

Impacto del índice tobillo-brazo sobre la estratificación de riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos

C. Roldán Suárez, C. Campo Sen, J Segura de la Morena, L. Fernández López, L. Guerrero Llamas y L. M. Ruilope Urioste

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

Introducción. El índice de presión arterial tobillo-brazo (ITB) es una prueba diagnóstica eficiente en la detección de vasculopatía periférica y predice la morbimortalidad cardiovascular. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la realización de ITB en la estratificación de riesgo de sujetos sin enfermedad cardiovascular (ECV) clínica.

Material y métodos. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial esencial, mayores de 65 años, de ambos sexos y al menos con un factor de riesgo cardiovascular. A todos ellos se les calculó los ITB pedios y tibiales de ambos miembros inferiores, determinando la presión arterial sistólica en dichos territorios mediante un detector continuo de pulso por sistema doppler (Vasculascope Model 500, Hayashi Denki Co., Ltd). Se consideró diagnóstico anormal un ITB inferior a 0,9 o superior a 1,3. Se recogieron datos sobre presión arterial, peso, talla, antecedentes personales y familiares, uso de fármacos y hábitos tóxicos. También se tomaron muestras sanguíneas para la valoración del perfil lipídico, bioquímica sanguínea y hemograma. Se incluyeron 130 pacientes hipertensos (62 % varones), con una edad media de 68 ± 5 años, y un valor de presión arterial sistólica media en brazo dominante de 146 ± 15 mmHg.

Resultados. Según la clasificación del riesgo cardiovascular, 59 (45 %) pacientes presentaban un riesgo medio y 71 (55 %) mostraban un riesgo cardiovascular elevado. De los 130 pacientes, 9 (6,9 %; IC 95 %: 2,6 %-11,4 %) presentaron un ITB anormal, dos (3,4 %) en el grupo de riesgo medio y 7 (9,9 %) entre los pacientes de riesgo elevado.

Conclusión. La medición del ITB en pacientes hipertensos libres de ECV clínica y diabetes, con riesgo medio-alto, no parece ser clínicamente útil debido al escaso número detectado de pacientes con ITB anormal y que podrían obtener beneficios de esta intervención al ser reclassificados como de riesgo muy alto.

Palabras clave: índice tobillo-brazo, riesgo cardiovascular, estratificación.

Importance of ankle-arm index in cardiovascular risk factor stratification for hypertensive patients

Introduction. The ankle-arm index (AAI) is an efficient test for peripheral vasculopathy diagnosis. AAI is a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. Our objective was to evaluate the impact of AAI measurement on cardiovascular risk stratification in subjects free of clinical vascular disease.

Material and methods. We included both sex essential hypertensive patients, older than 65 year and with, at least, an additional cardiovascular risk factor. In all patients pedal and tibial systolic AAI was measured in both lower extremities, through a continuous wave doppler detector (vasculascope model 500, Hayashi Denki Co., Ltd). An AAI lower than 0.9 or higher than 1.3 was considered abnormal. Clinical data, anthropometric measurements, and blood samples for lipid profile and usual biochemical parameter were obtained. One hundred and thirty patients were included in the study (62% male), with mean age of 68 ± 5 year, and average systolic blood pressure of 146 ± 15 mmHg.

Results. According to cardiovascular risk stratification, 59 (45 %) patients exhibited moderate cardiovascular risk and 71 (55 %) high risk. Nine out of 130 patients (6.9 %; IC 95 %: 2.6-11.4 %) showed abnormal AAI, 2 (3.4 %) in the moderate risk group and 7 (9.9 %) in high risk group.

Conclusion. Measurement of AAI in hypertensive patients free of cardiovascular disease or diabetes and moderate-high cardiovascular risk (who can be reclassified as very-high risk patients), appeared as clinically unhelpful due to the low prevalence of abnormal AAI in this population.

Key words: ankle-arm index, cardiovascular risk, stratification.

Correspondencia:
C. Roldán Suárez.
Unidad de Hipertensión.
Edificio de Medicina Comunitaria.
Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
Correo electrónico: ceciladesanges@yahoo.com
Recibido: 21 de febrero de 2003.
Aceptado: 10 de julio de 2003.

Introducción

La estratificación de los pacientes hipertensos tiene por objeto establecer la presencia de los factores de riesgo cardiovascular y detectar lesión en órganos diana para diferenciar poblaciones de alto riesgo que requerirían intervenciones terapéuticas más agresivas¹.

