

VARICES (VENOUS DISEASE AGGRAVATING RISK FACTORS EPIDEMIOLOGICAL SURVEY)

Prof. Dr. Minerva-Rodica Muraru – în numele investigatorilor VARICES*

Centrul Medical „Sf. Spiridon Vechi”, București

REZUMAT

Scop. VARICES este un studiu descriptiv transversal efectuat în scopul de a colecta date epidemiologice privind factorii de risc agravanți și semnele/simptomele de afectare venoasă la pacienți aflați în stadiile clinice C3-C4 de insuficiență venoasă cronică (IVC) și de a radiografia managementul acestor pacienți în practica specialiștilor de medicină internă din România.

Metodă. Screening-ul stadiilor clinice C3-C4 de IVC a fost efectuat prin înrolarea în studiu a pacienților consecutivi activi (cu vârsta între 18-65 de ani), care prezentau semne/simptome de IVC stadiile clinice C3-C4 conform clasificării CEAP. Obiectivul principal a fost de a evalua pacienții din punct de vedere al frecvenței factorilor de risc agravanți asociați (ortostatism/șezut prelungit, obezitate, istoric familial, fumat, lipsa compresiei elastice, antecedente de tromboză venoasă profundă sau superficială, reflux venos, constipație, multiparitate, contracepție). Obiectivul secundar a fost de a analiza frecvența semnelor și simptomelor de insuficiență venoasă.

Rezultate. Studiul a colectat date de la 151 de pacienți, în perioada octombrie-noiembrie 2015, prin implicarea a 15 medici specialiști de medicină internă din 10 orașe mari din România. Stadiile clinice C3-C4 de IVC au fost mai frecvente la femei (68,9%) decât la bărbați (31,1%), iar vârsta medie a populației de studiu a fost de $54,85 \pm 7,95$ ani. Factorii de risc agravanți ai bolii s-au raportat cu următoarea frecvență: istoricul familial 74,2%; lipsa aplicării compresiei elastice 68,2%; ortostatismul prelungit 58%; poziția șezândă prelungită 42%; obezitatea 36,4%; constipația 30,5%; fumatul 23,2%. Semnele bolii s-au raportat cu următoarea frecvență: venele varicoase 88,7%; edemul 84,7%; telangiectaziile 64,7%; hiperpigmentarea/eczema 42%; lipodermatoscleroza/atrofia albă 4%. Simptomele bolii au apărut cu frecvența: senzația de picioare grele 88,7%, senzația de picioare umflate 80,1%; senzația de picioare obosite 76,2%; durere 70,9%; crampe musculare 41,1%; senzația de arsuri la picioare 37,1%; furnicături/întepături 29,1%; senzația de picioare neliniștite 23,2%; prurit 20,5%.

Concluzie. Studiul VARICES subliniază importanța screening-ului stadiilor clinice C3-C4 de IVC la pacienții activi în practica specialiștilor de medicină internă. Se impune continuarea acestui studiu epidemiologic și extinderea semnificației investigației, cu posibilitatea aplicării tratamentului recomandat pentru această afecțiune de către ghidurile terapeutice actuale, în vederea creșterii aderenței și a eficacității terapeutice.

Cuvinte cheie: boală venoasă cronică, insuficiență venoasă cronică, CEAP C3-C4, studiu transversal, epidemiologie, factori de risc agravanți, medicină internă

INTRODUCERE

Boala Venoză Cronică (BVC) este o afecțiune comună, fiind prezentă la aproximativ 8 din 10 subiecți în populația generală (1). Diagnosticul său este în principal unul clinic, pacienții cu BVC putând fi încadrați, în funcție de semnele lor obiective, într-unul dintre cele șapte stadii clinice (C0-C6) conform clasificării CEAP (Clinic-Etiologie-Anatomie-fizioPatologie) (Tabelul 1). (2)

Începând cu stadiul clinic C3 corect este să folosim termenul de **Insuficiență Venoză Cronică (IVC)** și NU pe cel de „boală venoză cronică”, deoarece apariția edemului consemnează un punct critic în evoluția clinică a bolii de la stadiile incipiente către stadiile avansate, venele devenind depășite funcțional, cu stază și hipertensiune venoză cronică. Din acest stadiu inițierea tratamentului este obligatorie, în caz că nu a fost deja inițiat mai

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Minerva-Rodica Muraru, Centrul Medical „Sf. Spiridon Vechi”, Str. Piața Națiunilor Unite nr. 5-7, București

E-mail: minervamuraru@yahoo.com

*Dr. Cișmigiu Daniela-Crizantema, Constanța; Dr. Crăciun Creola-Zvetlana, Ploiești; Dr. Ghionea Gabriela, București; Conf. Dr. Gligor Elena, Cluj-Napoca; Dr. Henegar Emil, Brașov; Dr. Molnar Cristina-Rodica, Timișoara; Dr. Mureșan Anca, București; Dr. Pechi Georgeta, București; Dr. Popa Pavel, Brăila; Dr. Popazu Corina, Galați; Dr. Prisăcaru Florentina, Brăila; Dr. Raica Adriana-Didona, Constanța; Dr. Sipciu Doina, București; Șef. Lucr. Dr. Șorodoc Victorița, Iași; Asist. Univ. Dr. Tudorașcu Diana-Rodica, Craiova

devreme! (3) Altfel, fiind vorba de o boală cronică ce evoluează rapid, în doar câțiva ani, boala va progresa către stadii din ce în ce mai avansate și severe, iar tratamentul va deveni mai dificil și costisitor. (4)

Boală venoasă cronică (BVC)	Clasificarea CEAP		Semne obiective de BVC	
	Stadii incipiente	C0	Fără semne vizibile sau palpabile	Insuficiență venoasă cronică (IVC)
C1		Telangiectazii sau vene reticulare		
C2		Vene varicoase (≥ 3 mm)		
Stadii avansate	C3	Edem		
	C4a	Pigmentare/eczemă		
	C4b	Lipodermatoscleroză/atrofie albă		
Stadii severe	C5	Ulcer venos vindecat		
	C6	Ulcer venos activ		

TABELUL 1. Clasificarea CEAP a BVC (adaptare după ref. 2).

Chiar dacă BVC/IVC pare relativ simplu de diagnosticat clinic, simptomele „venoase“ (senzație de picioare grele, oboseală, neliniștite sau dureroase, furnicături, înțepături, senzație de arsură, crampe musculare, senzație de picioare umflate, prurit), chiar și unele semne „venoase“ nu sunt specifice, ceea ce poate contribui, pe lângă alți factori, fie la subdiagnosticarea (ignorarea) bolii, fie la subestimarea severității acesteia, mai ales în absența examenului Doppler venos, care ar trebui efectuat aproape de rutină pentru confirmarea diagnosticului. (2,3,5,6) Prezența sau absența simptomelor în diagnosticul stadiului clinic va fi marcată printr-un indice: S – pentru simptome prezente, A – pentru simptome absente (ex. C0S, C2A, C3S etc.). (2)

Atenția noastră s-a îndreptat către practica medicului internist care, prin munca sa holistică și interdisciplinară, în colaborare cu ecografistul vascular, ar putea avea un rol activ în depistarea stadiilor C3-C4 (asumându-ne faptul că stadiile severe C5-C6 se adresează chirurgului vascular/dermatologului, iar stadiile incipiente C0s-C2 pot ascunde des stadii mai avansate, de fapt).

Dacă revenim la datele epidemiologice din literatură, constatăm că profilul pacienților cu stadii avansate C3-C4 de boală venoasă este destul de comun în populația generală, prevalența fiind de 14,7% pentru stadiul C3, respectiv 7,5% pentru stadiul C4 de IVC, ceea ce înseamnă că 2 din 10 subiecți ar putea prezenta semne de IVC în stadiile clinice C3-C4 la o depistare activă. (1) La acest profil de pacienți, internistului îi revine, pe lângă sarcina educării și tratării pacienților, și rolul de a preveni progresia bolii către stadiile severe prin diminuarea factorilor ce i-ar putea accelera evoluția. De aceea, o atenție sporită am acordat factorilor de

risc agravanți ai acestei boli, pe lângă semnele/simptomele bolii, alături de efectuarea Doppler-ului venos în funcție de necesități, dar și de posibilitățile practice. (7,8)

VARICES (Venous Disease Aggravating Risk factors Epidemiological Survey) este un studiu descriptiv, transversal, efectuat în practica medicilor interniști din România, cu scopul de a colecta date epidemiologice privind factorii de risc agravanți și semnele/simptomele de afectare venoasă la pacienți aflați în stadiile clinice C3-C4 de IVC și de a radiografia managementul acestor pacienți. Acest studiu oferă o imagine actualizată a IVC în stadiile clinice avansate (C3-C4) la pacienții care se adresează medicilor interniști din orașele mari din România pentru simptome venoase, sau care prezintă semne de afectare venoasă la nivelul membrilor inferioare. Prin acest proiect pilot vom putea compara/alinia datele noastre la datele epidemiologice internaționale privind co-factorii de risc agravanți, semnele/simptomele și managementul bolii. Aceste date ar putea fi importante pentru a îmbunătăți diagnosticul pacienților și abordarea terapeutică în IVC și pentru a reduce costurile directe și indirecte prin prevenirea progresiei insuficienței venoase cronice către ulcer sau alte complicații.

