

Strokovni prispevek/Professional article

15-LETNA UMRLJIVOST BOLNIKOV S PERIFERNO ARTERIJSKO OKLUZIVNO BOLEZNIJO

15-YEARS MORTALITY IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE
DISEASE

Blaž Mlačak¹, Branimir Ivka², Rafko Kapš², Renata Okrajšek²

¹ Zdravstveni dom Metlika, CBE 71, 8330 Metlika

² Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

Prispelo 2005-06-10, sprejeto 2005-12-23; ZDRAV VESTN 2006; 75: 151-5

Ključne besede *gleženjski indeks; udi; dejavniki tveganja; umrljivost; prospektivna študija*

Izvleček

Izhodišča *Cilj raziskave je bil ugotoviti pomen gleženjskega indeksa (GI) kot napovednika povečane umrljivosti pri bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo (PAOB).*

Metode *Raziskali smo dve skupini preiskovancev. V testni skupini je bilo 87 bolnikov s PAOB med 52. in 86. letom starosti, od tega 49 moških in 38 žensk. Kontrolna skupina, ki je imela tudi 87 preiskovancev brez PAOB, je bila primerljiva s testno po starosti, spolu in zahtevnosti poklica. Periferno arterijsko okluzivno bolezen na spodnjih udih, gleženjski indeks je bil 0,50 do 0,90, smo ugotavljali z merjenjem sistoličnega krvnega tlaka s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja. Pri preiskovancih obeh skupin smo spremljali splošno in srčno-žilno umrljivost v 15-letnem obdobju v povezavi z dejavniki tveganja za aterosklerozo in s prisotnostjo znižanega gleženjskega indeksa. Za oceno razlike v umrljivosti med testno in kontrolno skupino smo uporabili hi-kvadratni test in analizo preživetja.*

Rezultati *V skupini bolnikov s PAOB, testna skupina, je imela v 15-letnem obdobju splošno umrljivost 71 (81,6%), medtem ko je v kontrolni skupini znašala 49 (56,3%). Hkrati je bila srčno-žilna umrljivost v testni skupini 55 (63,2%) in v kontrolni skupini 31 (35,6%). Preiskovanci s PAOB so imeli pomembno višjo splošno ($p < 0,001$) in srčno-žilno umrljivost ($p < 0,001$). Povprečni čas preživetja v opazovanem obdobju v skupini s PAOB je znašal 5,4 leta, medtem ko je v skupini z normalnim GI znašal 8,7 leta. V podskupini pod 65. letom starosti je bil povprečni čas preživetja v 15-letnem obdobju pri skupini s PAOB 6,5 leta, medtem ko je v skupini z normalnim GI znašal 12,8 leta ($p < 0,05$).*

Zaključki *Znižani gleženjski indeks je močan napovednik splošne in srčno-žilne umrljivosti. Pri osebah z ugotovljeno znižano vrednostjo GI moramo izvajati ukrepe za preprečevanje napredovanja aterosklerotičnih sprememb.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prof. dr. Blaž Mlačak, Zdravstveni dom, CBE 71, 8330 Metlika, tel. 07 / 369 14 00

Key words *ankle-brachial index; extremities; risk factors; mortality; prospective study*

Abstract

- Background** *The aim of this study was to assess the risk of total and cardiovascular mortality in older adults with a low ankle-brachial index (ABI) as a marker of peripheral arterial occlusive disease (PAOD).*
- Patients and methods** *The test group included 87 PAOD patients, 49 males and 38 females aged between 52 and 86. The control group consisted of 87 subjects without PAOD, who were comparable to the test group by age, sex and profession. PAOD were diagnosed in the lower extremities by means Doppler ultrasound (ABI was between 0.50 and 0.90). Participants were evaluated in the period of 15 years to determine cause of death. Total and cardiovascular disease mortality rates were assessed in relationship to cardiovascular risk factors and the presence of a low ABI. Chi-square test and survival analysis were used to assess the differences in mortality between test and control group.*
- Results** *In subjects with PAOD, test group, total mortality rates was 71 (81.6%) and in control group 49 (56.3%). In the same time cardiovascular mortality in PAOD group was 55 (63.2%) and in control group 31 (35.6%). A low ABI was related to an increased risk of total ($p < 0.001$) and cardiovascular mortality ($p < 0.001$). A mean survival time of the PAOD group in the observation period was 5.4 years, while 8.7 years was a mean survival time in the group with normal ABI. The PAOD subgroup consisted of the individuals below 65 years of age had a mean survival time of 6.5 years in a 15-year period, whereas a mean survival time of the normal ABI in the same age bracket was 12.8 years ($p < 0.05$).*
- Conclusions** *A low ABI has a significantly great predictive value for a total and cardiovascular mortality. In case a decreased ABI is found, measures to retard further progress of atherosclerosis should be applied.*