Junto con los datos obtenidos en la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias de laboratorio recomendadas por las directrices internacionales^{2, 3}, otras técnicas de evaluación no invasivas podrían ayudar a estratificar a los pacientes hipertensos, especialmente a los sujetos con enfermedad vascular subclínica, cuya identificación precoz puede mejorar el pronóstico^{4, 5}.

Una de las pruebas no invasivas, al alcance del clínico y eficiente en la detección de lesión vascular subclínica, es el índice de presión sistólica entre el tobillo y el brazo (ITB). La metodología es de fácil aplicación, y debidamente protocolizada permite obtener datos reproducibles⁶. Además ofrece una alta sensibilidad y especificidad (> 90 % y > 98 %, respectivamente) para estenosis iguales o superiores al 50 % en arterias de los miembros inferiores⁴. La enfermedad arterial periférica (EAP) es poco probable si el índice es normal⁶.

Adicionalmente, el ITB es un marcador de enfermedad arteriosclerótica generalizada⁸⁻¹⁰ y diversos estudios lo presentan como un fuerte predictor independiente de futuros eventos coronarios e ictus⁹⁻¹¹ debido a la alta correlación entre la gravedad de aterosclerosis en las extremidades inferiores y la lesión vascular en otros territorios.

Numerosos estudios han evaluado la presencia y significación del ITB alterado en diferentes poblaciones, pero no el impacto sobre la modificación en la estratificación de riesgo en pacientes hipertensos. La detección de la enfermedad cardiovascular subclínica tiene interés en aquellos pacientes que no están en nivel de riesgo muy alto, en los que su presencia modificaría la estratificación de riesgo.

El presente estudio se diseñó para evaluar el valor del ITB como herramienta de estratificación de riesgo de los pacientes hipertensos, donde la presencia de EAP determinada por ITB anormal supondría situar al paciente en los grupos de mayor riesgo. Para ello se realizó la exclusión sistemática de los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, incluidos los diabéticos, en los que la medición del ITB no habría cambiado la clasificación ni el protocolo de actuación con estos pacientes. Por otro lado, en pacientes jóvenes, con ausencia de otros factores de riesgo o con un nivel de riesgo bajo, la prevalencia esperada de EAP no justifica la medida del ITB¹². Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del ITB en la estratificación de hipertensos mayores de 65 años sin ninguna manifestación clínica de arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes, todos ellos con un nivel de riesgo medio o alto en los que el hallazgo de EAP permitiría clasificarlos como de riesgo muy alto.

Material y métodos

Diseño

Estudio transversal en pacientes consecutivamente atendidos en una unidad de hipertensión arterial (HTA) que cumplieran los criterios de selección.

Se incluyeron pacientes hipertensos esenciales mayores de 65 años de ambos sexos con presión arterial (PA) < 180/110. Se excluyeron pacientes con HTA secundaria diagnosticada o sospechada, HTA grave, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatía periférica, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, insuficiencia renal crónica o sospecha de isquemia mesentérica.

A todos ellos se les calculó los ITB pedios y tibiales en ambos miembros inferiores, determinando la presión arterial sistólica (PAS) en dichos territorios mediante un detector de pulso por sistema doppler continuo (Vasculoscope Model 500, Hayashi Denki Co. LTD). Estudios angiográficos muestran que los adultos con un ITB menor a 0,9 presentan una reducción del diámetro arterial de más del 50 % por debajo de la bifurcación ilíaca¹⁰; además se considera como patológico un índice superior a inferiores a 1,3⁶, por lo que se tomaron como diagnóstico de EAP los valores de ITB inferiores a 0,90 o superiores a 1,3.

Se recogieron datos sobre PA, peso, talla, antecedentes personales y familiares, uso de fármacos y hábitos tóxicos. También se tomaron muestras sanguíneas para la valoración del perfil lipídico, bioquímica sanguínea y hemograma. Todos los pacientes fueron examinados para determinar la presencia y características de los pulsos en miembros inferiores. Se determinó PAS y la presión arterial diastólica (PAD). Se realizó un cuestionario sobre la presencia de síntomas de claudicación intermitente, mejorado del cuestionario de Rose¹³, además de preguntas sobre los hábitos de vida y actividad física de los sujetos del estudio.

Método de medida

Se siguió un protocolo publicado¹⁴ para obtener las mejores y más reproducibles mediciones: el paciente permanecía en reposo en decúbito al menos 5 minutos antes de las medidas. Se medía la presión en ambos brazos y se utilizó para los cálculos la mayor de ambas. El transductor doppler se colocaba en un ángulo de 60° con la arteria para obtener la mejor señal de velocidad de la sangre. La presión en miembros superiores se medía mediante el sistema doppler en arteria braquial. En cada tobillo se medían las presiones con el pulso pedio y el tibial posterior.