MATERIALE ȘI METODĂ

Studiul s-a realizat în contextul practicii obișnuite a medicilor interniști. Screening-ul stadiilor clinice C3-C4 de IVC a fost efectuat prin înrolarea în studiu a pacienților consecutivi activi (cu vârsta între 18-65 de ani), care prezentau semne obiective de IVC stadiile clinice C3 (edem), C4a (pigmentare sau eczemă) și C4b (lipodermatoscleroză sau atrofie albă) conform clasificării CEAP, însoțite sau nu de simptome de insuficiență venoasă (senzație de picioare grele, oboseală, neliniștite sau dureroase, furnicături, înțepături, senzație de arsură, crampe musculare, senzație de picioare umflate, prurit). Pacienții au putut accepta sau refuza participarea la programul de screening. Înrolarea în acest studiu nu a necesitat nici o modificare a îngrijirii medicale și terapeutice uzuale a pacienților. Toate datele înregistrate ale pacienților rămân anonime.

Specialiștii interniști au completat informațiile sondajului într-un formular de înregistrare a datelor. Pentru clasificarea pacienților participanți la studiu pe stadiile clinice C3, C4a și C4b, a fost luat în calcul cel mai înalt nivel CEAP.

Toate semnele caracteristice stadiilor C1-C6 de BVC (telangiectazii, vene varicoase, edem, hiperpigmentare, eczemă, lipodermatoscleroză, atrofie albă, ulcer) au fost consemnate în mod aleatoriu în formularul de înregistrare a datelor, fără a sugera în dreptul fiecărui semn obiectiv stadiul clinic căruia ar trebui asigurat, în felul acesta putându-se verifica și cât de familiară le este clasificarea CEAP specialiștilor de medicină internă.

Pentru confirmarea diagnosticului, o atenție sporită s-a acordat ecografiei Doppler vasculare care a fost recomandată de rutină și care s-a realizat în funcție de posibilitățile practice, ca în viața reală, fie direct de către interniști, dacă aceștia erau supraspecializați, fie în colaborare cu specialiști în ecografia vasculară.

Obiectivul primar al studiului a fost de a înregistra principalii co-factori de risc agravanți ai IVC, stadiile C3-C4, precum: ortostatism sau șezut prelungit, obezitate, istoric familial, fumat, lipsa compresiei elastice, antecedente de tromboză venoasă profundă sau superficială, reflux venos diagnosticat prin ecografie Doppler vasculară, constipație, multiparitate, contracepție.

Ca **obiectiv secundar** ne-am propus înregistrarea semnelor obiective și simptomelor la toți pacienții cu IVC stadiile C3-C4 intervievați.

Analiza statistică

Datele colectate au fost analizate și raportate folosind statistici descriptive: frecvență absolută și relativă (procent) pentru datele calitative, medie și deviație standard (media \pm DS) pentru datele cantitative dacă distribuția a fost normală sau mediană (min., max.) dacă distribuția nu a fost normală. Analiza statistică a fost realizată folosind software-ul SPSS (versiunea 16). Probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p \leq 0,05$) a fost considerată prag de semnificație statistică.

În comparația datelor au fost folosite: testele Fisher exact sau Pearson Chi-Square (dacă 20% din frecvențele așteptate au fost mai mici de 5) pentru două grupuri și respectiv Likelihood Ratio pentru mai mult de trei grupuri. Pentru datele în perechi (ex.: folosirea terapiei compresive înainte și recomandarea ei după vizită) a fost folosit testul McNemar.

În cazul în care au fost comparate mai mult de două procente, dacă testul de semnificație general a

indicat semnificație, au fost aplicate teste de comparație multiplă (*post-hoc*) pentru determinarea procentelor între care exista semnificație statistică: teste Fisher exact corectate Bonferroni.

Atât pentru factorii de risc, cât și pentru semnele obiective/simptome, au fost făcute analize *post-hoc* pentru a studia corelațiile cu sexul și grupele de vârstă (< 50 de ani, 50-59 de ani, \geq 60 de ani). De asemenea, a fost analizată corelația dintre factorii de risc agravanți și prezența semnelor obiective/simptomelor.

REZULTATE

Studiul a colectat date de la 151 de pacienți, în perioada octombrie-noiembrie 2015, prin implicarea a 15 medici specialiști de medicină internă. Specialiștii au fost selectați din cele mai mari 10 orașe ale României din punct de vedere al populației (>200.000 de locuitori/oraș). (9) În ordinea alfabetică a orașelor, distribuția pacienților a fost: Brașov (n=10), Brăila (n=19), București (n=45), Cluj-Napoca (n=15), Constanța (n=20), Craiova (n=10), Galați (n=10), Iași (n=6), Ploiești (n=6) și Timișoara (n=10).

Caracteristicile pacienților

VARICES a inclus o populație preponderent feminină, proporția pacientelor (104 femei; 69%) fiind mai mare decât cea a pacienților (47 bărbați; 31%) (Figura 1) și preponderent supraponderal-obeză (Figura 2).

Repartiția pe grupe de vârstă (Figura 3) a indicat o cotă mai crescută (43%) a grupei de vârstă 50-59 de ani cu IVC C3-C4, în practica medicului internist. Deși studiul și-a propus înrolarea pacienților cu vârste între 18-65 de ani, nu au fost identificați pacienți cu vârsta mai mică de 30 de ani care să îndeplinească criteriile de includere. Vârsta medie a fost de $54,85 \pm 7,95$ ani. Mediana (min., max.) caracteristicilor precum vârsta, greutatea, înălțimea, IMC se pot observa în Tabelul 2. Atât sexul feminin, cât și vârsta (> 40 de ani) se menționează în literatură ca factori de risc agravanți ai bolii venoase cronice. (7,10)

4 din 10 pacienți (n = 65; 43,3%) au avut ca principal motiv de consultație prezența simptomelor sau semnelor venoase.

54% dintre pacienți au fost în stadiul C3, 46% în C4a și C4b.

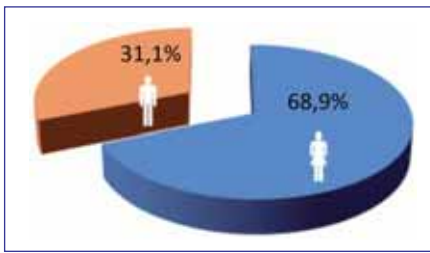


FIGURA 1. Repartiția populației VARICES pe sexe

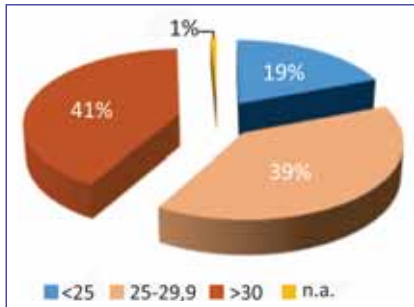


FIGURA 2. Repartiția populației VARICES în funcție de IMC

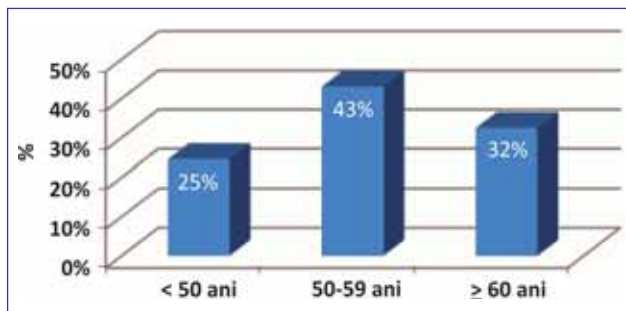


FIGURA 3. Populația VARICES pe grupe de vârstă

Caracteristică	Mediană (min; max)
Vârstă	56 (30; 65) ani
Greutate	83 (47; 146) kg
Înălțime	165 (147; 190) cm
IMC	28,6 (17,1; 46,2) kg/m ²

TABELUL 2. Caracteristicile populației VARICES

Factorii de risc agravanți ai IVC

Ca **obiectiv primar**, la ambele sexe a fost înregistrată prezența următorilor co-factori de risc: ortostatism/poziție șezândă îndelungată, obezitate, istoric familial, fumat, lipsa compresiei elastice, antecedente de tromboză venoasă profundă/superficială (TVP/TVS), reflux venos diagnosticat prin duplex Doppler, constipație. La femei s-a analizat și asocierea multiparității și a contracepției.

