

Riku-Petteri Väre

Nilkka-olkavarsipainesuhteen mittaus perifeerisen valtimotaudin seulonnassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2022

Riku-Petteri Väre

Nilkka-olkavarsipainesuhteen mittaus perifeerisen valtimotaudin seulonnassa

Klininen laitos

Kevätlukukausi 2022

Ohjaaja: Päivi Korhonen

Sisällys

1 JOHDANTO	4
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	6
2.1 Perifeerinen valtimotauti, PAD.....	6
2.1.1 Ateroskleroosin patogeneesi.....	6
2.1.2 Riskitekijät	7
2.1.3 Prevalenssi	9
2.1.4 Oireet.....	10
2.1.5 Ennuste.....	11
2.1.6 Diagnoosi	11
2.2 Nilkka-olkavarsipainesuhde (ABI, Ankle-brachial index)...	12
2.2.1 Standardimittaus.....	12
2.2.2 Spesifisyys ja sensitiivisyys	13
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	14
3.1 Potilasaineiston kuvaus.....	14
3.2 Menetelmät	14
3.3 Tilastollinen analyysi.....	17
4 TULOKSET	18
4.1 Prevalenssi.....	18
4.2 Riskitekijäanalyysi	19
5 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA	20
Lähteet	22

1 JOHDANTO

Perifeerinen valtimotauti, eng. peripheral arterial disease, PAD, lat. arteriosclerosis obliterans, ASO, on ääreisvaltimoja kovettava ja kaventava sairaus, joka on samaa ateroskleroottista syntyperää aivovaltimotaudin, sepelvaltimotaudin ja aortan valtimokovettumataudin kanssa. Ääreisvaltimon tunica intimaan muodostuu tulehduksellinen ateroskleroottinen plakki, joka kaventaa luumenia aiheuttaen perfuusion heikkenemän distaalisissa kudoksissa. Tyyppioireena on klaudikaatio, i. katkokävely, mutta tauti on usein oireeton. (Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus 2021).

Suomalaisilla ja muilla länsimaalaisilla on runsaasti valtimotautien riskitekijöitä (Roth ym. 2020). PAD on yleinen Suomen vanhenevassa väestössä. (Oksala ym. 2010). PAD on alidiagnosoitu ja vähemmällä huomiolla kuin ateroskleroosin toiset ilmentymät mm. aivoissa ja sydämessä, mikä on kansanterveydelle haitallista, sillä PAD:n kehittyminen altistaa aivo- ja sydäninfarktille (Diehm ym. 2004). Stenoosin seurauksena alaraajaiskemia voi kulminoitua lopulta nekroosiin ja raajan tai sen osan amputaatioon. (Mätzke ym. 1997, Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus 2021.)

Verenkierron heikentymää kuvaa jalkojen alentunut verenpaine. Ateroskleroosin aiheuttama verenpaineen alenema voidaan mitata perusterveydenhuollossa ABI-mittauksella. ABI, i. ankle-brachial index, on olkavarren ja nilkan systolisten verenpaineiden suhde. ABI on olennainen osa PAD:n diagnostiikkaa, sillä oireettomuus on PAD:n lievälle ja keskivaikealle ilmentymälle ominaista. (Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus, 2021.)

Opinnäytetyön tarkoitus on tutkia PAD:n prevalenssia perusterveydenhuollon väestössä sekä selvittää onko riskitekijätasoin eroa PAD:ta sairastavien ja muiden riskihenkilöiden välillä. Suomalaisia tutkimuksia aiheesta on vähän. Tässä työssä käsitellään erityisesti alaraajojen perifeeristä valtimotautia.

Tutkielmassa tilastollisesti tulkittu data on peräisin Kokemäenjokilaakson valtimotautien ehkäisyprojektista. Tutkittavilta (n=972), joilla on korkea riski sydän- ja verisuonisairauksiin, tutkittiin yleistä terveydentilaa ja mitattiin valtimotautien keskeiset riskitekijät ja ABI-arvot.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Perifeerinen valtimotauti, PAD

2.1.1 Ateroskleroosin patogeneesi

Riskitekijöihin ja niiden luonteeseen paneudutaan alaluvussa 2.1.2, joten on sopivaa kerrata ateroskleroosin olennainen patofysiologia yksinkertaistetusti ja olennaisilta osin.

Maksasta lähtevät LDL-hiukkaset, i. low density lipoprotein, kulkevat valtimon endoteelin läpi subendoteelitalaan aiheuttaen tulehdusreaktion. Monosyytit tunkeutuvat paikalle sytokiinien, kemokiinien ym. inflammatoristen välittäjäaineiden houkuttelemina ja fagosytoivat LDL-hiukkasista vapautuneet kolesterolit ja kolesteroliesterit, ja muodostavat sitten ateroomalle tyypilliset makrofagivahtosolut. Kolesterolin liikkeen tasapaino häiriintyy, sillä HDL-hiukkasten, i. high density lipoprotein, kolesterolin poissiirto on joko riittämätöntä tai estynyttä. Tunica median sileälihassolut siirtyvät intimaan ja proliferoituvat, sillä myös niillä on kyky endosytoida kertynyttä kolesterolia ja muita lipidejä kuten triglyseridejä. Näin syntyy aterooman alku, rasvajuoste. Lipiditäytteiset makrofagit alkavat erittää inflammatorisia sytokiineja lisäten tulehdusta, sillä ne eivät kykene poistamaan kaikkea kertynyttä ainesta. Endoteelivaurio esim. hypertension aiheuttamana edistää lipidikertymän ja hyytymän kehittymistä. (Falk 2006, Dickhout ym. 2008, Wu ym. 2017, Jalkanen 2017).