Se usaba la siguiente secuencia de mediciones, realizada de forma sistemática en todos los pacientes:

- 1) Presión 1: brazo derecho y brazo izquierdo (se registró la más elevada).
 - 2) Presión 2: pulso pedio derecho.
 - 3) Presión 3: pulso tibial posterior derecho.
 - 4) Presión 4: brazo con PA más alta (de acuerdo a la medición 1).
 - 5) Presión 5: pulso pedio izquierdo.
 - 6) Presión 6: pulso tibial posterior izquierdo.
 - 7) Presión 7: brazo con presión más alta (de acuerdo a la medición 1).
- Los cálculos de los índices tobillo-brazo se realizaron de la siguiente manera:
- a) Pedio derecho: presión 2/presión 1.
 - b) Tibial derecho: presión 2/presión 4.
 - c) Pedio izquierdo: presión 5/presión 4.
 - d) Tibial izquierdo: presión 6/presión 7.

Análisis estadístico

Se estimó la prevalencia de enfermedad vascular subclínica como el cociente entre los que presentan un ITB menor de 0,9 o mayor de 1,3 y el total de la muestra estudiada. Se evaluaron las características clínicas de los sujetos con ITB alterado frente a los que lo presentaron normal, mediante Chi cuadrado para variables cualitativas y una prueba no paramétrica (Mann-Whitney) para las continuas. Posteriormente, el conjunto de características fue analizado mediante un modelo de regresión logística múltiple.

Resultados

Se incluyeron 130 pacientes hipertensos, el 62 % varones, con una edad media de 68 ± 5 años, y un valor de PAS media en brazo dominante de 146 ± 15 mmHg. Según la clasificación de la OMS/ISH de riesgo cardiovascular³, 59 pacientes presentaban un riesgo medio y 71 mostraban un riesgo cardiovascular elevado. Las características de esta población se muestran en la tabla 1. Sólo 9 de los 130 pacientes (6,9 %; IC 95 %: 2,6 %-11,4 %) presentaron un ITB anormal: dos (3,4%; IC 95 %: 1,3-8,1) en el grupo de riesgo medio y 7 (9,9 %; IC 95 %: 3,1-16,7) entre los pacientes de riesgo elevado.

Los pacientes con ITB anormal presentaban, como era esperable, características diferenciales con los pacientes con ITB normal (tabla 2). Así, eran más viejos, con niveles de presión más elevados, mayor repercusión hipertensiva (hipertrofia ventricular izquierda y retinopatía hipertensiva) y mayor prevalencia de factores de riesgo, como el tabaquismo o la dislipidemia. En el análisis de regresión logística múltiple la presencia de un ITB alterado se asociaba de forma independiente y significativa con la edad (odds ratio [OR]: 1,08; IC 95 %: 1,03-1,16 por

TABLA 1
Características de la población

N.º total de pacientes estudiados	130
Sexo (masculino) (%)	62
Edad (años)	68 ± 5
PAS (mmHg)	146 ± 15
PAD (mmHg)	88 ± 9
Pacientes con RCV moderado (%)	45
Pacientes con RCV alto (%)	55
Duración de HTA (años)	$15,7 \pm 14$
Número de fármacos antihipertensivos	$3,1 \pm 1$
Tabaquismo (%)	16
Dislipidemia (%)	29
Antecedentes familiares de ECV precoz (%)	19,5
HVI en ECG (%)	11,3
Retinopatía hipertensiva grados I-II (%)	25

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RCV: riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ECG: electrocardiograma.

cada año), la PAS (OR: 1,05; IC 95 %: 1,02-1,11 por cada 1 mmHg), el tabaquismo (OR: 1,42; IC 95 %: 1,08-2,07) y la dislipidemia (OR: 1,59; IC 95 %: 1,12-2,67).

Discusión

En nuestra muestra de pacientes con HTA esencial de riesgo cardiovascular medio o alto se encontró una baja prevalencia de EAP evaluada con ITB inferior al 7 %.