Indiferent de sex, toți pacienții au prezentat mulți (≥2) factori de risc agravanți asociați. Din cei 151 de participanți la studiu, 11 (7,3%) au avut doi factori de risc, 24 (15,9%) trei factori de risc, 33 (21,9%) patru factori de risc, 39 (25,8%) cinci factori de risc, 31 (20,5%) șase factori de risc, 12 (7,9%)

șapte factori de risc, 1 (0,7%) opt factori de risc. Nu a existat diferență semnificativă între distribuțiile procentelor pentru numărul factorilor de risc între bărbați și femei ($p=0,192$, Likelihood Ratio).

Frecvența factorilor de risc și distribuția în funcție de sex este detaliată în *Tabelul 3*. Cu excepția fumatului ($p<0,001$) și a lipsei recomandării conținției elastice ($p=0,014$), care au fost semnificativ mai frecvente la bărbați, pentru ceilalți factori de risc agravanți nu s-au observat diferențe semnificativ statistice între cele două sexe. Eventual, în cazul obezității, am putea lua în discuție posibilitatea unei frecvențe mai crescute la femei, comparând procentele de obezi la bărbați (25,5%) și femei (41,3%) și constatând între acestea o diferență ($p=0,068$) mai apropiată de pragul de semnificație statistică ($p=0,05$), dar care nu a fost însă atins, din cauza eșantionului mic al studiului. La fel, în cazul nepurtării ciorapilor elastici, comparând procentele la bărbați (78,4%) și femei (63,5%) se constată între acestea o diferență mai apropiată de, fără a atinge însă, limita de semnificație ($p=0,089$).

Ortostatismul/poziția șezândă prelungită(ă)

Mulți pacienți ($n=108$; 71,5%) percepeau că petrec foarte mult timp în picioare. Analizând împreună cu pacienții cât timp petreceau exact în picioare și cât stăteau jos, rezultatul a fost că aproximativ 6 din 10 pacienți ($n=88$, 58%) petreceau cel puțin 50% din timp în picioare și cca 4 din 10 pacienți ($n=63$, 42%) petreceau peste 50% din timp șezând. Ca profil de activitate, 66 dintre pacienți erau pensionari (49 de femei, 17 bărbați), 8 persoane casnice (femei), restul cu activități în 34 de domenii diferite (vânzări, contabilitate, sistem medical, muncitori, funcționari, ingineri, șoferi, bucătari, liber profesioniști, artă, educație etc.). Profilul pensionarului din România se dovedește a fi acela al unui pensionar activ, procentul celor care petreceau cel puțin 50% din timp stând în picioare fiind chiar mai mare decât în populația generală activă (44 din 66 pensionari, adică 2 din 3 erau expuși la ortostatism prelungit). În cazul celorlalți pacienți, procentul celor care petreceau cel puțin 50% din timp în picioare a fost ceva mai mic (44 din 85 de pacienți, adică 1 din 2 pacienți stăteau mult în picioare), datorită unor activități mai statice, de birou. Atât ortostatismul prelungit, cât și activitatea statică prelungită sunt factori de risc agravați ai IVC; optim ar trebui să existe un echilibru. (7,8,10,11)

Obezitatea

Populația VARICES este o populație preponderent supraponderală/obeză. Aproximativ 2 din 10

pacienți (23%) aveau greutate normală ($IMC < 25$), 4 din 10 (40%) erau supraponderali ($IMC = 25-29,9$), 3-4 din 10 (36%) obezi ($IMC \geq 30$) (Figura 2). Obezitatea în sine este factor de risc agravant în cazul patologiei cardiovasculare, în general, și a celei venoase, în particular. (7,8,10,11,12)

Istoricul familial

124 pacienți de (82%) au relatat despre istoricul lor familial de BVC/IVC. Dintre aceștia, 92 au prezentat istoric familial de BVC/IVC: tatăl ($n=22$; 17,7%), mama ($n=61$; 49%), ambii părinți ($n=9$; 7,3%). Fără istoric: $n=32$; 26%. Istoricul familial de BVC/IVC este descris în literatură ca factor de risc agravant. (7,8,10)

Fumatul

Fumatul a fost semnificativ mai frecvent la bărbați 44,7% comparativ cu 13,5% la femei ($p=0,018$). El este recunoscut ca factor de risc agravant pentru patologia vasculară în general. (8)

Lipsa compresiei elastice

51% dintre pacienți (unul din doi) nu mai primiseră recomandare de compresie elastică. Lipsa recomandării conținței elastice a fost semnificativ mai frecventă în cazul bărbaților, 66%, comparativ cu 44% la femei ($p=0,014$), probabil și din cauza rezervei medicilor în a recomanda această măsură terapeutică sexului masculin, fără justificare medicală însă. 68% nu purtasera niciodată ciorapi elastici. Doar 48 de pacienți (32%) purtasera ciorapi elastici, dintre care numai 5 (3,3%) zilnic (!). Lipsa conținței elastice/noncompliance la conțința elastică este descrisă în literatură ca factor de risc agravant. (13)

Antecedentele de TVP/TVS/TE

Antecedentele de TVP/TVS/TE reprezintă factor de risc. (10) 1 din 5 pacienți ($n=32$, 21,2%) au prezentat istoric de tromboză venoasă profundă (TVP), tromboză venoasă superficială (TVS) sau TE (tromboembolism pulmonar) (un singur caz din ultima categorie). La acești pacienți ne-a interesat dacă aderența la compresia elastică a fost mai mare. În acest sens, am observat că 20 de pacienți (62,5%) au purtat ciorapi elastici, adică un procent mai mare decât în populația studiului; însă doar 2 pacienți îi purtau zilnic (adică un procent foarte mic: 6,3%). Rolul compresiei elastice în absența farmacoterapiei, pe de altă parte, rămâne destul de controversat pentru prevenirea sindromului post-trombotic la pacienții cu istoric de tromboză (nivel de dovezi

2B), în timp ce asocierea medicației la compresia elastică reduce rata recurenței TVP. (14,15,16)

Refluxul venos

Recomandarea unui duplex Doppler color ar trebui efectuată de rutină pentru diagnosticul IVC (grad de recomandare 1A), fiind considerat un test sigur, noninvaziv, cost-eficient și de încredere. (6,17,18) Totuși, doar la 125 de pacienți (83%) medicii au recomandat această investigație, chiar dacă în majoritatea celorlalte cazuri, pacienții declaraseră că nu mai efectuaseră anterior un Doppler vascular, ceea ce înseamnă că în 2 din 10 de cazuri medicii s-au bazat doar pe simțul clinic, ceea ce este de admirat, însă posibil insuficient pentru a certifica diagnosticul. Dintre pacienții cărora li s-a recomandat acest examen, cca 7 din 10 pacienți ($n=90$; 72%) s-au întors cu rezultatele, rezultate care, în 83% dintre cazuri ($n=75$) au evidențiat prezența refluxului în sistemul venos superficial ($n=42$; 47%), în sistemul venos profund ($n=12$; 13%) sau în ambele ($n=21$; 23%). La 15 din cei 32 de pacienți (47%) cu istoric de tromboză a fost evidențiată prezența refluxului și/sau a trombozei. De asemenea, la 60 din 119 pacienți fără istoric de tromboză (50%) refluxul venos a fost prezent.

Constipația

46 de pacienți (30,5%) prezentau constipație. Și acest factor de risc agravant este descris în literatură, fie ca atare, fie ca și consum scăzut de fibre. (7, 8,11)

Multiparitatea și contracepția

Din 104 femei, 90 (86,5%) avuseseră nașteri. 27 (26%) au avut o naștere, 43 (41%) două, 16 (15%) trei, 2 (2%) patru, 1 (1%) a avut cinci și 1 (1%) a avut opt nașteri. Doar 3 (2,9%) utilizau contraceptive. Multiparitatea (după vârsta de 40 de ani) și contracepția (sub vârsta de 40 de ani) sunt considerate factori de risc agravanți. (7,10,11) 77 de femei (74%) au declarat că sunt la menopauză. Niciuna nu urma terapie de substituție hormonală.