Lipideillä kyllästetyt sileälihassolut ja makrofagit muodostavat hajotessaan nekroottisen debriksen, joka on edenneen aterooman tunnusmerkki. Kollageeni muodostaa plakin fibroottisen pääliosian sekä osan ydintä. Plakin kasvaessa yhä suuremmaksi syntyy stenoosi, jonka seurauksena virtaus valtimossa heikkenee. Alentunut distaalinen verenpaine ja alentunut perfuusio aiheuttavat distaalsiin kudoksiin hypoksian ja PAD:n tyypilliset oireet. (Falk 2006, Dickhout ym. 2008)

Endoteelivaurio ja -dysfunktio lisäävät LDL:n kertymistä, hyytymiskaskadin aktivoitumista ja leukosyyttien pääsyä endoteelin läpi. Turbulenttinen virtaus edistää endoteelivauriota ja plakin muodostusta. Muodostuva plakki taas edistää turbulenttisuutta erityisesti valtimon haaraumakohdissa. (Falk 2006)

Aterooma voi revetä ja muodostaa trombin, joka irrotessaan aiheuttaa tromboemolian ja infarktin. Samoin voi kuolleiden solujen ja lipidikertymän muodostama irtoaines irrota revenneestä ateroomasta ja aiheuttaa embolian. Aterooman kehittyessä on myös riski aneurysmaan, sillä paineen aiheuttama tunica median iskemia on tälle altistava tekijä. (Falk 2006)

2.1.2 Riskitekijät

Riskitekijät jaetaan ympäristöllisiin elämäntapatekijöihin ja synnynnäisiin. Synnynnäisiä riskitekijöitä ovat ikä, sukurasite ja perinnölliset sairaudet. Elämäntapariskitekijöistä merkittävimpiä ovat tupakointi, verenpainetauti, dyslipidemiat ja diabetes. (Prushik ym. 2011, Song ym. 2019.)

Ikä on merkittävä kumuloituva riskitekijä. Kymmenen vuoden ikääntyminen lisää sairastumisriskiä 1,7–2,6-kertaiseksi (Murabito ym. 2006). Miessukupuolta on pidetty altistavana tekijänä, mutta tutkimustulokset vaihtelevat riippuen tutkittavien iästä ja maan tulotasosta. Lähisukulaisen sairastama ateroskleroottinen sairaus altistaa potilaan sairastumaan PADiin. (Conte ym. 2019, Song ym. 2019.)

Korkeat plasman kokonaiskolesteroli- (OR, 1. odds ratio, todennäköisyyskerroin sairastumiselle: 1,43), LDL- (OR 1,56) ja triglyseridiarvot (OR 1,48) ja matalat HDL-arvot (OR 1,67) ovat merkittäviä riskitekijöitä. Riskiä nostavat lipidiarvot voivat olla elämäntapariippuvaisia tai perinnöllisiä dyslipidemioita kuten familiaalinen hyperkolesterolemia. (Peng ym. 2017, Martinez-Aguilar 2017, Song ym. 2019).

Korkea lipoproteiini A -taso on riskitekijä aterooman kehittymiselle ja sydäntapahtumille. Lipoproteinemia on myös todettu PAD:n riskitekijä, kuten yhteisestä ateroskleroottisesta synnystä johtuen on aiheellista olettaa. (Weiss ym. 2019, Rehberger ym. 2020).

Huonossa hoitotasapainossa oleva tyyppi 1 tai 2 diabetes mellitus altistaa diabeettiselle neuropatialle ja nefropatialle ja nostaa kolesterolin ja glukoosiarvoja. Neuropatia voi heikentää tuntoa jaloissa, mikä hidastaa hoitoon hakeutumista, sillä oireita ei välttämättä tunnista yhtä helposti. Nefropatia taas vaikuttaa mm. verenpaineen säätelyyn. Nämä tekijät altistavat PAD:iin sairastumiselle ja sen etenemiselle (OR 1,98). (Song ym. 2019, Poznyak ym. 2020.)

Korkea verenpaine on tärkeä valtimotautien riskitekijä (OR 1,59) ja hyvin yleinen maailmanlaajuisesti. Hieman yli puolella 30-vuotiaista suomalaisista voidaan todeta kohonnut verenpaine. Korkea verenpaine aiheuttaa veren virtauksen turbulentsuutta, joka edistää ateroskleroottisen plakin kehittymistä ja munuaisvaurioita, jotka altistavat PAD:lle. (Song ym. 2019, Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. 2021).

Krooninen munuaissairaus ja siitä seuraava munuaisten vajaatoiminta on PAD:lle altistava tekijä. Matsushita ym. totesivat meta-analyysissään PAD:n insidenssin lisääntyvän sitä enemmän, mitä heikompi oli munuaisten suodatusnopeus GFR. (Matsushita ym. 2017)

Merkittävä riskitekijä tupakointi (OR 3,43) on vähenemässä Suomessa (THL Tupakkatilasto 2020), mutta se on silti prominentti terveysongelma nykypäivänäkin. Muiden haittojensa lisäksi tupakka on erityisen ongelmallinen ateroskleroosin riskitekijä myös passiivisellekin tupakoitsijalle (Lu ym. 2013). Tupakoinnin aiheuttamat suorituskyvyn heikentymät vaikeuttavat edelleen valtimojen seinämän tilannetta, sillä liikkuminen vähenee. (Song ym. 2019).

Epäsuoria riskitekijöitä PAD:lle ovat erityisesti diabetekselle ja korkealle verenpaineelle altistavat liikunnan vähäisyys ja keskivartalolihavuus (Lindström ja Tuomilehto 2003).

Aterooman muodostuminen on krooninen tulehduksellinen prosessi. Ensivaiheen tulehdusmerkkiaine CRP, i. C-reaktiivinen proteiini, on odotetusti PAD:n itsenäinen riskitekijä. Potilailla, joilla on kohonnut CRP, havaittiin 5550 ihmisen tutkimuksessa 1,55-kertainen riski PAD:iin sairastumiselle (95 % LV 1,36–1,76) verrattuna matalan CRP-arvon ryhmään. (Fatemi ym. 2019).

Khandanpour ym. selvittivät 33 tutkimuksen meta-analyysissään plasman homokysteiinipitoisuuden merkitystä PAD:n insidenssiin. Homokysteiiniarvot olivat tilastollisesti merkitsevästi korkeampia PAD-potilailla kuin terveillä verrokeilla. Folaattiterapiaa, joka alentaa homokysteiiniarvoja, tukevia todisteita PAD:n hoidossa ei kuitenkaan löydetty (Khandanpour ym. 2009).

2.1.3 Prevalenssi

Taulukko 1 Perifeerisen valtimotaudin prevalenssia selvittäneet tutkimukset eri maissa.