La prevalencia de EAP varía dependiendo del método diagnóstico. Así, la claudicación inter-

TABLA 2
Diferencias entre los pacientes con enfermedad arterial periférica por índice tobillo-brazo inferior a 0,90 y superior a 1,3

	EAP	SIN EAP	p
N.º total de pacientes estudiados	9 (6,9%)	121 (94,6%)	
Sexo (masculino) (%)	72 (43-101)	60 (69-51)	<0,05
Edad (años)	73 ± 8	67 ± 5	<0,01
PAS (mmHg)	152 ± 17	145 ± 14	<0,05
PAD (mmHg)	91 ± 10	87 ± 8	<0,05
Duración de HTA (años)	14 (8-20)	13 (10-16)	NS
N.º de fármacos antihipertensivos	$3,3 \pm 1,1$	$3,0 \pm 1,0$	NS
Tabaquismo (%)	21 (48-6)	16 (22-9)	<0,05
Dislipidemia (%)	35 (66-4)	28 (36-20)	<0,05
Antecedentes familiares de ECV precoz (%)	19,8 (46-6)	19,1 (26-12)	NS
HVI en ECG (%)	14,5 (37-8)	10,1 (15-5)	<0,01
Retinopatía hipertensiva grados I-II (%)	26 (55-3)	23 (30-16)	<0,05

EAP: enfermedad arterial periférica; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ECG: electrocardiograma; NS: no significativo.

mitente clínica puede infraestimar dramáticamente la verdadera prevalencia de EAP¹⁵, mientras que la valoración de los pulsos periféricos puede sobrestimar la misma, por lo que oscila entre el 2 % y el 20 % en los diferentes estudios^{8, 10, 16-18}.

La prevalencia de EAP en miembros inferiores estimada por ITB se conoce mejor en pacientes diabéticos, estimándose en un 8 % en el momento del diagnóstico de la diabetes, y alcanzando el 45 % tras 20 años de evolución⁶.

En el CHS (*Cardiovascular Health Study*) la prevalencia de ITB inferior al 0,9 en la población general de adultos mayores de 65 años fue del 12,4 %¹⁹, en el *Rotterdam Study* del 19 % en mayores de 55 años²⁰ y en el EAS (*Edimburg Artery Study*) fue del 24,6 %²¹. En la población de pacientes con hipertensión sistólica aislada y mayores de 60 años, el estudio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly People*) encontró una prevalencia del 26,7 %²².

La prevalencia encontrada en nuestra muestra es sensiblemente inferior a la descrita en la literatura para los hipertensos de edad comparable, lo que se debe a la exclusión, por protocolo, de los sujetos con más riesgo de padecer EAP. La capacidad pronóstica de la EAP ha sido confirmada en múltiples estudios^{7, 11, 15, 23, 24} incluyendo el SHEP²², el CHS¹⁹ y el EAS²¹, que encontraron que los pacientes con EAP tenían un riesgo similar de mortalidad por ECV que aquellos individuos con infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus previo. En un estudio con un seguimiento a 10 años, Criqui et al²⁵ demostraron que la presencia de EAP es un potente y significativo predictor de mortalidad de cualquier causa en ambos sexos, siendo este hallazgo independiente de otros factores de riesgo para ECV en el análisis multivariante.

La extensa evidencia de que los pacientes con EAP tienen riesgo similar que los pacientes con ECV previa apoya que estos pacientes deben ser incluidos en los grupos de muy alto riesgo y tratados según las guías de prevención secundaria para ECV.

Hasta la fecha no existen estudios previos dirigidos a evaluar el impacto de la medición de ITB en pacientes hipertensos de riesgo medio a alto, en los que la detección de EAP significaría su inclusión en grupos de riesgo muy alto. En nuestra serie, tras eliminar a los pacientes de mayor riesgo, la prevalencia encontrada es muy pequeña como para justificar la realización del ITB para la estratificación habitual de los pacientes hipertensos. Más aún, en los sujetos de riesgo medio la prevalencia fue muy baja (3,4 %). Sólo en los sujetos de riesgo alto alcanzaba casi un 10 % y tendía a presentarse (como demostró el análisis multivariante) en los sujetos de edad más avanzada y con cifras de PA

más altas y que acumulaban más factores de riesgo (como tabaquismo o dislipidemia), por lo que el riesgo cardiovascular (RCV) absoluto de estos sujetos podría estar entre el 10 %-20 %, lo que para las directrices del NCEP III²⁶ se equipara en objetivos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a los pacientes de riesgo muy alto. Por ello, la medida del ITB tiende a confirmar el RCV elevado en los pacientes que acumulan factores de riesgo²⁷.

El estudio presenta algunas limitaciones que merece la pena comentar. El más importante es el reducido tamaño muestral. Aun así, el límite superior del intervalo de confianza del 95 % para el ITB anormal apenas supera el 11 %, con lo que se puede mantener la conclusión principal del estudio de la escasa rentabilidad de la prueba. Además en una estimación realizada para un tamaño muestral de casi el doble de pacientes (n = 250) el intervalo de confianza se reduciría en poco más de un 1 %, que de mantenerse la misma prevalencia sería del 3,8 %-10,2 %.