Studiind corelația dintre factorii de risc și grupele de vârstă (<50 de ani, 50-59 de ani, ≥ 60 de ani), nu s-au observat diferențe semnificativ statistice între grupele de vârstă, cu o singură excepție: comparând procentele de fumători s-a constatat o diferență semnificativă între grupe (0,018, Likelihood Ratio) și anume, mai precis, între fumătorii sub 50 de ani (37,8%) și cei peste 60 de ani (12,0%). De

Factorii de risc agravanți	Toți (n=151)	♂ (n=104; 69%)	♀ (n=47; 31%)	p*
Ortostatism prelungit	108 (71,5%)	76 (73%)	32 (68%)	0,562
Poziție șezândă îndelungată	68 (45%)	46 (44%)	22 (47%)	0,860
Obezitate (IMC ≥ 30)	55 (36,4%)	43 (41,3%)	12 (25,5%)	0,068
Istoric familial de BVC/IVC	92 (74,2%)	67 (70,5%)	25 (86,2%)	0,144
Constipație	46 (30,5%)	35 (33,7%)	11 (23,4%)	0,253
Fumat	35 (23,2%)	14 (13,5%)	21 (44,7%)	<0,001
Lipsa de recomandare a compresiei elastice	76 (51%)	45 (44%)	31 (66%)	0,014
Lipsa purtării ciorapilor elastici	103 (68,2%)	66 (63,5%)	37 (78,4%)	0,089
Antecedente de TVP/TVS	32 (21,2%)	25 (24%)	7 (15,2%)	0,282
Reflux venos diagnosticat prin duplex Doppler (efectuat la 90 de pacienți)	75 (83,3%)	55 (87,3%)	20 (74,1%)	0,102

TABELUL 3. Distribuția factorilor de risc agravanți în populația VARICES, în funcție de sex

* Testul Fisher Exact

asemenea, o diferență apropiată de pragul de semnificație statistică, fără a-l atinge însă, a apărut între grupele de vârstă în cazul poziției șezânde prelungite ($p=0,068$, Likelihood Ratio).

Semnele obiective și simptomele bolii

Ca *obiectiv secundar* ne-am propus înregistrarea semnelor obiective și simptomelor de IVC la toți pacienții intervievați, datele fiind centralizate în Tabelul 4.

În privința semnelor obiective, s-a constatat că telangiectaziile ($p=0,047$) și edemul ($p=0,019$) au fost semnificativ mai frecvente la femei, în timp ce hiperpigmentarea a fost semnificativ mai frecventă la bărbați ($p=0,026$). Dintre simptome, femeile au acuzat cu o frecvență semnificativ mai mare senzația de picioare umflate ($p=0,003$) și de picioare ne-

liniștite ($p=0,042$). Pentru restul semnelor și simptomelor nu s-au observat diferențe statistic semnificative între cele două sexe. Simptomele venoase au apărut în special:

- la sfârșitul zilei ($n=137$; 90,7%);
- noaptea ($n=42$; 27,8%);
- după ortostatism prelungit ($n=121$; 80,1%);
- vara ($n=104$; 68,9%);
- după o baie caldă ($n=22$; 14,6%);
- după ciclul menstrual, la femei ($n=11$; 10,7%).

Simptomele a căror apariție era legată de căldură au fost relatate cu frecvență semnificativ mai mare de către femei (simptome vara, $p=0,001$; după baie caldă, $p=0,016$).

Studiind corelația dintre semne/simptome și grupele de vârstă (<50 de ani, 50-59 de ani, ≥ 60 de ani), nu s-au observat diferențe semnificativ statis-

Semne/simptome	Toți (n=151)	♂ (n=104; 69%)	♀ (n=47; 31%)	p
Telangiectazii	97 (64,7%)	72 (69,9%)	25 (53,2%)	0,047*
Vene varicoase	133 (88,1)	89 (86,4%)	44 (93,6%)	0,196*
Edem	127 (84,7%)	92 (89,3%)	35 (74,5%)	0,019*
Hiperpigmentare/eczemă	63 (42%)	37 (35,9%)	26 (55,3%)	0,026*
Lipodermatoscleroză/atrofie albă	6 (4%)	3 (2,9%)	3 (6,4%)	0,378*
Furnicături/ace	44 (29,1%)	31 (29,8%)	13 (27,7%)	0,788*
Senzația de arsură la picioare	56 (37,1%)	41 (39,4%)	15 (31,9%)	0,376*
Picioare dureroase	107 (70,9%)	73 (70,2%)	34 (72,3%)	0,788*
Crampe musculare	62 (41,1%)	44 (42,3%)	18 (38,3%)	0,643*
Senzația de picioare umflate	121 (80,1%)	90 (86,5%)	31 (66,0%)	0,003*
Senzația de picioare grele	134 (88,7%)	93 (89,4%)	41 (87,2%)	0,694*
Prurit	31 (20,5%)	23 (22,1%)	8 (17%)	0,473*
Senzația de picioare neliniștite	35 (23,2%)	29 (27,9%)	6 (12,8%)	0,042*
Senzația de picioare oboseite	115 (76,2%)	80 (76,9%)	35 (74,5%)	0,743*

TABELUL 4. Distribuția semnelor/simptomelor în populația VARICES, în funcție de sex

* Testul Fisher Exact

* Pearson Chi-Square

tice între grupe, cu o singură excepție: comparând procentele de pacienți cu senzația de arsură pe grupele de vârstă s-a constatat o diferență semnificativă între acestea (0,011, Likelihood Ratio) și anume, mai precis, între cei sub 50 de ani (48,6%) și cei între 50-59 de ani (23,4%) și respectiv cei între 50-59 de ani (23,4%) și cei peste 60 de ani (46,0%).

De asemenea, a fost studiată și asocierea semnelor/simptomelor cu factorii de risc agravanți. S-au observat următoarele asocieri semnificativ statistice:

- *Edemul* a fost semnificativ mai frecvent la persoanele obeze (92,6% față de persoanele fără obezitate 80,0%, $p=0,040$), Pearson Chi-Square;
- *Senzația de picioare umflate* a fost mai frecventă la femei (86,5% față de bărbați 66%, $p=0,003$), Pearson Chi-Square;
- *Furnicăturile, crampele musculare și senzația de picioare neliniștite* au fost semnificativ mai frecvente la persoanele care suferă de constipație, comparativ cu cele care nu suferă: 45,7% vs. 21,9% ($p=0,003$); 54,3% vs. 35,2% ($p=0,028$); 34,8% vs. 18,1% ($p=0,025$), Pearson Chi-Square;
- *Senzația de picioare neliniștite* a fost semnificativ mai frecventă la nefumători (27,6%) comparativ cu fumătorii (8,6%), $p=0,019$, Pearson Chi-Square, posibil în corelație și cu sexul, acest simptom fiind declarat în special de femei (la care procentajul fumătoarelor a fost mai mic comparativ cu lotul bărbaților);
- *Hiperpigmentarea/eczemele* au fost semnificativ mai frecvente la cei care nu au avut recomandare de compresie elastică (54,2% comparativ cu 30,3% la cei cu recomandare, $p=0,003$, Pearson Chi-Square) și/sau nu au purtat ciorapi elastici (55,3% comparativ cu 35,9% la cei care i-au purtat, $p=0,026$, Pearson Chi-Square), de asemenea, posibil în corelație și cu sexul, acest semn apărând în special la bărbați (la care procentajele recomandării/purtării compresiei elastice au fost mai mici comparativ cu cele ale femeilor);
- *Crampele musculare au fost semnificativ mai frecvente la cei care stăteau mult în picioare* (48,1%) comparativ cu cei care nu stăteau (23,3%), $p=0,005$, Pearson Chi-Square. Senzația de durere s-a apropiat de pragul de semnificație statistică la cei care petreceau mult timp în poziție șezândă, fără a-l atinge însă, probabil din cauza lotului mic de pacienți ($p=0,062$);
- *Crampele musculare și senzația de picioare umflate* au fost semnificativ mai frecvente la

pacienții cu istoric de TVP/TVS, comparativ cu cei fără acest istoric: 56,3% vs. 36,4%, $p=0,043$; 93,8% vs. 76,3%, $p=0,028$, Pearson Chi-Square.

Managementul IVC

Înrolarea în studiul VARICES nu a necesitat nici o modificare a îngrijirii medicale și terapeutice uzuale a pacienților.

Studiul a evaluat:

- Cât de familiară le este clasificarea clinică CEAP specialiștilor de medicină internă?
- Ce procent de pacienți au primit sfaturi legate de stilul de viață și îngrijiri medicale înainte de vizită?
- Ce tip de tratament au primit pacienții înainte și după vizită?
- Ce procent de pacienți ar trebui urmăriți în continuare de către un medic specialist în vene?
- În ce măsură se recomandă duplex Doppler-ul color în practică?

Clasificarea clinică CEAP s-a dovedit a fi foarte familiară medicilor specialiști de medicină internă, în 85,4% dintre cazuri pacienții fiind corect încadrați în stadiile C3, C4a și C4b.

În privința sfaturilor referitoare la stilul de viață și a îngrijirilor medicale, 149 de pacienți au răspuns la ambele întrebări. Dintre aceștia, 85 (75,05%) primiseră anterior și sfaturi și îngrijiri medicale, 17 (11,41%) primiseră doar sfaturi, 8 (5,37%) primiseră numai îngrijiri și restul de 39 (26,17%) nu primiseră nici sfaturi, nici îngrijiri medicale.

