat pasireiškia ir odos spalvos pokyčiais: pakėlus galūnę aukščiau gali būti stebimi blyškios ar baltos odos plotai, tuo tarpu galūnę nuleidus žemiau oda parausta. Jei kritiškai sumažėja kraujo perfuzija, gali atsirasti nekrozės plotai, kurie gali plisti ir į gilesnius audinius [20].

3.3. Diagnostika

Visų pirma, pacientui, kuriam įtariama PAL, reikėtų įvertinti, ar pavyksta išpalpuoti arba ultragarsinio tyrimo su doplerio režimu pagalba įvertinti žasto, stipininės, šlaunies, pakinklio, nugarinės pėdos bei užpakalinės blauzdos arterijos pulsus [15]. Taip pat, kulkšnies-žasto indekso (KŽI) matavimas yra nesudėtingas neinvazinis tyrimas, kurio metu ultragarsinio tyrimo su doplerio režimu pagalba yra nustatomas kulkšnies sistolinis kraujo spaudimas bei žasto sistolinis kraujo spaudimas. KŽI vertė yra apskaičiuojama kulkšnies sistolinio spaudimo vertę padalijant iš žaste užfiksuotos vertės. Kai pacientui pasireiškia būdingi PAL simptomai bei klinikiniai požymiai, diagnozei patvirtinti tinka nustatyta KŽI vertė $\leq 0,9$. Pacientams, kuriems pasireiškia PAL simptomai, tačiau KŽI yra normalus, atliekamas KŽI matavimas naudojant fizinį krūvį [2]. Ultragarsinis tyrimas su doplerio režimu taip pat dažnai naudojamas kartu su KŽI matavimu, siekiant nustatyti PAL pažeistos arterijos vietą bei obstrukcijos sunkumą [21]. Jei atlikus neinvazinius tyrimus lieka neaiškumų arba pacientui numatomas intervencinis gydymas, atliekami sudėtingesni vaizdiniai kraujagyslių tyrimai, tokie kaip kompiuterinės tomografijos angiografija (KTA), magnetinio rezonanso angiografija (MRA) ar digitalinė subtrakcinė angiografija (DSA) [22,23]. Vaizdinių tyrimų tikslas yra įvertinti PAL mastą, parinkti tinkamą intervencijos būdą bei techninį intervencijos atlikimą. KTA leidžia pilnai įvertinti arterijas nuo aortos iki pėdų, leidžia įvertinti aterosklerozės sąlygotą kalcifikaciją bei jos mastą. MRA pranašumas

yra tas, jog pacientas negauna jonizuojančios spinduliuotės, nereikalinga kontrastinė medžiaga, taip pat galima įvertinti žemiau pakinklio arterijos esančius PAL sukeltus pakenkimus, visgi MRA yra brangesnis tyrimo būdas, neleidžiantis pamatyti kraujagyslės sienelės kalcifikacijų. Auksiniu standartu vertinant arterijų anatomiją išlieka DSA tyrimas, o vienas pagrindinių šio tyrimo privalumų yra tai, jog tuo pat metu galima atlikti ir EVG procedūrą [24].

3.4. Endovaskulinio gydymo galimybės

Pacientams, kuriems atsiranda reikšmingų ar negalią sukeliančių šlubavimo simptomų, kurių nepavyksta koreguoti keičiant gyvenimo būdą bei taikant medikamentinį gydymą, EVG gali būti viena iš gydymo taktikų. Profilaktinė intervencija pacientams su minimaliais šlubavimo simptomais nėra indikuotina, nes duoda mažai naudos ir atvirkščiai – gali pakenkti [2]. Pacientams, kuriems pasireiškia skausmas ramybėje, atsiranda opos dėl lėtinės galūnės išemijos, revaskuliarizacija yra pasirinkimo gydymo metodas, siekiant pagerinti arterinę kraujotaką pažeistoje galūnėje [25]. EVG, lyginant su chirurgija, turi mažesnę periprocedūrinių komplikacijų riziką, tačiau nusileidžia ilgaamžiškumu. Pasirinkimas tarp perkutaninės ir chirurginės intervencijos priklauso nuo daugybės veiksnių, įskaitant simptomatiką, WIfI (angl. *Wound, Ischemia, foot Infection*) stadiją, paciento rizikos laipsnį, anatomicinę lokalizaciją, ligos sunkumą, gretutines ligas, funkcinę būklę, medicinos centro patirtį ir paciento pageidavimą [2]. Remiantis gairėmis, pirminė perkutaninė revaskuliarizacija yra optimalus pasirinkimas daugumai lokalių (trumpų) pažeidimų.