Uvod

Bolezni srca in ožilja, predvsem ishemična bolezen srca, so pri nas in v razvitem svetu vodilni vzrok smrti in invalidnosti pri moških in ženskah visoke starosti. Številne epidemiološke raziskave so ugotovile povezavo med asimptomatsko obliko ateroskleroze in zvečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke, kot so srčna in možganska kap ter smrt (1, 2).

Periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOB), ki prizadene približno 10 do 20% ljudi, starejših od 65 let, je skupno poimenovanje za klinične slike, ki so posledica zožitve ali zamašitve večjih arterij na rokah in nogah. Gleženjski indeks (GI), ki ima 90-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost, je neinvazivna metoda za ugotavljanje PAOB, v zadnjih letih pa pridobiva vedno večji pomen tudi pri ocenjevanju koronarne ogroženosti in kardiovaskularne umrljivosti (3, 4). Dosedanje klinične in epidemiološke raziskave so potrdile povezavo med znižanim GI in zvečano kardiovaskularno ogroženostjo (5–7). Glede na to, da v literaturi obstaja sorazmerno malo podatkov o napovedani vrednosti GI pri asimptomatski fazi PAOB, je bil cilj naše raziskave ugotoviti pomen GI kot napovednika povečane umrljivosti pri bolnikih z blažjo PAOB (GI: 0,50–0,90) in brez kliničnih znakov koronarne ali cerebrovaskularne bolezni.

Preiskovanci in metode

Raziskava je zajela dve skupini preiskovancev. V testni skupini je bilo 87 bolnikov s PAOB med 53. in 87. le-

tom starosti, povprečna starost je bila 71,4 leta, od tega 43 moških in 38 žensk. Bolniki s PAOB so bili preiskovanci iz epidemioloških študij arterijskih pretočnih motenj spodnjih udov v Metliki leta 1982 in 1987 (8, 9). Med bolniki jih je 69 (79,3%) imelo I. stadij PAOB in 18 (20,7%) II. stadij PAOB po Fontaineu.

Uporabili smo metodo vzporejanja vezanih parov, tako da je v kontrolni skupini bilo tudi 87 preiskovancev. Vsakemu bolniku s PAOB smo našli njegov par, najbližjega soseda po mestu bivanja, približno iste starosti (± 1 leto), spolu in po možnosti z enakim poklicem. Skupini sta bili primerljivi po starosti, spolu in zahtevnosti poklica oziroma na poklic vezani telesni dejavnosti. V kontrolno skupino je bila oseba uvrščena, če so bile vrednosti gleženjskega indeksa od 0,91 do 1,30. PAOB na spodnjih udih smo diagnosticirali z merjenjem sistoličnega krvnega tlaka s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja. Sistolični tlak na nadlahti smo merili s pomočjo živosrebrnega tlakomera po Riva-Rocciju, medtem ko smo tlak na arterijah stopala merili s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja v mirovanju in minuto po obremenitvi. Obremenitev z dviganjem na prste stopala smo standardizirali s 30 dvigi v eni minuti, pri čemer je bila višina pete ob dvigu najmanj 5 cm. Merjenje perfuzijskih tlakov z doplerskim detektorjem smo opravili tako, da smo manšeto sfigmomanometra namestili ležečemu preiskovancu nad gležnjem in z uporabo detektorja izmerili sistolični tlak v arteriji dorsalis pedis in arteriji tibialis posterior, nato pa izmerili tlak na obeh nadlahteh, najprej v mirovanju, potem pa po obremenitvi. Gleženjski indeks (GI) podaja razmerje