Tratamentul recomandat atât înainte, cât și după vizită a fost în principal compresiv și medicamentos.

- Înainte de vizită *compresia elastică* era folosită de către 28% dintre pacienți, iar în timpul vizitei a fost recomandată în proporție de 70,7%, cele două procente fiind diferite semnificativ statistic ($p<0,0001$, testul McNemar).
- *Medicamentele venoactive* erau folosite înainte de vizită în proporție de 66,2%, iar în timpul vizitei au fost recomandate în proporție de 98%, diferența fiind semnificativă statistic ($p<0,0001$, testul McNemar).
- *Tratamentul anticoagulant* era folosit înainte de vizită în proporție de 6,7%, iar ulterior vizitei a fost recomandat în proporție de 4%, nesemnificativ statistic ($p=0,344$, testul McNemar).
- *Scleroterapia* fusese utilizată înainte în proporție de 4%, iar după a fost recomandată la

doar 0,7% dintre pacienți ($p=0,125$, testul McNemar).

- *Ablația endovenoasă* fusese utilizată în proporție de 0,7% și a fost recomandată apoi la 1,3% dintre pacienți ($p=1,000$, testul McNemar).
- *Chirurgia deschisă* fusese utilizată de 1,3% dintre pacienți, ulterior vizitei a fost recomandată la 6,0% dintre pacienți, cu o diferență apropiată de pragul de semnificație, fără a atinge însă ($p=0,065$, testul McNemar).

La 92 de pacienți (63%) medicii interniști au considerat necesară urmărirea pacienților în colaborare cu un alt specialist: 46,9% împreună cu un ecografist vascular; 24% împreună cu un chirurg vascular; 12,5% împreună cu un dermatolog; 13,5% altă specialitate.

40 de (26,5%) pacienți făcuseră un duplex Doppler cândva, înainte de vizită. Această investigație a fost efectuată la 90 de (60%) pacienți în cadrul VARICES.

DISCUȚII

Studiul VARICES s-a efectuat cu scopul de a analiza frecvența factorilor de risc agravanți și a semnelor/simptomelor de afectare venoasă în stadiile clinice avansate C3, C4a și C4b de insuficiență venoasă cronică (stadii definite conform clasificării CEAP revizuite) (2,3). Populația studiului ($n=151$) a fost selectată din practica specialiștilor de medicină internă care profesază în cele mai mari 10 orașe din România (Brașov, Brăila, București, Cluj-Napoca, Constanța, Craiova, Galați, Iași, Ploiești și Timișoara, orașe cu peste 200.000 de locuitori fiecare). (9)

Date epidemiologice despre prevalența/incidența bolii venoase cronice, precum și a factorilor săi de risc agravanți sunt prezente în literatură, fie în studii naționale care au evaluat situația în anumite țări, regiuni sau orașe, fie în cercetări globale care au extins analiza la nivel mondial. (1,4,7,8,18-39) Pentru România, deși datele nu sunt publicate, s-au comunicat în cadrul diverselor congrese științifice naționale date epidemiologice despre prevalența bolii venoase cronice, identificată ca fiind: 36% (studiul SEPIA, 2004); 48% (studiul VeinPREVENT, 2009); 68% (studiul VEIN PREVENT II, 2011) și a edemului de gambă de origine venoasă a cărui prevalență a fost raportată ca fiind de 26% (studiul PEGAS, 2006) în populația generală. Cele mai recente date epidemiologice legate de România sunt cele din programul Vein Consult (2012), la care țara noastră a luat parte împreună cu alte 19

țări din Europa Centrală și de Est, Europa de Vest, America Latină și Orientul Apropiat și Îndepărtat și în care prevalența la nivel global a bolii venoase cronice a fost raportată ca fiind de 83,6%, cu o distribuție pe stadiile clinice CEAP de: 19,7% (C0S), 21,7% (C1), 17,9% (C2), 14,7% (C3), 7,5% (C4), 1,4% (C5) și 0,7% (C6), cu limitarea legată de faptul că fiind un program complex (a inclus 95.000 de subiecți) desfășurat doar cu ajutorul medicilor de familie (6.232 de medici) în țări atât de diferite ca posibilități economice, diagnosticul bolii a fost unul în principal clinic, bazat pe simptomele/semnele venoase conform clasificării CEAP, fiind aproape imposibil a instrui toți medicii de familie în ceea ce privește investigația duplex Doppler pentru confirmarea diagnosticului. (1) Un alt aspect interesant pe care l-a relevat programul Vein Consult a fost acela că gradul de trimitere a pacienților către medicii specialiști crește cu gradul de severitate a bolii, de la 4,1% (în C0s) până la 60,2% din cazuri (în C6). (1)

În studiul VARICES atenția noastră s-a îndreptat nu către stadiile incipiente (C0-C2, care sunt cel mai frecvent în grija medicului de familie), nici către stadiile cele mai severe (C5-C6, care ajung în îngrijirea dermatologilor și a chirurgilor vasculari), ci către stadiile intermediare, dar avansate de boală (C3-C4) și care se pot intersecta cu practica medicului internist.

Alegerea specialiștilor de medicină internă s-a efectuat prin prisma profilului activității lor holistice și interdisciplinare; medicul internist, în colaborare cu ecografistul vascular, dar și cu celelalte specialități, ar putea avea un rol activ în depistarea stadiilor avansate de boală și în prevenirea progresiei acestora către stadii severe, cu impact pozitiv asupra calității vieții, dar și economic, prin reducerea costurilor tratării complicațiilor. Astfel că, pe lângă confirmarea unor date epidemiologice deja cunoscute despre patologia venoasă, studiul VARICES și-a propus și o radiografie a managementului acestei afecțiuni în practica specialiștilor de medicină internă din România, o specialitate aflată la intersecția tuturor specialităților care pot diagnostica și trata această afecțiune.

Studiul VARICES a confirmat la pacienții cu IVC stadiile clinice CEAP C3-C4, în practica medicilor interniști, următoarele date de prevalență a factorilor de risc agravanți:

- *Sexul feminin* – boala este de 2,2 ori mai frecventă la femei (68,9%) decât la bărbați (31,1%), independent de vârstă; ca o comparație procentele raportate în programul Vein

Consult sunt 68,4% femei și 31,6% bărbați pentru BVC în general; (1)

- *Vârsta* medie a fost de 54,85±7,95 ani, mai mare decât cea raportată în literatură pentru BVC în general (50,6±16,9 ani), însă rezultatul nostru este explicabil întrucât în VARICES sunt incluse stadii avansate de boală, severitatea acestei boli fiind direct proporțională cu vârsta; (1)
- *Ortostatismul/șezutul prelungit* – în datele din literatură se descrie un procent de 70% (7) de pacienți în ortostatism prelungit. Acest rezultat a fost relevat și de studiul nostru în baza declarației pacienților (71,5% dintre pacienții VARICES au spus că petrec mult timp în picioare). O anamneză mai amănunțită însă a arătat că doar 58% dintre ei petrec ≥50% din timp în ortostatism, 42% petrec >50% din timp în poziție șezândă, independent de sex și vârstă;
- *Obezitatea* (IMC≥30) – a avut o prevalență de 36,4%, cu tendința de a fi de 1,6 ori mai frecventă la femei, independent de vârstă; mediana IMC din studiu a fost de 28,6 kg/m², peste valoarea medie din literatură de 27,34 kg/m², raportată pentru Europa Centrală și de Est, iar asocierea mai frecventă cu sexul feminin în studiul nostru pare în contrast cu datele din literatură care indică un IMC semnificativ mai crescut la bărbați față de femei; (1)
- *Istoricul familial* – a fost asociat la 74,2% dintre pacienți, independent de sex și vârstă, într-un procent mai mare decât cel descris în literatură, de 50-56%; (7)
- *Constipația* – a avut o prevalență de 30,5%, independent de sex și vârstă, înscriindu-se în parametrii identificați în literatură 29-40%; (7)
- *Fumatul* – 23,2% fumători, semnificativ mai mulți bărbați (44,7%) comparativ cu femeile (13,5%), iar frecvența scade cu vârsta (de la 37,8% sub 50 de ani, la 12% peste 60 de ani);
- *Lipsa de recomandare a compresiei elastice* (51%, de 1,5 ori mai frecventă la bărbați) și lipsa purtării ciorapilor elastici (68,2%), independent de vârstă;
- *Antecedente de TVP/TVS* – au fost identificate la 21,2% dintre pacienți, independent de sex și vârstă, în procent mai mic decât cele descrise în literatură (40,3% la bărbați și 32,3% la femei); (7)
- *Refluxul venos* a fost raportat la 83,3% (n=75) dintre pacienții care au fost investigați prin

duplex Doppler (n=90), procentul pacienților investigați prin ecografie Doppler fiind de 60% din totalul populației de studiu. Cu alte cuvinte, refluxul venos a putut fi documentat la aproximativ 1 din 2 pacienți.