Tutkimus	Maa	n	Ikäryhmä	Prevalenssi	Sukupuoli
Diehm ym. 2004	Saksa	6 880	>65	19,8 %	
Song ym. 2019	Korkean elintason maat	132 368	60-99		
				3,3–22,0 %	miehet
				4,5–28,0 %	naiset
Si ym. 2019	Australia	2 489	keskiarvo 73	29,3 %	
Wassel ym. 2011	USA	2 404	ka 59	3,6 %	
Eraso ym. 2014	USA	7058	≥40	4,6 %	
				9,6 % diabeetikoilla	
Oksala ym. 2010	Suomi	817	>50	47,7 %	

Tällä hetkellä Song ym. antavat parhaan kuvan PAD:n maailmanlaajuisesta tautitilanteesta 118 artikkelia, joista 61 korkean elintason maista, käsittelevällä meta-analyysillä. Prevalenssi kuvataan ikäryhmittäin ja se nousee merkittävästi iän kasvaessa. Tutkittavia oli 132 368. Taulukkoon valittiin korkean elintason maiden prevalenssi.

Si ym. tutkimuksessa tutkittavat olivat potilaita, joilla on korkea aterotromboosin riski, tästä johtuen prevalenssi on huomattavan korkea.

Oksala ym. tutkivat yli 50-vuotiaita riskitekijöitä omaavia ja yli 70-vuotiaita rasisuspohjekipuisia potilaita, mikä selittää PAD:n prevalenssin suuruuden.

2.1.4 Oireet

PAD:n aste riippuu oireista ja oireet verenkierron heikkenemän vaikeudesta.

Vaikeusasteet luokitellaan oireiltaan luokkiin I-IV, jossa I-aste on oireeton.

Oireettomuutta ilmenee jokaisessa vaikeusasteessa. (Fontaine ym. 1954)

Taulukko 2. Perifeerisen valtimotaudin oireiden vaikeusasteen Fontaine-luokittelu.

I	Oireeton
Iia	Lievä katkokävely
Iib	Keskivaikea tai vaikea katkokävely
III	Lepokivut
IV	Iskeemiset kudosaauriot

(Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus)

Katkokävely 1. klaudikaatio on PAD:n klassinen tunnusmerkki ja lievän vaiheen oire, joka ilmenee ajoittaisena kivun aiheuttamana pysähtymistarpeena kävellessä. Iskeeminen kipu paikantuu usein tyypillisiin lihasryhmiin riippuen aterooman sijainnista. Vaikka klaudikaatio on tyyppioire, sitä esiintyy vain osalla PAD:ta sairastavista. Muita oireita ovat jalkojen tunnottomuus, poltteleva kipu ja lepokivut. (Diehm ym. 2004, Norgren ym. 2006)

Viimeisenä ja vaarallisimpana vaikeusasteena on kriittinen iskemia ja sen aiheuttama kuhostuho. Kroonisessa muodossa tauti on edennyt hitaasti, jolloin kollateraalisuonia on ehtinyt kehittyä verenkierron toistaiseksi riittäväksi takaamiseksi. Akuutti alaraajaiskemia on nimensä mukaisesti

lyhyen aikavälin hengenvaarallinen tila, jossa embolia on estänyt verenkierron kokonaan ja iskemia on äkillinen. (Firnhaber ja Powell 2019, Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus, 2021)

PAD on yhdistetty erektiohäiriöihin ja niitä ilmenee myös plakin tukkeuttaessa distaalisen aortan, jolloin aa. iliacaе extarnae -suonien virtauksen heikentymän seuraksena perineumin alueen verenkierto vaarantuu. (Saarinen ja Albäck 2013, Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus, 2021)

2.1.5 Ennuste

Sepelvaltimo- ja aivovaltimotaudeilla on yhteinen ateroskleroottinen patogeenesi ja jopa noin puolella PAD:ta sairastavasta esiintyy toinen näistä (Norgren ym. 2007.) Yksi PAD:n haitallisista ominaisuuksista onkin sen yhteys kasvaneeseen riskiin kuolla sydän- tai verisuonisairauteen 10 vuoden sisällä. (Fowkes ym. 2008)

Fowkes ym. selvittivät, että miesten, joilla ABI oli 0,90 tai alle, 10 vuoden kuolemanriski oli 4,2-kertainen ja naisten 3,5-kertainen verrattuna korkeamman ABI:n (1,11–1,40) omaaviin. Korkean (> 1,40) ABI:n ryhmässä HR (hazard ratio, vaarasuhde) oli tutkittavissa 1,38-kertainen miehille ja 1,23-kertainen naisille, kun heitä verrattiin normaalitason (ABI 1,11–1,20) tutkimusjoukkoon. (Fowkes ym. 2008).

Suomisen ym. tutkimuksen otannasta ilmeni huomattava yhteys PAD:n ja sepelvaltimotautia sairastavien välillä. Sepelvaltimotautipotilailla oli yli kolminkertainen riski sairastua PAD:iin verrattuna sepelvaltimotautia sairastamattomiin. (OR 3,44, 95 % LV 1,46–8,12). (Suominen ym. 2008.)

2.1.6 Diagnoosi

Diagnosointi kuvataan lyhyesti olennaisilta osin.

Suomessa perifeerisen valtimotaudin epäily lähtee anamneesissa kerätyistä tiedoista. Edellä kuvattujen riskitekijöiden kertyessä on hyvä ottaa huomioon ateroseneesin mahdollisuus. Katkokävely oireena ohjaa työdiagnoosia huomiota herättävästi kohti PAD:ia. Kävelyä haittaava kipu helpottaa pysähtyessä, eikä ala levossa. Lepokivut liittyvät vakavampaan valtimoahtautumaan. (Diehm ym. 2004, Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus 2021)

Statusta tehdessä alaraajojen pulssit palpoidaan. Erityisesti puuttuvat a. tibialis posterior (ATP)- tai a. dorsalis pedis (ADP) -sykkeet ovat tyypillinen löydös. Jatkotutkimuksessa mitataan ABI ja mikäli se on $\leq 0,90$, on kyseessä todennäköisin syin epäiltynä valtimoja ahtauttava tauti. Mikäli ABI on välillä 0,91 ja 1,00, on kyseessä esivaiheen PAD, joka altistaa PADiin sairastumiselle. (Korhonen ja Aarnio 2008, Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus 2021)