med vrednostjo arterijskega tlaka, izmerjenega na gležnju (a. dorsalis pedis in a. tibialis posterior), in vrednostjo sistoličnega arterijskega tlaka, izmerjenega na nadlahti. Višino gleženjskega indeksa od 0,91 do 1,30 smo vrednotili kot normalen rezultat. Za patološko vrednost pri PAOB smo imeli vrednost gleženjskega indeksa $\leq 0,9$ (10, 11). Ker neinvazivno merjenje gleženjskega tlaka odpove pri nestisljivosti golenjskih arterij zaradi mediokalcinoze, ki je sorazmerno pogosta pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali napredovalo kronično ledvično odpovedjo, smo preiskovance z gleženjskim indeksom nad 1,3 izločili iz raziskave. Pogoj za korektno merjenje je tudi, da ni edema stopala kot tudi ne hiperkeratotičnih sprememb na koži. Med diabetike smo vključili registrirane sladkorne bolnike kot tudi osebe, če so vrednosti krvnega sladkorja, izmerjenega na tešče, presegle 7 mmol/L. Debelost smo določili s pomočjo Queteletovega indeksa. Queteletov indeks je kvocient telesne teže, izražene v gramih, in kvadrata višine, izražene v centimetrih. Normalna vrednost indeksa je od 2,2 do 2,4 tako, da so v skupino »debeli« uvrščene osebe z vrednostjo indeksa, ki je večja od 2,4. Med kadilce smo uvrstili vse osebe, ki kadijo, ne oziraje se na število pokajenih cigaret na dan. Med hipertonike smo uvrstili bolnike, ki so verificirani v ambulantnih kartonih, in osebe, ki se zdravijo zaradi povišanega krvnega tlaka, ne glede na to, ali so v trenutku pregleda bile normotenzivne ali hipertenzivne. V to skupino smo zajeli tudi preiskovance, ki so imeli pri treh merjenjih v različnih časovnih presledkih najmanj dvakrat povišan krvni tlak. Arterijski krvni tlak smo merili posredno z avskultatorno metodo po Korotkowu. Merila za povišan krvni tlak (leta 1987) so bila naslednja: povišani sistolični tlak je bil povišan, če je znašal 160 mmHg ali več, povišani diastolični tlak pa je bil povišan, če je znašal 95 mmHg ali več. Hiperholesterolemija smo ugotovili, če je bila raven skupnega holesterola večja od 5,2 mmol/L.

Izključitvena merila

Miokardni infarkt, angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje, možganska kap in tranzitorna ishemična ataka pri posamezniku so ugotovljeni na podlagi podatkov v zdravstvenem kartonu, anamneze, kliničnega pregleda in elektrokardiograma. Za EKG abnormalnosti, definirane po kodu Minnesota, smo imeli: pomemben Q in QS zobec in descendenta ali žlebasta denivelacija veznice ST za 1 mm ali več. Preiskovanec, pri katerem je bila na začetku raziskave leta 1987 ugotovljena omenjena kardiovaskularna bolezen, je bil izključen iz raziskave. Izključili smo tudi preiskovance, ki so na začetku opazovalnega obdobja imeli vrednosti GI nad 1,3.

Potrčila o smrti

Podatke o smrti smo dobili na Inštitutu za varovanje zdravja, ki ima centralni register smrti za celotno Slovenijo. Vsak vzrok smrti je šifriran po mednarodni klasifikaciji bolezni MKB-10. Na podlagi dobljenih podatkov o datumu in vzrokih smrti smo vse umrle razdelili na skupine, in sicer:

1. umrli zaradi srčno-žilnih bolezni:
 - ishemična bolezen srca in infarkt miokarda,
 - možganska kap,
 - srčno popuščanje,
 - druge bolezni srca in žilja;
2. umrli zaradi rakastih bolezni in
3. umrli zaradi drugih vzrokov.