Telangiectaziile au fost prezente la 64,7% dintre pacienți (mai frecvente la femei), venele varicoase la 88,1%, edemul la 84,7% (mai frecvent la femei și la cei obezi), hiperpigmentarea/eczema la 42% (mai frecvente la bărbați și la cei fără compresie elastică), lipodermatoscleroza/atrofia albă la 4%, furnicături/ înțepături la 29,1%, senzația de arsuri 37,1%, picioare dureroase/obosite la 70,9%, crampe musculare la 41,1% (mai frecvente la cei cu ortostatism prelungit și la cei cu istoric de TVP/TVS), senzația de picioare umflate la 80,1% (mai frecventă la femei și la cei cu istoric de TVP/TVS), senzația de picioare grele la 88,7%, prurit la 20,5%, picioare neliniștite la 23,2% (mai frecvente la femei și nefumători).

În ansamblu, putem considera rezultatele studiului VARICES consistente cu datele din literatură, atât în ceea ce privește ponderea factorilor de risc agravanți, cât și profilul clinic al bolii (semne/simptome). Studiul relevă în plus unele asocieri interesante între factorii de risc, sex, vârstă și tabloul clinic și ne oferă o situație actualizată a managementului acestei patologii în practica specialiștilor de medicină internă din România.

Mai presus de toate, prezentul studiu pare să confirme prezența diferitelor verigi patogenice, precum cea inflamatorie și trombotică, ce stau la baza IVC. (40-50)

Limitările studiului ar putea consta în numărul mic de pacienți, precum și în faptul că protocolul VARICES a fost cel al unui studiu strict descriptiv, fără a lua din start în calcul testarea asocierilor între variabilele studiului. Am considerat totuși că panoul mic de pacienți poate fi acceptabil prin prisma faptului că atât factorii de risc agravanți, cât și semnele/simptomele bolii sunt deja validate de numeroase studii, deci nu mai trebuie dovedite, iar asocierile provenite în urma analizelor post-hoc între variabilele studiului care, de altfel, au relevat unele rezultate interesante, considerăm că pot constitui, cel puțin, ipoteze pentru viitoare studii.

CONCLUZIE

Răspândirea largă a insuficienței venoase cronice (IVC) a fost confirmată de multiple studii epidemiologice la nivel mondial. VARICES ne oferă o cunoaștere actualizată a principalilor factori de risc agravanți și a frecvenței actuale a semnelor și simp-

tomelor de IVC în stadiile clinice avansate C3-C4. Specialiștii de medicină internă în colaborare cu specialiștii în ecografia Doppler vasculară ar putea avea un rol major în prevenirea și întârzierea progresiei IVC.

MULȚUMIRI

Suntem profund recunoscători tuturor pacienților care au acceptat să participe la acest studiu și tuturor centrelor care au contribuit la recrutarea pacienților. Studiul VARICES a fost coordonat de că-

tre Prof. Dr. Minerva-Rodica Muraru (Centrul Medical „Sf. Spiridon Vechi“, București). Analiza statistică a fost efectuată de către Prof. Dr. Cristian-Răsvan Băicuș (Spitalul Clinic Colentina, București) și Eugenia Panaitescu (Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București), cărora le mulțumim pentru plus valoarea adăugată acestei cercetări.

Studiul a fost realizat cu sprijinul Alfa Wassermann.

Declararea potențialelor conflicte de interes:

Nu s-au raportat conflicte de interes.

BIBLIOGRAFIE

- Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: Results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012; 31: 105-115.
- Eklof Bo., Rutherford R.B., Bergan J.J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004; 40: 1248-1252.
- Eklof Bo., Perrin M., Delis K.T., Rutherford R.B., Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009; 49: 498-501.
- Rabe E., Pannier F., Ko A., Berboth G., Hoffmann B., Hertel S. Incidence of Varicose Veins, Chronic Venous Insufficiency and Progression of the Disease in the Bonn Vein Study II (abstract). *J Vasc Surg.* 2010; 51: 791.
- Lattimer C.R. CVD: a condition of underestimated severity. *Int Angiol.* 2014; 33: 222-228.
- Giurcăneanu C., Tătaru A., Rotaru M., Gheucă-Solovăstru L., Popescu C., Constantin M.M., Nedelcu I., Nicolescu A. Actualizarea Ghidului Național de Boală Venosă Cronică. Updating Chronic Venous Disease National Guideline. *DermatoVenerol* 2015. 60: 187-195.
- Agus G.B., Mattana P., Carelli F. Monitor 2010: Italian epidemiological survey on chronic venous diseases. *Acta Phleb.* 2012; 13: 9-17.
- Matic M., Matic A., Djuran V., Gajinov Z., Prcic S., Golusin Z. Frequency of Peripheral Arterial Disease in Patients With Chronic Venous Insufficiency. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jan; 18 (1): e20781.
- <http://www.mediafax.ro/social/topul-oraselor-din-romania-in-functie-de-numarul-de-locuitori-12625040>; 2014.
- Alberto C. Frati Munari. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Parte 2: su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. *Arch Cardiol Mex.* 2014; 84(2): 110-116.
- Chudek J1., Kocelak P., Ziaja D., Owczarek A., Ziaja K. The influence of Body Mass Index on chronic venous disorders therapy. *Int Angiol.* 2013; 32(5): 471-478.
- Chudek J., Kocelak P., Ziaja D., Owczarek A., Ziaja K. Compliance in pharmacotherapy in patients with chronic venous disorders; *Int Angiol* 2012; 31(4): 393-401.
- Kahn S.R., Shapiro S., Wells P.S. et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2014; 383: 880-888.
- Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011. 53(5 Suppl):2S-48S.
- Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352.
- Andreozzi G.M. et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2015;132:1891-1897.
- Ginsberg J.S. Peripheral Venous Disease. Chapter 81 in Goldman's Cecil Medicine 2016; 25th edition Elsevier/Saunders.
- Lohr J.M., Bush R.L. Venous disease in women: Epidemiology, manifestations, and treatment. *J Vasc Surg* 2013; 57: 37S-45S.
- Evans C., Fowkes F., Ruckley C. et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53:149-153.
- Scuderi A., Raskin B., Assal F. et al. The incidence of venous disease in Brazil based on the CEAP classification. *Int Angiol.* 2002; 21:316-21
- Rabe E., Pannier-Fischer F., Bromen K. et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie* 2003; 32: 1-14.
- Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40 095 patients. *Phlebologie.* 2003; 18: 110-122.
- Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C. et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *J Vasc Surg.* 2004; 40: 650-659.
- Chiesa R., Marone E.M., Limoni C. et al. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30: 422-429.
- Schoevaerds J.C., Staelens I. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium. *Phlebologie* 2007; 22: 171-178.
- Zahariev T., Anastassov V., Girov K. et al. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. *Int Angiol.* 2009; 28: 303-310.
- Criqui M.H., Jamosmos M., Fronck A. et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158: 448-456.
- Hobbs S.D., Sam R.C., Bhatti A., Rehman A., Wilmsink A.B., Adam D.J. et al. The low incidence of surgery for non-cardiac vascular disease in UK Asians may be explained by a low prevalence of disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 494-499.
- Schultz-Ehrenburg U., Weindorf N., Matthes U., Hirche H. An epidemiologic study of the pathogenesis of varices. The Bochum study I-III. *Phlebologie.* 1992; 45(4): 497-500.