Aunque la reproducibilidad de la medida del ITB depende de la experiencia del observador²⁸, en nuestro protocolo los casos dudosos eran evaluados por un observador adicional. En cualquier caso esto fue preciso en un número bajo de pacientes (n = 5), cuya clasificación difícilmente alteraría los resultados del estudio.

Por otro lado podría considerarse que los resultados no son extrapolables a población hipertensa general, ya que se trataba de pacientes atendidos en una unidad de HTA hospitalaria. Sin embargo, cabría esperar mayor número de sujetos de riesgo y por tanto la tendencia sería a sobrestimar la prevalencia de EAP en los hipertensos. Esto reafirma el interés de la baja prevalencia hallada.

Aunque está bien establecida la utilidad de las determinaciones de ITB, en los pacientes con RCV incrementado, como los que presentan EAP²⁹ y en especial en los pacientes diabéticos³⁰, los resultados obtenidos en nuestra muestra nos llevan a concluir que la medición del ITB en pacientes hipertensos libres de ECV clínica y diabetes, con riesgo medio-alto y menores de 65 años (que podrían obtener beneficios de esta intervención al ser reclasificados como de riesgo muy alto) no parece ser clínicamente útil debido al escaso número de pacientes en los que se detecta un ITB anormal, en especial en pacientes con riesgo medio. Sin embargo, nuestros datos indican una prevalencia de ITB alterado de hasta un 10 % en los pacientes de riesgo alto, y dado que la medida del ITB es relativamente sencilla y puede llevarse a cabo en el seno de la medicina de Atención Primaria, su realización en este segmento de población permitiría una intervención terapéutica más agresiva que de otro mo-

do no se habría instaurado, por lo que su utilidad en este tipo de pacientes debería ser evaluada en una serie más amplia.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 2002; 19(Suppl 3):17-24.
2. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
3. The Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH Mild Hypertension Liaison Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *JHypertens* 1999;17: 151-83.
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui, et al. Prevention conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerosis burden. *Circulation* 2000;101:1-7.
5. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease, importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2221-6.
6. Orchard TJ, Stradness E. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international Workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 1993;88:819-28.
7. Feigelson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of non-invasive tests in a defined population. *Am JEpidemiol* 1994;140:526-34.
8. Fried L, Newman A. Peripheral arterial disease: insights from population studies of older adults. *Epidemiologists data in clinical practice. JAm Geriatr Soc* 2000;48:9.
9. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS. Coronary disease and stroke in patient with large vessel peripheral artery disease. *Drugs* 1991;42(Suppl 5):16-21.
10. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-22.
11. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller IH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood index. *JAMA* 1993;270:4887-9.
12. Stoffers HEJ, Kester ADM, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. Lower diagnostic value the measurement of Ankle-Brachial Systolic Pressure Index in Primary Health Care. *JClin Epidemiol* 1996;49:1401-5.
13. Leng GC, Fowkes FGE. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *JClin Epidemiol* 1992;45:1101-9.
14. Donnelly R, Hinwood D, London NJM. ABC of arterial and venous disease. Noninvasive methods of arterial and venous assessment. *BMJ* 2000;320:698-701.
15. Reunanen A, Takkunen H, Aroma A. Prevalence of intermittent claudication and its on mortality. *Acta Med Scan* 1982;211:249-56.
16. Ogren M, Hedblad B, Jungquist G, Isacsson SO, Lindell SE, Janzon L. low ankle-brachial pressure index in 68-year-old men: prevalence, risk factors and prognosis: results from prospective population study "Men born in 1914". Malmö Sweden. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:500-6.
17. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
18. 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.
19. Newman AB, Scovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1993;88:837-45.
20. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:185-92.
21. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int JEpidemiol* 1991;20:384-92.
22. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *JAm Geriatr Soc* 1997;45:1472-8.
23. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH. Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension. *JClin Epidemiol* 1991;44:15-20.
24. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-28.
25. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 1992;326:381-6.
26. Executive summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-97.
27. Hooi JD. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am JEpidemiol* 2001;153:666-72.
28. Kaiser V, Kester AD, Stoffers HE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:25-9.
29. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, van RJ, Knottnerus JA. Peripheral arterial occlusive disease: prognostic value of signs, symptoms, and the ankle-brachial pressure index. *Med Decis Making*. 2002;22:99-107.
30. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003;26:1241-5.