Statistična analiza

S pomočjo testa hi-kvadrat smo določili značilnost razlike v zastopanosti posameznih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (hipertenzija, diabetes, hiperholesterolemija, kajenje, debelost) med testno (skupina bolnikov s PAOB) in kontrolno skupino. Z isto metodo smo testirali značilnost razlike v številu umrlih oseb med obema skupinama v 15-letnem obdobju (1987–2002). Hkrati smo primerjali čas preživetja (povprečno število preživetih let celotne skupine) v opazovalnem obdobju med skupino bolnikov s PAOB in skupino preiskovancev z normalnim GI.

Rezultati

Pri bolnikih s PAOB so bili dejavniki tveganja za aterosklerozo pomembno pogosteje zastopani kot pri kontrolni skupini: hiperlipidemija, 45,7% : 14,6% ($p < 0,01$), hipertenzija, 64,2% : 43,6% ($p < 0,01$), diabetes, 12,3% : 4,4% ($p < 0,05$) in kajenje, 49,4% : 19,8% ($p < 0,001$).

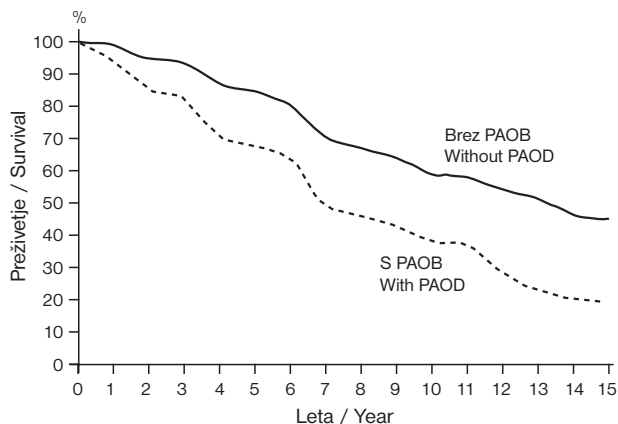
V skupini bolnikov s PAOB je bila v 15-letnem obdobju splošna umrljivost 71 (81,6%), medtem ko je v kontrolni skupini znašala 49 (56,3%). Hkrati je bila srčno-žilna umrljivost v testni skupini 55 (63,2%) in v kontrolni skupini 31 (35,6%). V skupini bolnikov s PAOB smo ugotovili pomembno večjo splošno umrljivost v 15-letnem obdobju v primerjavi s skupino z normalnim GI ($p < 0,001$). Hkrati smo ugotovili v skupini s PAOB pomembno večjo umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni, predvsem ishemične bolezni srca v primerjavi s kontrolno skupino ($P < 0,001$). Razlike v umrljivosti zaradi nesrčno-žilnih vzrokov med obema skupinama ni bila statistično pomembna.

Krivulja preživetja kaže pomembno večjo umrljivost v skupini s PAOB v vseh letih opazovanega obdobja ($P < 0,001$) (Sl. 1).

Povprečni čas preživetja v opazovalnem obdobju je v skupini s PAOB znašal 5,4 leta, medtem ko je v skupini z normalnim GI znašal 8,7 leta. V podskupini pod 65 let starosti je povprečni čas preživetja v 15-letnem obdobju pri skupini s PAOB bil 6,5 leta, medtem ko je v skupini z normalnim GI znašal 12,8 leta ($p < 0,05$).

Razpravljanje

Naša raziskava je ugotovila pomembno večjo umrljivost v 15-letnem obdobju v skupini bolnikov s PAOB v primerjavi s skupino enako starih preiskovancev z zdravimi arterijami na spodnjih udih. Večja umrljivost v skupini s PAOB je posledica večje srčno-žilne umrljivosti, predvsem smrti zaradi srčne in možganske kapi, ter srčne odpovedi. To se ujema z rezultati drugih



Sl. 1. Krivulja preživetja za bolnike s PAOB in brez PAOB.