2.2 Nilkka-olkavarsipainesuhde (Ankle-brachial index, ABI)

2.2.1 Standardimittaus

ABI-mittauksessa, potilaan ollessa maaten, mitataan kummankin olkavarren päävaltimon, ja nilkan kahden päävaltimon systolinen verenpaine kummastakin jalasta ja näistä käytetään laskuissa ylempää arvoa. ABI-arvo lasketaan jakamalla nilkan ADP- tai ATP-verenpaine olkavarren a. brachialiksen verenpaineella. Mittaus suoritetaan dopplerlaitteella ja painemansetilla ja varmistetaan toistamalla. (Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus 2021)

Normaali ABI on välillä 1,01 ja 1,40. Alentunut nilkan paine, eli ABI on välillä 0,91 ja 1,00, kertoo mahdollisesta valtimotaudin esiasteesta (Korhonen ja Aarnio 2008). Selkeästi alentunut painesuhde, eli ABI $\leq 0,90$, on PAD:n diagnostinen kriteeri. Yli 1,40 ABI-arvo johtuu usein valtimon tunica mediaan kertyneen kalkin aiheuttamasta jäykistymisestä. Ilmiötä kutsutaan Mönckebergin mediaskleroosiksi. Jäykistyminen voi valheellisesti nostaa

ABI-arvoja valtimotautia sairastavilla vaikeuttaen diagnoosia. (Suominen ym. 2008).

ABI-mittauksessa voidaan käyttää ylempää tai alemmaa nilkkapaineen arvoa ja näillä on eri indikaatiot. Ylempi arvo kuvastaa paremmin jalan perfuusiota, mutta jättää riskitekijäpotilaita katveeseen normaaliviitearvojen väliin. Matalamman arvon käyttö kuvastaa paremmin valtimotautiriskiä. Tässä tutkielmassa käytettiin matalamman nilkkapaineen ABI-arvoja. (Espinola-Klein ym. 2008).

2.2.2 Spesifisyys ja sensitiivisyys

Xu ym. löysivät neljän tutkimuksen meta-analyysissään ABI:n olevan hyvin tarkka ja herkkä, kun seulottiin > 50 % valtimonkaventumaa. Valtimonkaventuma todettiin angiografiassa. ABIn tutkittu raja-arvo oli $< 0,90$. Analyysin tuloksena ABIn spesifisyydeksi PAD:n diagnoosissa saatiin 75 % ja sensitiivisyydeksi 86 %. (Xu ym. 2012)

PAD:n diagnoosia ja hoitoa käsittelevässä katsauksessa Norgren ym. toteavat ABI-arvon $< 0,90$ olevan 95 % sensitiivinen valtimonkaventuman tunnistamisessa. Valtimonkaventumat oli todettu angiografiassa. Terveiden yksilöiden tunnistamisessa ABIn todettiin olevan melkein 100 % spesifinen. (Norgren ym. 2007).

Guo ym. käyttivät PAD-määritelmänä yli 50 % valtimokaventumaa. ABI-arvon ollessa alle 0,90, oli ABI-mittauksen sensitiivisyys 76 % ja spesifisyys 90 % PAD:n diagnoosissa. (Guo ym. 2008).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Potilasaineiston kuvaus

Tässä tutkielmassa tilastollisesti käsitelty data on kerätty vuosina 2005–2007 suoritetusta Kokemäenjokilaakson valtimotautien ehkäisyprojektista.

Kaksivaiheiseen seulontatutkimukseen kutsuttiin Harjavallan ja Kokemäen 45-70-vuotiaat kotonaan asuvat kuntalaiset (n=6013). Heille postitse lähetetyssä lomakkeessa kartoitettiin elämäntapoja ja valtimotautien riskitekijöitä. Lomakkeen palauttaneista 45–70-vuotiaista (n=4470) valikoitiin vähintään yhden kardiovaskulaarisairauden riskitekijän omaavat henkilöt (n=2752) tutkimukseen.

Terveydenhoitajan vastaanotolla tarkastettiin sairaskertomusjärjestelmästä todetut sairaudet ja lääkitykset, tehtiin terveystarkastus ja tehtiin EKG-tutkimus ja kahden tunnin sokerirasituskoet ja mitattiin lipidiarvot plasmasta. Poissulkukriteereinä olivat diagnosoitu sydän- tai verisuonisairaus, munuaistauti sekä diabetes mellitus. Korkean riskin henkilöksi luokiteltiin, mikäli potilaalla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: korkea verenpaine, metabolinen oireyhtymä, uusi valikointitutkimuksen yhteydessä todettu glukoosimetabolian häiriö, painoindeksi, BMI, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ tai 10 vuoden sydän- tai verisuoniperäinen kuolemanriski $\geq 5 \%$ (SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation). Korkean riskin potilaille varattiin lääkärin vastaanottoaika ABI-mittausta varten. ABI mitattiin 972:lta tutkittavalta.

3.2 Menetelmät

Terveydenhoitaja mittasi tutkittavan verenpaineen vastaanotollaan potilaan istuttua viiden minuutin ajan. Mittauksessa käytettiin elohopeamittaria. Systolinen ja diastolinen verenpaine määritettiin Korotkoffin äänten I ja IV mukaan. Mittauksia otettiin jokaista kaksi ja näiden keskiarvo laskettiin.

Mittausväli oli kaksi minuuttia. Kohonneen verenpaineen määritelmänä käytettiin määrättyä verenpainelääkitystä tai kotona mitattua ≥ 135 mmHg systolista tai ≥ 85 mmHg diastolista verenpainetta. Pulssipaine laskettiin systolisen ja diastolisen verenpaineen erotuksena.

Sairaanhoitaja mittasi potilaiden pituuden ja painon pyöristettynä lähimpään 0,5 cm:iin ja 0,1 kg:aan. BMI, laskettiin jakamalla paino pituuden neliöllä.