30. Robertson L., Lee A.J., Evans C.J., Boghossian S., Allan P.L., Ruckley C.V. et al. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013; 1: 59-67.
31. Švestková S., Pospíšilová A. Risk factors of chronic venous disease inception. *Scripta Medica* (BRNO). 2008; 81(2): 117-128.
32. Musil D., Herman J. Chronic venous insufficiency - outpatient monitoring of risk factors. *Vnitř Lék* 2003; 49: 11.
33. Canonico S., Gallo C., Paolisso G. et al. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology* 1998; 49: 129-135.
34. Gundersen J., Hauge M. Hereditary factors in venous insufficiency. *Angiology* 1969; 20: 346-355.
35. Hobson J. Venous insufficiency at work. *Angiology* 1997; 48: 577-582.
36. Lionis C. et al. Chronic venous insufficiency. A common health problem in general practice in Greece. *Int Angiology* 2002; 1: 86-92.
37. Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O. et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1420-1424.
38. Van der Velden S.K., Shadid N.H., Nelemans P.J., Sommer A. How specific are venous symptoms for diagnosis of chronic venous disease? *Phlebology* 2014; 29(9): 580-586.
39. McDaniel J.C., Browning K.K. Smoking, Chronic Wound Healing, and Implications for Evidence-Based Practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014; 41(5): 415-E2.
40. Collison J.L. et al. Heterogeneity in the Locomotory Behavior of Human Monocyte Subsets over Human Vascular Endothelium In Vitro. *J Immunol* 2015; 195:1162-1170.
41. Thomas G. et al. Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1306-1316.
42. Saja M.F. et al. Triglyceride-Rich Lipoproteins Modulate the Distribution and Extravasation of Ly6C/Gr1(low) Monocytes. *Cell Rep* 2015; 12: 1802-1815.
43. Chwała M., Szczekliki W., Szczekliki M., Aleksiejew-Kleszczyński T., Jagielska-Chwała M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 24 (1):5-14.
44. Zhan H.T., Bush R.L. A review of the current management and treatment options for superficial venous insufficiency. *World J Surg*. 2014 Oct. 38(10): 2580-2588.
45. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014; 130 (4): 333-346.
46. Bryan L.J., Callas P.W., Criqui M.H., Cushman M. Higher soluble P-selectin is associated with chronic venous insufficiency: the San Diego Population Study. *Thromb Res*. 2012 Nov. 130(5):716-719.
47. Mannello F., Raffetto J.D. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res* 2011; 3(2):149-158.
48. Alberto C. Frati Munari. Importancia médica del glucocáliz endotelial. *Arch Cardiol Mex*. 2013; 83(4): 303-312.
49. Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta* 1862. 2016; 1964-1974.
50. Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous disease – Part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta* 1862. 2016; 1900-1908.

VARICES (VENOUS DISEASE AGGRAVATING RISK FACTORS EPIDEMIOLOGICAL SURVEY)

Prof. Minerva-Rodica Muraru, MD, PhD, on behalf of VARICES Investigators*

Medical Center "Sf. Spiridon Vechi", Bucharest

ABSTRACT

Aim. VARICES is a cross-sectional descriptive survey aiming to collect epidemiological data on aggravating risk factors and signs/symptoms of venous damage in patients with chronic venous insufficiency (CVI) clinical stages C3-C4 and to offer a snapshot of the management of these patients in the practice of internal medicine specialists from Romania.

Method. Screening for the clinical stages C3-C4 of CVI was to be performed by enrolling in the survey all consecutive active patients (with age between 18-65 years) having signs/symptoms of C3-C4 clinical stages of CVI according to the CEAP classification. The primary objective was to evaluate the patients from the perspective of the associated aggravating risk factors frequency (prolonged standing or sitting, obesity, family history, smoking, lack of elastic compression, previous deep or superficial venous thrombosis, venous reflux, constipation, multiparity, contraception). The secondary objective was to analyze the frequency of signs and symptoms of venous insufficiency.

Results. The survey has collected data from 151 patients during October - November 2015, by involving 15 specialists of internal medicine from 10 big cities of Romania. Clinical stages C3-C4 of CVI were more frequent in women (68.9%) than in men (31.1%) and the mean age of study population was 54.85 ± 7.95 years. Aggravating risk factors of the disease have been reported with the following frequency: family history 74.2%; lack of elastic compression application 68.2%; prolonged standing 58%; prolonged sitting 42%; obesity 36.4%, constipation 30.5%; smoking 23.2%. Signs of the disease were reported with the following frequency: varicose veins 88.7%, edema 84.7%, telangiectasies 64.7%, hiperpigmentation/eczema 42%, lipodermatosclerosis/white atrophie 4%. Symptoms of the disease appeared with the frequency: heavy legs sensation 88.7%, swollen legs sensation 80.1%, tired legs sensation 76.2%, pain 70.9%, muscle cramps 41.1%, burning sensation in the legs 37.1%, tingling/"pin and needles" 29.1%, restless legs 23.2%, itching 20.5%.

Conclusion. VARICES survey underlines the importance of the screening for clinical stages C3-C4 of CVI active patients in the practice of internal medicine specialists. It is necessary to continue this epidemiological survey and expand the significance of the investigation, with the possibility of applying the treatment for this condition as recommended by the therapeutic current guidelines, in order to increase adherence and therapeutic efficacy.

Keywords: Chronic Venous Disease – Chronic Venous Insufficiency – CEAP C3-C4 – Cross-sectional survey – Epidemiology – Aggravating risk factors – Internal medicine

INTRODUCTION

Chronic venous disease (CVD) is a common condition, which is present in approximately 8 out of 10 subjects in the general population. (1) Its diagnosis is primarily a clinical one, CVD patients may be classified, depending on their objective signs, in one of the seven clinical stages (C0-C6) according to CEAP classification (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) (Table 1). (2)

Starting from the clinical stage C3 it is correct to use the term **Chronic Venous Insufficiency (CVI)** and NOT the "chronic venous disease" one, as the edema onset marques a critical point in the clinical evolution of the disease from early to advanced stages, the veins becoming functionally obsolete, with stasis and chronic venous hypertension. From this stage the treatment initiation is a must, in case it not already in place! (3) Otherwise, as it is a chronic disease that evolves rapidly, within just a

Correspondence address:

Minerva-Rodica Muraru, MD, PhD, Medical Center "Sf. Spiridon Vechi", 5-7, Piața Națiunilor Unite Street, Bucharest

E-mail: minervamuraru@yahoo.com

*Cișmigiu Daniela-Crizantema, MD, Constanța; Crăciun Creola-Zvetlana, MD, Ploiești; Ghionea Gabriela, MD, Bucharest;

Assoc. Prof. Gligor Elena, MD, PhD, Cluj-Napoca; Henegar Emil, MD, Brașov; Molnar Cristina-Rodica, MD, Timișoara;

Mureșan Anca, MD, Bucharest; Pechi Georgeta, MD, Bucharest; Popa Pavel, MD, Brăila; Popazu Corina, MD, Galați;

Prisăcaru Florentina, MD, Brăila; Raica Adriana-Didona, MD, Constanța; Sipciu Doina, MD, Bucharest;

Lecturer Șorodoc Victorița, MD, PhD, Iași; Univ. Assist. Tudorașcu Diana-Rodica, MD, PhD, Craiova

few years, the disease will progress to increasingly more advanced and severe stages and it will become more difficult and costly to treat. (4)

Chronic venous disease (CVD)	CEAP classification		Objective signs of CVD	Chronic venous insufficiency (CVI)
	Early stages			
Early stages	C0	No visible or palpable signs		
	C1	Telangiectasies or reticular veins		
	C2	Varicose veins (≥ 3 mm)		
Advanced stages	C3	Edema		
	C4a	Pigmentation/eczema		
Severe stages	C4b	Lipodermatosclerosis/atrophic white atrophie		
	C5	Healed venous ulcer		
	C6	Active venous ulcer		

TABLE 1. CEAP classification of CVD (adapted from ref. 2).

Although CVD/CVI seems relatively easy to diagnose clinically, “venous“ symptoms (heavy legs, tired legs, restless legs or painful legs, tingling, pins and needles, burning sensation, muscle cramps, swelling sensation, itching) and even some “venous“ signs are not specific, which may contribute, among other factors, either to underdiagnose (ignore) the disease, or to underestimate its severity, especially in the absence of venous Doppler examination, which should be almost routinely performed to confirm the diagnosis. (2,3,5,6) The presence or absence of symptoms in the diagnosis of the clinical stage will be marked by an index: S – for present symptoms, A – for absent symptoms (e.g. C0S, C2A, C3S etc.). (2)

We turned our attention to internal medicine specialist’s practice who, by his holistic and interdisciplinary work, in collaboration with the specialist in vascular ultrasonography could play an active role in detecting C3-C4 stages (by assuming that C5-C6 severe stages address to vascular surgeon/dermatologist, while C0s-C2 early stages can often hide more advanced stages, actually).

When resuming the epidemiology literature, we find that the patients profile with C3-C4 advanced stages of venous disease is quite common in the general population, its prevalence being 14.7% for C3, respectively 7.5% for C4 of CVI, which means 2 out of 10 subjects could show signs of clinical C3-C4 CVI stages during a screening. (1) At this patients profile, the task of the internist, beyond educating and treating the patients, is to prevent the disease development towards severe stages by reducing the factors that might accelerate its progression. Therefore, greater attention we paid to the aggravating risk factors of this disease, along with its signs/symptoms and to the venous Doppler’s

performing according to the needs, but also to the practice possibilities. (7,8)

VARICES (Venous Disease Aggravating Risk factors Epidemiological Survey) is a descriptive, cross-sectional survey, carried out in internal medicine specialists’ practice in Romania, in order to collect epidemiological data on the aggravating risk factors and signs/symptoms of patients with venous disorders in the C3-C4 clinical stages of CVI and to offer a snapshot of these patients’ management. This study gives us an updated insight into CVI in advanced clinical stages (C3-C4) in patients addressing to internal medicine specialists from large cities of Romania for venous symptoms or having venous signs at lower limbs level. Through this pilot project we will be able to compare/align our findings to the international epidemiological data regarding aggravating risk co-factors, signs/symptoms and management of the disease. Such data should be important to improve patients diagnosis and therapeutic approach in CVI and to reduce direct and indirect costs by preventing chronic venous insufficiency progression to ulcers or other complications.