Operacinis gydymas atliekamas tada, kai yra ilgas okliuduotas segmentas, daugiažidininė, kalcifikuota, ekscentrinė ilgo segmento stenozė ir yra mažai tikėtina, kad perkutaninis gydymas padės pasiekti ilgalaikį rezultatą [13].

Dažniausiai perkutaninė endovaskulinė intervencija yra atliekama be sedacijos, vis dėlto, 10-20% visų atvejų, numatant ilgus trukmės ar hibridinę procedūrą, gili sedacija ar net bendrinė anestezija gali būti naudojamos. Atliekant apatinių galūnių angiografiją, perkutaninė prieiga per bendrąją šlaunies arteriją yra dažniausia, nors, esant proksimalinei magistralinių arterijų pažeidai (aortai ir/ar klubinėms arterijoms), gali būti pasirenkama ir kita prieiga - per žasto ar stipininę arteriją [24]. Pagal planuojamą procedūrą parenkamas atitinkamas introduseris ir atliekama arteriografija, o gautas vaizdas yra vertinamas pagal TASC (angl. *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus*) klasifikaciją. Atnaujinta TASC II klasifikacija padeda pagal angiografiškai matomus šlaunies-pakinklio arterijų pažeidimus parinkti tinkamiausią gydymo metodą: A tipo pažeidimo pasirinkimo gydymo metodas – endovaskulinis; D tipo pažeidimo – chirurgija; B tipo pažeidimą pageidautina gydyti endovaskuliariai; C tipo pažeidimą - chirurgiškai [25]. Vis dėlto, Europos gairės 2018 m. patvirtino EVG taikymą ir pažeidimams iki 25 cm ilgio, esantiems šlaunies ir pakinklio arterijose (TASC II D) [26]. Pažeidimams žemiau pakinklio arterijos vieningos ir plačiai taikomos klasifikacijos, padedančios parinkti gydymo metodą, šiuo metu nėra [24].

Balioninė angioplastika dažniausiai yra pirmo pasirinkimo EVG metodas, kai arterijoje lokaliai išpučiamas specialus balionas, kuris

laikomas 1 – 3 min. esant stenozėi arba iki 5 min. esant okliuzijai [24]. Tokiu būdu *tunica media* įtrūksta, atsiskiria nuo *tunica intima* ir išsitempia kartu su adventicija, taip atsistatant arterijos spindžiui. Šiam metodui gali būti naudojami ne tik standartiniai įvairių dydžių ir formų, bet ir inovatyvūs specialūs balionai: pjaunantys (su mikroašmenimis, kurie įpjauna intimą ir po procedūros sumažina stento naudojimo dažnį), vaistais dengti (mažina intimos hiperplaziją ir restenozę dažnį) ir kiti, kurie dar neturi klinikinio pripažinimo. Jeigu po angioplastikos pažeidimas vis dar trikdo tėkmę, išlieka > 30% susiaurėjimas ar intimos disekacija, yra indikuotinas stentavimas. Balionu išplečiami stentai yra dažniausiai naudojami aortos-klubinių arterijų srityje. Jie yra tikslūs ir tvirti, o audiniu padengti stent-graftai gali būti naudingi esant didelei arterijos sienelės plyšimo ar embolizacijos rizikai. Savaiame išsiplečiantys stentai yra lankstesni ir geriau prisitaikantys vingiuotose šlaunies bei pakinklio arterijose. Pastarosioms bei blauzdos srities arterijoms taip pat gali būti efektyviai naudojami vaistais dengti savaiame išsiplečiantys stentai, kurie gerina kraujagyslių praeinamumą ilgalaikiškumą. Siekiant sumažinti vėlyvų stentų komplikacijų dažnį, ypač esant bendrosios šlaunies, pakinklio arterijų, žiočių ar stipriai kalcifikuotiems pažeidimams, gali būti naudojami kryptiniai, rotaciniai ar lazeriniai aterektomijos prietaisai [24]. Visų apatinės galūnės EVG procedūrų techninė ir klinikinė sėkmė varijuoja nuo 70 iki 100% [25]. Po atliktos procedūros punkcijos vieta gali būti uždaroma specialiu arterijos uždarikliu, kuris leidžia greičiau pasiekti hemostazę, suteikti pacientui laisvą režimą bei išrašyti iš ligoninės į namus, tačiau lyginant su užspaudimu rankomis

nesumažina punkcijos vietos komplikacijų skaičiaus ir didina gydymo išlaidas. Po procedūros pacientams turėtų būti skiriama aspirinas (≤ 325 mg/d.) ir klopidoogrelis (75 mg/d.) tęsiant 1-3 mėn., bei aspirinas visą likusį gyvenimą [24].