Figure 1. Survival curves for patients with PAOD and subjects without PAOD.

epidemioloških študij, ki so potrdile GI kot napovednik povečane umrljivosti pri bolnikih s PAOB (12–14).

Ker so srčno-žilni dogodki, kot so srčna in možganska kap ter srčno popuščanje, pri bolnikih s PAOB najpomembnejši vzrok smrti, je razumljivo, da je vrednost GI tudi zanesljiv napovednik splošne umrljivosti. Logično je dejstvo, epidemiološke raziskave so to potrdile, da umrljivost narašča vzporedno z nižanjem vrednosti GI (15–17). Naša raziskava, ki je zajela bolnike z blažjo stopnjo PAOB (GI od 0,50 do 0,90), je pokazala pomembno večjo umrljivost že v območju mejno znižanih vrednosti GI.

Ateroskleroza je difuzen patofiziološki proces, ki najbolj prizadene koronarne, karotidne in periferne arterije, medtem ko oblika s simptomom običajno izbruhne najprej na enem mestu in kasneje verjetno še na drugih. Najpogostejša simptomatska oblika ateroskleroze je koronarna bolezen. Ker so aterosklerotične spremembe na arterijah spodnjih udov povezane z enakimi spremembami na koronarnih in možganskih arterijah, je vrednost GI uporabna nadomestna preiskava za dokaz prisotnosti ateroskleroze brez simptomov, hkrati pa je napovednik za koronarne dogodke. Izkazalo se je, da določanje koronarne ogroženosti, tj. izračunavanje tveganja za koronarni dogodek na podlagi prisotnosti dejavnikov tveganja za razvoj ateroskleroze, ni dovolj zanesljivo in učinkovito. Da bi dosegli večjo zanesljivost, danes proučujejo naslednje neinvazivne metode: merjenje debeline intime in medije v karotidnih arterijah, določanje vrednosti GI, ultrazvočno ugotavljanje znakov za hipertrofijo levega prekata ali segmentnih motenj krčenja in ugotavljanja kalcijevih depozitov v koronarnih arterijah z računalniško tomografijo »electron-beam« (18, 19). Določanje vrednosti GI, ki ima 90-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost, je ponovljiva in enostavna diagnostična metoda, ki postaja del rutinske klinične prakse (18, 20).

Rezultati naše raziskave potrjujejo že znane ugotovitve, da znižani GI oziroma PAOB kaže na razširjeno ateroskleroza in da je tveganje za srčno-žilne zaplete

pri teh osebah pomembno zvečano in zato tudi umrljivost znatno večja kot pri osebah, ki nimajo motenj periferne arterijskega obtoka. Toda glede na rezultate drugih raziskav bi pričakovali, da bo v 15-letnem opazovalnem obdobju zvečanje umrljivosti pri bolnikih s PAOB nekajkrat večje in ne le za 30% (splošna umrljivost) oziroma za 100% (kardiovaskularna umrljivost) kot pri kontrolni skupini. Razlike v umrljivosti med osebami z znižanim in normalnim GI, ki jih navajajo drugi avtorji, so višje (21, 22). Po našem mnenju za to obstajata dva razloga. V naši raziskavi so zajeti bolniki z blažjo stopnjo PAOB, GI je bil med 0,50 in 0,90. Epidemiološke raziskave pa so pokazale, da umrljivost narašča vzporedno z nižanjem vrednosti GI. Drugi razlog pa je v dejstvu, da nismo postavili zgornje meje starosti, tako da obstaja velika verjetnost, da starejša oseba umre zaradi nekardiovaskularnega vzroka, čeprav je manj ogrožena zaradi ateroskleroze od osebe z nizko vrednostjo GI.

Ugotovili smo, da je povprečni čas preživetja, predvsem pri osebah nad 65 let starosti, pomembno znižan pri osebah s PAOB v primerjavi z osebami z normalnim GI, medtem ko razlika v času preživetja pri osebah nad 75 let starosti ni bila pomembna. To pomeni, da ima nizek GI velik napovedni pomen za čas preživetja, predvsem pri mlajših bolnikih s PAOB.