Veren glukoosiarvot mitattiin kapillaarikokoverestä vieritestillä ensin 12:n tunnin paaston jälkeen ja uudestaan kaksi tuntia glukoosirasituksen jälkeen. Glukoosirasituskokeessa potilas otti 75 grammaa glukoosia. Glukoosimittausten perusteella potilaat jaettiin neljään metaboliaryhmään: normaali glukoosinsieto, heikentynyt glukoosinsieto, kohonnut paastoverensokeri ja diabetes. Diabetesrajoina käytettiin yli 6,9 mmol/l:n paastoglukoosia ja/tai yli 12,1 mmol/l:n rasitusglukoosiarvoa. Heikentynyt glukoosinsieto määriteltiin glukoosirasitusarvona välillä 8,9 ja 12,2 mmol/l. Kohonnut paastoglukoosi määriteltiin välille 6,1 ja 6,9 mmol/l. Normaali glukoosinsieto määriteltiin paastoglukoosin suhteen välille 4,0 ja 6,1 mmol/l ja rasitusglukoosin suhteen välille 4,0 ja 8,8 mmol/l. Kriteerit ovat WHO:n vuoden 1999 diabetesmääritelmät (WHO 2006).

Kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli ja triglyseridiarvot mitattiin seeruminäytteistä laboratoriossa. LDL laskettiin Friedewaldin kaavalla.

Metabolinen oireyhtymä, MBO, määriteltiin kansainvälisen diabetesliiton (IDF, International Diabetes Federation) kriteerien mukaisesti. Potilaalla tuli olla keskivartalolihavuuden lisäksi kaksi löydöstä seuraavista: korkeat triglyseridiarvot, matala HDL-kolesteroli tai dyslipidemiaalääkitys, kohonnut verenpaine, verenpainetauti tai verenpainelääkitys tai kohonnut paastoverensokeri tai diagnosoitu tyypin 2 diabetes. (Alberti ym. 2005).

Taulukko 3 Metabolisen oireyhtymän diagnoosin kriteerit 2005

<p>Keskivartalolihavuus (miehet: ≥ 94 cm, naiset: ≥ 80 cm)</p>
<p>Lisäksi kaksi seuraavista tekijöistä:</p>
<p>Koholla olevat triglyseridiarvot tai lääkitys ($\geq 1,7$ mmol/l)</p>
<p>Alentunut HDL-kolesteroli tai lääkitys (miehet: $< 1,0$ mmol/l; naiset: $< 1,3$ mmol/l)</p>
<p>Kohonnut systolinen tai diastolinen verenpaine tai lääkitys (systolinen ≥ 130 tai diastolinen ≥ 85)</p>
<p>Kohonnut paastoverensokeri tai tyyppin 2 diabetes ($\geq 5,6$ mmol/l)</p>

(Alberti ym. 2005)

ABI-arvo mitattiin olkavarresta ja nilkasta potilaan ollessa makuulla. Kummankin käden a. brachialiksen ja kummankin nilkan ADP:n, tai jos em. ei ollut löydettävissä, ATP:n, systoliset verenpaineet mitattiin. Alempi nilkkojen systolisista verenpaineista jaettiin korkeammalla olkavarsien systolisella verenpaineella, jolloin saatiin tulokseksi ABI. PAD todettiin, mikäli potilaalla oli kummassakaan jalassa $ABI \leq 0,90$, raja-arvoinen PAD todettiin ABI:n ollessa välillä 0,91 ja 1,00 ja terveillä ABI on välillä 1,01 ja 1,40. ABI laskettiin muokatusti, mikä on kuvattu alaluvussa 2.2.1.

Kyselylomakkeella selvitettiin potilaiden ikä, sukupuoli, liikuntatottumukset, tupakointi ja lääkitykset, joista tutkimukseen otettiin vasodilatoivat lääkkeet, beetasalpaajat, diureetit ja statiinit. Tupakoinnin mukaan potilaat määriteltiin nykyiseen tai entiseen tupakoitsijaan tai tupakoimattomaan. Liikuntatottumukset kartoitettiin kysymällä, kuinka useasti tutkittava harrastaa vähintään 30 minuutin ajan vapaa-ajallaan liikuntaa viikossa.

3.3 Tilastollinen analyysi

Tutkielmassa tarkastellaan eroja riskitekijöissä PADia sairastavien ja sairastamattomien välillä. Ryhmät ovat toisistaan riippumattomia. Kategoriset muuttujat ilmoitetaan lukumäärinä ja prosenttiosuutena omasta ABI-ryhmästään. Jatkuvat muuttujat ilmoitetaan jakaumansa perusteella. Normaalijakautuneet kuvataan keskiarvona ja keskihajontana. Normaalijakautumattomat taas tilastoidaan mediaanina ja interkvartaaliväleinä Q1 ja Q3.

Kategoristen muuttujien erot ryhmien välillä on analysoitu ristiintaulukoimalla ja sitten khiin neliö -testillä. Analyyseissa käytettiin nykyisten tupakoitsijoiden määrää. Glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt ilmoitettiin diabeteksen, heikentyneen glukoosinsiedon tai kohonneen paastosokerin omaavina. Lääkitykset ilmoitettiin vasodilatoivia lääkkeitä, beetasalpaajia, diureetteja ja statiineja käyttävinä. Vapaa-ajan liikunta ilmoitettiin vähän liikkuvien osuutena: alle 30 minuutin kestävää liikuntaa harvemmin kuin kolmesti viikossa. Metabolinen oireyhtymä -potilaat määritettiin IDF-kriteerein, kuvattu taulukossa 3, syndrooman omaaviin ja terveihin.

Numeeriset muuttujat analysoitiin ensin arvoimalla normaalijakaumaoletus skewness-arvolla ja silmämääräisesti. Mikäli normaalijakaumaoletus ei täytynyt, käytettiin epäparametrisia testejä riippumattomiin otoksiin.

Normaalisti jakautuivat ikä, ABI, systolinen ja diastolinen verenpaine, pulssipaine, kokonaiskolesteroli ja HDL- ja LDL-kolesterolit. Painoindeksi, paasto- ja rasisusglukoosi ja triglyseridiarvot eivät jakautuneet normaalisti. Ikä oli ainut muuttuja, joka oli variansseiltaan yhtenevä.

Analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics -ohjelmistolla, versiolla 25. Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvona käytettiin $p < 0,05$.