4. Išvados

Dauguma pacientų, sergančių PAL turi bent vieną rizikos veiksnių, tarp kurių dažniausi yra vyresnis amžius, vyriška lytis, rūkymas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, hiperlipidemija, afroamerikiečių rasė bei šeiminė aterosklerozės anamnezė. Maždaug tris kartus daugiau yra pacientų, sergančių PAL, kurie nusiskundimų neturi, o dažniausi šios ligos klinikiniai simptomai yra protarpinis šlubavimas, netipinis galūnių skausmas, negyjančios žaizdos, išopėjimai ar gangrena apatinėse galūnėse. Pagrindinis tyrimo metodas, diagnozuojant PAL simptominiams pacientams, yra periferinių pulsų palpacija bei KŽI skaičiavimas pasitelkiant ultragarsinį tyrimą su doplerio režimu, o esant neaiškumų atliekami sudėtingesni vaizdiniai kraujagyslių tyrimai, tokie kaip KTA, MRA ar DSA. EVG gali būti indikuotinas pacientams, kuriems konservatyviomis priemonėmis nepavyksta suvaldyti PAL simptomų. Šis gydymo metodas dažniausiai taikomas esant įprastinį gyvenimo būdą trikdančiam protarpiniam šlubavimui arba pasireiškus kritinei galūnių išemijai. Efektyviausi ir dažniausiai taikomi būdai PAL gydyti yra balioninė angioplastika bei stentavimas. Visų apatinės galūnės EVG procedūrų techninė ir klinikinė sėkmė įvairių autorių duomenimis siekia 70-100%.

Literatūros sąrašas

1. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease with an Autoimmune Component. *Circ Res* [Internet]. 2018 ;123(10):1118.
2. Overview of lower extremity peripheral artery disease - UpToDate [Internet].
3. 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 Heal* [Internet]. 2019 Aug 1;7(8):e1020–30.
4. Fowkes FGR, 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* [Internet]. 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
5. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* [Internet]. 2011 Jul 5 ;124(1):17–23.
6. Brevetti G, Bucur R, Balbarini A, Melillo E, Novo S, Muratori I, et al. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* [Internet]. 2008 Apr;9(4):382–8.
7. 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* [Internet]. 2012 Mar 20;125(11):1449–72.

8. 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* [Internet]. 2004 Aug 10;110(6):738–43.

9. Epidemiology, risk factors, and natural history of lower extremity peripheral artery disease - UpToDate [Internet].

10. Lu L, F Mackay D, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart* [Internet]. 2014 Mar;100(5):414–23.

11. 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* [Internet]. 2015 Sep 29;351.

12. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett J V., Wasserman DH, et al. Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation. *Circulation* [Internet]. 2019 Aug 6;140(6):449–58.

13. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Sep 21;141(6).

14. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* [Internet]. 2015 Mar 1;61(3 Suppl):2S-41S.e1.

15. Clinical features and diagnosis of lower extremity peripheral artery disease - UpToDate [Internet].

16. Anderson JL, Halperin JL, Albert N, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Apr 9 ;61(14):1555–70.

17. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* [Internet]. 2019 Jun 1 ;69(6S):3S-125S.e40.

18. Cranley JJ. Ischemic rest pain. *Arch Surg* [Internet]. 1969;98(2):187–8.

19. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* [Internet]. 2011 Jul 5;124(1):17–23.

20. DeWeese JA, Leather R, Porter J. Practice guidelines: Lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 1993 Aug 1;18(2):280–94.

21. Koelemay MJW, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJHM. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* [Internet]. 1996;83(3):404–9.

22. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Sep 7;153(5):325–34.

23. Romano M, Mainenti PP, Imbriaco M,

Amato B, Markabaoui K, Tamburrini O, et al. Multidetector row CT angiography of the abdominal aorta and lower extremities in patients with peripheral arterial occlusive disease: diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Eur J Radiol* [Internet]. 2004 Jun;50(3):303–8.

24. Endovascular techniques for lower extremity revascularization - UpToDate [Internet].

25. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society

Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* [Internet]. 2007 Jan ;45 Suppl S(1 SUPPL.).

26. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2018 Mar 1;55(3):305–68.