Rezultati kažejo, da imajo preiskovanci z znižanim GI nižjo 5-, 10- in 15-letno verjetnost preživetja. Znižani GI, kot kazalec asimptomatske PAOB, omogoča razpoznavanje oseb z zvečano srčno-žilno ogroženostjo in je tudi dober napovednik zvečane umrljivosti pri osebah, starejših od 50 let. Enostavna meritev sistoličnih tlakov na rokah in nogah s pomočjo ultrazvočnega doplerskega detektorja torej daje pomembne podatke o stanju splošne srčno-žilne ogroženosti (23, 24). Ultrazvočno merjenje debeline intime in medije na karotidnih arterijah omogoča tudi ugotavljanje cerebrovaskularne bolezni brez simptomov. Uporaba več presejalnih testov hkrati zanesljivo ugotovi večje število oseb z visokim tveganjem, vendar je to povezano tudi z večjimi finančnimi izdatki. V prihodnosti je potrebno izvesti raziskave, ki bodo ugotovile absolutno tveganje, ocenjeno na podlagi posameznega diagnostičnega testa ali njihove kombinacije in njihovo relativno ceno (stroški-koristi).

Zaključki

Ukrepi za zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti so danes usmerjeni na ugotavljanje oziroma identifikacijo oseb z visokim rizikom. Gleženjski indeks je enostaven diagnostični test za ugotavljanje PAOB, visoke specifičnosti in občutljivosti in je kot presejalni test primeren za vsakdanjo prakso. Rezultati naše študije so potrdili, da je znižani gleženjski indeks zanesljiv napovednik povečane umrljivosti pri bolnikih s PAOB. Zaradi boljše primerljivosti različnih epidemioloških raziskav, ki obravnavajo klinični pomen gleženjskega indeksa, je potrebno vedno definirati raziskovano populacijo po spolu, starosti in zastopanosti dejavnikov tveganja, določiti stopnjo PAOB oziroma višino GI in določiti trajanje opazovalnega obdobja.

Literatura

- Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall study. *Circulation* 1990; 82: 1952-31.
- Widmer LK, Stahelin HB, Nissen C, Da Silva A. *Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen*. Bern-Stuttgart-Wien: H. Huber Verlag; 1981.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease, awareness and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
- Halperin JL, Fuster V. Meeting the challenge of peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 877-8.
- Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510-5.
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borani NO, et al. Ankle arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular Health Study. *Circulation* 1993; 88: 837-45.
- Hooii JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdyk MM, van Ree JW, Knotters JA. Incidence of and risk factors of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 666-72.
- Mlačak B. Epidemiološka študija arterijskih pretočnih motenj spodnjih udov v Metliki. *Zdrav Vestn* 1984; 53: 25-8.
- Mlačak B. Prospektivna epidemiološka študija arterijskih pretočnih motenj spodnjih udov v Metliki. *Zdrav Vestn* 1988; 57: 203-5.
- Mahler F. Systolische Druckmessung nach Belastung. In: Kriessmann A, Bollinger A, Keller M, eds. *Praxis der Doppler Sonographie*. Stuttgart-New York: G. Thieme Verlag; 1982. p. 32-9.
- Poredoš P. Kritična ishemija udov. *Ljubljana: Littera picta*, 1997: 24-35.
- Hoi JD, Stoffers HE, Kester AD, van Ree JW, Knotters JA. Peripheral arterial occlusive disease: prognostic value of signs, symptoms and the ankle-brachial pressure index. *Med Decis Making* 2002; 22: 93-107.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HF, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 1992; 326: 381-6.
- McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm blood pressure as an independent risk factor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119-28.
- McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 445-9.
- Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1440-4.
- Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 523-30.
- Šabovič M. Klinični pomen gleženjskega indeksa. *Med Razgl* 2003; 42: 251-5.
- Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardio* 2002; 89 Suppl C: 31C-44C.
- Fiegelson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 526-34.
- Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 516-21.
- Newman AB, Sutton Tyrell K, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1472-8.
- Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambler LE, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 115-25.
- Pamamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 615-8.