4 TULOKSET

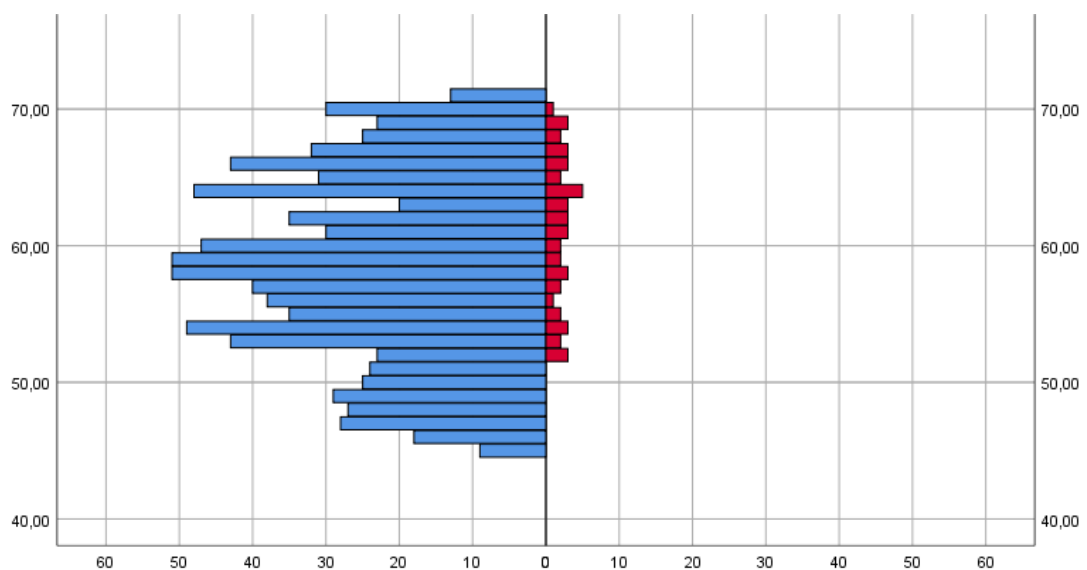
4.1 Prevalenssi

Tutkituista 915 valtimotautien riskihenkilöstä 48:lla mitattiin $ABI \leq 0,90$ ja tehtiin PAD-diagnosi. Tässä aineistossa havaittu prevalenssi on siten 5,2 %.

Naisista (n=494) 26:lla todettiin perifeerinen valtimotauti, prevalenssi naisille on siis 5,3 %. Miehistä (n=421) 22:lla todettiin PAD, prevalenssi 5,2 %.

Prevalenssikuvaajassa vaaka-akselilla on tutkittavien lukumäärät ja pystyakselilla tutkittavan ikä vuosina. Punaisella on merkitty PAD-potilaat.

Kuvaaja 1 Tutkittavien ikäjakauma ja perifeerisen valtimotaudin esiintyvyys



Sairastuneet olivat keskimäärin iäkkäämpiä (Taulukko 2), heillä oli keskimäärin korkeampi sokerirasitusarvo, korkeampi systolinen verenpaine ja pulssipaine. Sairastuneiden ryhmässä tupakoitiin enemmän.

Lääkkeiden käytössä erot ryhmien välillä havaittiin beetasalpaajien ja diureettien käytössä. ABI-potilaat käyttivät em. lääkkeitä enemmän kuin terveet.

4.2 Riskitekijäanalyysi

Taulukko 4 Tutkittavien ominaisuudet perifeerisen valtimotaudin (PAD) esiintyvyyden mukaan jaoteltuina

	PAD ABI ≤ 0,90, n=48	ei-PAD ABI > 0,90, n=867	p-arvo
Ikä, vuosina, ka (SD)	61,2 (5,3)	58,4 (6,8)	0,006
Naisia, n (%)	26 (54%)	468 (54 %)	0,98
ABI-arvo, ka (SD)	0,81 (0,08)	1,10 (0,10)	<0,0001
BMI, kg/m ² , mediaani (Q1, Q3)	28,7 (25,4, 31,2)	28,6 (25,8, 32,0)	0,63
Kokonaiskolesteroli, mmol/l, ka (SD)	5,36 (0,98)	5,31 (0,94)	0,69
LDL, mmol/l, ka (SD)	3,13 (0,92)	3,19 (0,84)	0,63
HDL, mmol/l, ka (SD)	1,55 (0,47)	1,49 (0,40)	0,38
Triglyseridit, mmol/, mediaani (Q1, Q3)	1,35 (1,00, 2,00)	1,20 (0,90, 1,70)	0,16
Paastoverensokeri mmol/l, mediaani (Q1, Q3)	5,50 (5,1, 6,1)	5,60 (5,1, 6,1)	0,97
Rasituskokeen 2h sokeri mmol/l, mediaani (Q1, Q3)	7,7 (6,4, 9,4)	7,1 (6,1, 8,7)	0,045
Glukoosimetaboliahäiriö, n (%)	25 (52,1 %)	436 (50,3 %)	0,24
Systolinen verenpaine, mmHg, ka (SD)	160,0 (17,7)	148,3 (17,5)	<0,0001
Diastolinen verenpaine, mmHg, ka (SD)	90,4 (9,6)	88,7 (8,3)	0,25
Pulssipaine, mmHg, ka (SD)	69,6 (12,8)	59,5 (13,8)	<0,0001
MBO, n (%)	29 (60,4 %)	489 (56,4 %)	0,59
LTPA, n (%)	12 (29,3 %)	146 (18,1 %)	0,15
Tupakointi, n (%)	14 (29,2 %)	141 (16,3 %)	0,020
Vasodilatoiva lääkitys, n (%)	18 (37,2 %)	252 (29,1 %)	0,21
Beetasalpaajat, n (%)	17 (35,4 %)	175 (20,2 %)	0,012
Diureetit, n (%)	9 (18,8 %)	84 (9,7 %)	0,043
Statiinit, n (%)	10 (20,8 %)	127 (14,6 %)	0,24

Tilastollisesti merkitsevästi eroavat muuttujat on merkitty värein.

ABI= ankle-brachial index, nilkka-olkavarsipaineindeksi

BMI= body mass index, painoindeksi

MBO= metabolinen oireyhtymä

LTPA= vapaa-ajan liikunnan määrä

5 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA

Tämän tutkielman tarkoitus oli selvittää PAD:n esiintyvyyttä perusterveydenhuollon väestössä ja tutkia valtimotaudin riskitekijöiden eroja PAD:ta sairastavien ja sairastamattomien välillä. Tutkielmassa havaittu 5,2 %:n prevalenssi väestössä on samaa suuruusluokkaa kuin aiheen kirjallisuus keskimäärin kuvaa (Song ym. 2019). 5,2 %:n prevalenssi on itsessään merkittävä lukema, sillä esimerkiksi Suomessa on noin 1,7 miljoonaa 45–70-vuotiasta, mikä tarkoittaa pelkästään tässä ikäryhmässä 91 000:tta perifeeristä valtimotautia sairastavaa (Tilastokeskus 2020).

ABI-laskutoimituksessa käytettiin modifioitua laskutapaa: nilkan verenpaineista käytettiin laskuissa alemmaa. Alempi verenpaine arvo laskee ABIa verrattuna korkeamman verenpaine arvon käyttöön. Näin voidaan pienellä muutoksella laskuissa ottaa paremmin huomioon riskitekijäiset tutkittavat. (Espinola-Klein ym 2008).

Tutkielman vahvuutena on suuri otoskoko, josta valikoitui edelleen riittävän suuri edustava otos tyypillisestä valtimotautien riskitekijöitä omaavasta primaariprevention piiriin kuuluvasta väestönosasta. Laaja ja monipuolinen muuttujavalinta mahdollisti moniperspektiivisen näkökannan tutkittaviin.

Otoksen potilaiden ikähaarukka on 45–70 vuotta, eikä tuloksia voi yleistää muita ikäluokkia koskevaksi. Johtopäätöksiä vedettäessä tulee myös ottaa huomioon tutkittavan otoksen tarkoituksellinen rajoitus: diagnosoidut diabeetikot ja munuaisten vajaatoimintaa tai valtimotautia sairastavat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle.

Kirjallisuuskatsauksessa kuvatuista riskitekijöistä todettiin iän, glukoosirasituksen jälkeisen verengluukoosin, systolisen verenpaineen, pulssipaineen ja tupakoinnin olevan tilastollisesti merkitseviä riskitekijöitä. Nämä löydökset ovat yhteneviä muiden PADia koskevien tutkimusten kanssa. Systoliset verenpaineet olivat koholla molemmissa tutkittavassa ryhmässä.

PAD-diagnosoidut tutkittavat käyttivät enemmän beetasalpaajia ja diureetteja verrattuna ei-PAD-ryhmään. Molempia lääkeaineryhmää käytetään korkean

verenpaineen hoidossa. Beetasalpaajien haittavaikutuksiin kuuluvat mm. insuliinin vapautumisen esto (Mills ja Horn 1985) ja diabetogeenisyys (Li ym. 2017). Lisäksi tiettyjen diureettien ja beetasalpaajien yhteiskäytössä diabeteksen puhkeamisen riski nousee (Kostis ym. 2005). Tiatsididiureetit voivat korkeina annoksina aiheuttaa dyslipidemiaa (Law ym. 2003). Näitä lääkkeitä sisältäviä lääkkeitä määrätessä on oleellista ottaa huomioon niiden valtimotaudin riskiä kohottavat ominaisuudet ja yhteisvaikutukset.

Klassiset kirjallisuudessa kuvatut ateroskleroosin riskitekijät, kuten kohonneet kolesterolit ja triglyseridit, sukupuoli, korkea BMI, kohonnut paastoverensokeri, todettu glukoosimetabolian häiriö, diastolinen verenpaine, MBO ja liikuntatottumukset, eivät tässä tutkielmassa eronneet ABI-ryhmien välillä. Syynä tähän lienee sattuman lisäksi tutkittavien korkea verenpaine- ja lipidihäiriölääkityksien käyttö ja tutkimusjoukko, joka muodostettiin runsaasti riskitekijöitä omaavista.

Kirjallisuuteen perustuen ja tässä tutkielmassa havaitun prevalenssin perusteella voi todeta olevan hyödyllistä seuloa PADia ABI-mittauksin perusterveydenhuollossa yli 45-vuotiailta valtimotautien riskitekijöitä omaavilta henkilöiltä. ABI-mittaus on tehokas ja perusterveydenhuoltoon soveltuva valtimoterveystutkimus. (Aboyans ym. 2012, Xu ym. 2013)

Suomalaista ja pohjoismaista tutkimusta ja potilasaineistoja aiheesta on rajatusti (Suominen ym. 2008, Oksala ym. 2010 lisäksi Kokemäenjokilaakson valtimotautien ehkäisyprojekti). Lisätutkimusta tarvitaan kartoittamaan prevalenssia Suomessa, sillä PAD on hyvin salakavala yleiskunnan rappeuttaja ja merkittävä terveydenhuoltokustannusten aiheuttaja yhdessä samaa syntyperää olevien ateroskleroottisten sepelvaltimo- ja aivovaltimotaudin kanssa. PAD:n pitkän aikavälin kehityskulkuun on elintärkeää puuttua ajoissa ennaltaehkäisevästi, jotta vakavilta valtimotukoksilta ja niiden lieveilmiöiltä säästyttäisiin. Sairastuvuuden vähentämisen avuksi toimoisivat mm. valistuksen tuoma tieto ja mm. elämäntapainterventiot jo nuorena.

Lähteet

1. Alaraajojen tukkiva valtimotauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verisuonikirurgisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 18.06.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. PMID: 33309175; PMCID: PMC7755038.
3. Oksala NK, Viljamaa J, Saimanen E, Venermo M; ATTAC study group. Modified ankle-brachial index detects more patients at risk in a Finnish primary health care. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Feb;39(2):227-33. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.11.007. Epub 2009 Dec 6. PMID: 19969474.
4. Mätzke S, Peräkylä T, Lepäntalo M. Katkokävely vai kriittinen iskemia? [Claudication or critical ischemia?]. *Duodecim.* 1997;113(20):1997-2001. Finnish. PMID: 10892094.
5. Päivi E. Korhonen ym. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population, *Journal of Hypertension* 2009, 27:2036–2043,
6. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C7-12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068. PMID: 16631513.

7. Dickhout JG, Basseri S, Austin RC. Macrophage function and its impact on atherosclerotic lesion composition, progression, and stability: the good, the bad, and the ugly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Aug;28(8):1413-5. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.169144. PMID: 18650503.
8. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 22;18(10):2034. doi: 10.3390/ijms18102034. PMID: 28937652; PMCID: PMC5666716.
9. Jalkanen, Juho. *Clinical and Molecular Manifestations of Lower Limb Peripheral Artery Disease.* Turku :: Turun yliopisto, 2017
10. Prushik SG, Farber A, Gona P, Shrader P, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Murabito JM. Parental intermittent claudication as risk factor for claudication in adults. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 1;109(5):736-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.10.032. Epub 2011 Dec 10. PMID: 22154319; PMCID: PMC3288128.
11. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002 Jun;143(6):961-5. doi: 10.1067/mhj.2002.122871. PMID: 12075249.
12. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Aug;7(8):e1020-e1030. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30255-4. PMID: 31303293.
13. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016. Epub 2019 May 28. Erratum in: *J Vasc Surg.* 2019 Aug;70(2):662. PMID: 31159978.
14. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2017 Dec 6;16(1):233. doi: 10.1186/s12944-017-0625-0. PMID: 29212549; PMCID: PMC5719571.

15. Martinez-Aguilar E, Orbe J, Fernández-Montero A, Fernández-Alonso S, Rodríguez JA, Fernández-Alonso L, Páramo JA, Roncal C. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017 Nov;66(5):1527-1533.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.056. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666822

16. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 6;21(5):1835. doi: 10.3390/ijms21051835. PMID: 32155866; PMCID: PMC7084712.

17. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 26.06.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

18. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Association between level of exposure to secondhand smoke and peripheral arterial disease: cross-sectional study of 5,686 never smokers. *Atherosclerosis.* 2013 Aug;229(2):273-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.015. Epub 2013 May 24. PMID: 23880175.

19. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. TILASTORAPORTTI 38/2021, Tupakkatilasto 2020, 28.10.2021. <https://thl.fi/>

20. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Arima H, Ärnlöv J, Cirillo M, Ebert N, Hiramoto JS, Kimm H, Shlipak MG, Visseren FLJ, Gansevoort RT, Kovesdy CP, Shalev V, Woodward M, Kronenberg F; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):718-728. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30183-3. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716631; PMCID: PMC5649254.

21. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):725-31. doi: 10.2337/diacare.26.3.725. PMID: 12610029.

22. Rehberger Likozar A, Zavrtnik M, Šebeštjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med.* 2020

- Aug;52(5):162-177. doi: 10.1080/07853890.2020.1775287. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32453609; PMCID: PMC7877976.
23. Weiss N, Julius U. Lipoprotein(a) apheresis in patients with peripheral arterial disease: rationale and clinical results. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2019 Apr;14(Suppl 1):39-44. doi: 10.1007/s11789-019-00097-1. PMID: 30875001
 24. Fatemi S, Gottsäter A, Zarrouk M, Engström G, Melander O, Persson M, Acosta S. Lp-PLA₂ activity and mass and CRP are associated with incident symptomatic peripheral arterial disease. *Sci Rep.* 2019 Apr 4;9(1):5609. doi: 10.1038/s41598-019-42154-5. PMID: 30948779; PMCID: PMC6449361.
 25. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Sep;38(3):316-22. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.05.007. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19560951.
 26. Si S, Golledge J, Norman P, Nelson M, Chew D, Ademi Z, Bhatt DL, Steg GP, Reid CM. Prevalence and Outcomes of Undiagnosed Peripheral Arterial Disease Among High Risk Patients in Australia: An Australian REACH Sub-Study. *Heart Lung Circ.* 2019 Jun;28(6):939-945. doi: 10.1016/j.hlc.2018.04.292. Epub 2018 May 8. PMID: 29843973.
 27. 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 Sep 20;58(13):1386-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.023. PMID: 21920269; PMCID: PMC3215334.
 28. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Jun;21(6):704-11. doi: 10.1177/2047487312452968. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22739687; PMCID: PMC4436703.
 29. FONTAINE R, KIM M, KIENY R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta.* 1954 Dec;21(5-6):499-533. German. PMID: 14366554.

30. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004 Jan;172(1):95-105. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00204-1. PMID: 14709362.
31. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.09.024. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17140820.
32. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197. PMID: 18612117; PMCID: PMC2932628.
33. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Jun;35(6):709-14. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.01.013. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18313338.
34. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 15;99(6):362-369. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2019 Jul 15;100(2):74. PMID: 30874413.
35. Eva Saarinen ja Anders Albäck Valtimoperäinen alaraajakipu Lääketieteellinen Aikakauskirja *Duodecim* 2013;129(17):1813-9

36. Korhonen, P., & Aarnio, P. (2008). Borderline peripheral arterial disease. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 17(4), 175–177. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278304>
37. Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI--a clinical study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Mar;39(3):316-22. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.12.003. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089422.
38. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, Munzel T, Blankenberg S; AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):961-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763227. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18697822.
39. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, Qiao Y, Hu D, Xu Y, Li J, Ma Y. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013 Apr;29(4):492-8. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.014. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22926041.
40. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, Hu D. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008 Apr;72(4):605-10. doi: 10.1253/circj.72.605. PMID: 18362433.
41. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, 2006.
42. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
43. Pertti Mustajoki Metabolinen oireyhtymä (MBO) Lääkärikirja Duodecim 4.4.2021, <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00045>
44. Mills GA, Horn JR. Beta-blockers and glucose control. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985 Apr;19(4):246-51. doi: 10.1177/106002808501900401. PMID: 2861072.

45. Li Z, Li Y, Liu Y, Xu W, Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 Dec;19(12):1348-1356. doi: 10.1111/jch.13108. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29067768; PMCID: PMC8030754.
46. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):29-35. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.08.059. PMID: 15619390.
47. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1427. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1427. PMID: 12829555; PMCID: PMC162261.
48. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbcf. Epub 2012 Nov 16. Erratum in: *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e264. PMID: 23159553.