MATERIALS AND METHOD

The study was conducted in the context of the usual practice of internal medicine specialists. Screening of the CVI clinical stages C3-C4 was performed by enrolling in the study the active consecutive patients (aged 18-65 years) who had objective signs of CVI clinical stages C3 (edema), C4a (pigmentation or eczema) and C4b (lipodermatosclerosis or white atrophy) according to the CEAP classification, along or not with symptoms of venous insufficiency (heavy legs, tired legs, restless legs or painful legs, tingling, pins and needles, burning sensation, muscle cramps, swelling leg sensation, itching). Patients could accept or refuse to participate in the screening program. Taking part in this survey did not necessitate any change in the patients usual medical and therapeutic care. All patients recorded data must stay anonymous.

Internal medicine specialists recorded the survey information on a data recording form. For the classification of the participants in the study by clinical stages C3, C4a and C4b, the highest CEAP level was considered.

All signs characterizing CVD C1-C6 stages (telangiectasies, varicose veins, edema, hyperpigmentation, eczema, lipodermatosclerosis, white atrophie, leg ulcer) have been randomly recorded in the data recording form, without suggesting the clini-

cal stage that should be assigned to each objective sign, thereby being able to also check how familiar the CEAP classification is to internists.

In order to confirm the diagnosis, greater attention was paid to vascular Doppler ultrasonography which was recommended as a routine and performed according to practice possibilities, as in real life, either directly by the internists, if they were highly-specialized or in cooperation with vascular ultrasonography specialists.

The primary objective of the survey was recording by age and gender aggravating risk co-factors for CVI C3-C4 stages such as: prolonged standing or sitting, obesity, family history, smoking, lack of elastic compression, previous deep/superficial venous thrombosis, venous reflux diagnosed by vascular Doppler ultrasound, constipation, multiparity, contraception).

As **secondary objective** we decided to register the objective signs and symptoms in all interviewed C3-C4 CVI patients.

Statistical analysis

The collected data were analyzed and reported using descriptive statistics: absolute and relative frequency (percentage) for qualitative data, average and standard deviation (mean \pm SD) for quantitative data if the distribution was normal or median (min., max.) if the distribution was not normal. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 16). The probability of error less than 5% ($p \leq 0.05$) was considered the threshold of statistical significance.

For data comparison there have been used: Fisher's exact test or Pearson Chi-Square (if 20% of the expected frequencies were less than 5) for two groups and respectively Likelihood Ratio for more than three groups. For data pairs (e.g. use of compression therapy *before* and its recommendation *after* the visit) McNemar test has been used.

When more than two percentages were compared, if the general significance test showed significance, multiple comparison tests (*post-hoc*) were applied to determine the percentages between which there was a statistical significance: Fisher's exact test and Bonferroni corrections.

For both risk factors and objective signs/symptoms *post-hoc* analysis have been performed to study correlations with gender and age (<50 years, 50-59 years, ≥ 60 years). The correlation between the aggravating risk factors and the presence of objective signs/symptoms has been also analyzed.

RESULTS

The study has collected data from 151 patients during October – November 2015, by involving 15 internal medicine specialists. The specialists were selected from the biggest 10 cities of Romania from the population point of view (>200.000 citizen/city). (9) In the alphabetic order of the cities, the patients distribution was: Brasov (n=10), Brăila (n=19), Bucharest (n=45), Cluj-Napoca (n=15), Constanta (n=20), Craiova (n=10), Galati (n=10), Iasi (n=6), Ploiesti (n=6) and Timisoara (n=10).

Patients characteristics

VARICES included a predominantly female population, the proportion of women (104 patients; 69%) being higher than of men (47 patients; 31%) (Figure 1) and a predominantly overweight-obese population (Figure 2).

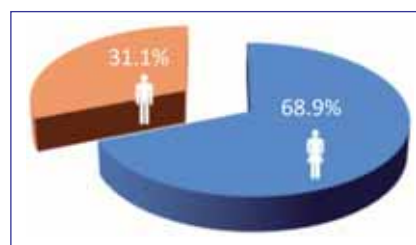


FIGURE 1. VARICES population's repartition by gender

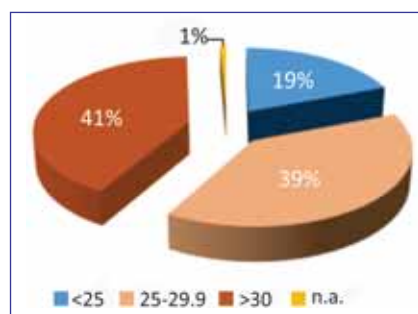


FIGURE 2. VARICES population's repartition by BMI

The distribution by age groups (Figure 3) showed an increased proportion (43%) of age group 50-59 years with CVI C3-C4 in the practice of the internist. Although the study aimed to enroll patients aged 18-65 years, there were not identified patients with the age below 30 years who met the inclusion criteria. The mean age was 54.85 ± 7.95 years. The median (min., max.) of the characteristics such as age, weight, height, BMI can be seen in Table 2. Both female gender and age (> 40 years) are mentioned in the literature as aggravating risk factors of chronic venous disease. (7,10)

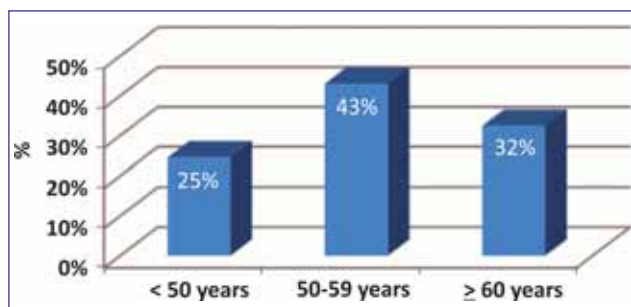


FIGURE 3. VARICES population by age groups

4 out of 10 patients (n = 65, 43.3%) had the presence of venous symptoms or signs as the main reason for consultation.

54% patients were in stage C3 and 46% in C4a and C4b.

Characteristic	Median (min; max)
Age	56 (30; 65) years
Weight	83 (47; 146) kg
Height	165 (147; 190) cm
BMI	28.6 (17.1; 46.2) kg/m ²

TABLE 2. VARICES' population characteristics.

CVI aggravating risk factors

As **primary objective**, in both genders the presence of the following risk co-factors was recorded: prolonged standing/sitting, obesity, family history, smoking, lack of elastic compression, previous deep/superficial venous thrombosis (DVT/SVT), venous reflux diagnosed by duplex Doppler, constipation. In women the co-existence of multiparity and contraception was also analyzed.

Regardless of gender, all the patients had multiple (≥ 2) associated aggravating risk factors. 11 out of 151 study participants (7.3%) had two risk factors, 24 (15.9%) three risk factors, 33 (21.9%) four risk factors, 39 (25.8%) five risk factors, 31 (20.5%) six risk factors, 12 (7.9%) seven risk factors, 1 (0.7%) eight risk factors. There was no significant difference between the percentages distributions for the number of risk factors between men and women ($p=0.192$, Likelihood Ratio).

The frequency of risk factors and distribution by gender is detailed in *Table 3*. With the exception of smoking ($p<0.001$) and lack of elastic compression recommendation ($p=0.014$) which were significantly more frequent in men, for the other aggravating risk factors there were no statistically significant differences between the two genders. Eventually, regarding obesity, we could discuss the possibility of a higher frequency in women, by comparing the percentages of obese men (25.5%)

and women (41.3%) and finding between them a difference ($p=0.068$) closer to statistical significance ($p=0.05$), yet not achieved due to the small sample of the study. Equally, in patients not wearing elastic stockings, by comparing percentages of men (78.4%) and women (63.5%) there is a difference between them closer, but without reaching the statistical significance ($p=0.089$).

Prolonged standing/sitting

Many patients (n=108, 71.5%) perceived they were spending a lot of time by standing. Analyzing together with the patients how much time exactly they were spending by standing or sitting, the result was that about 6 out of 10 patients (n=88, 58%) spent at least 50% of their time standing and about 4 out of 10 patients (n=63, 42%) spent more than 50% of their time sitting. As a profile of activity, 66 patients were pensioners (49 women, 17 men), 8 housewives (women), the rest had activities in 34 different areas (sales, accounting, medical care, workers, clerks, engineers, drivers, cooks, freelancers, art, education, etc.). The Romanian pensioner profile proves to be that of an active pensioner, the percentage of those who spent at least 50% of the time standing is even higher than in the general population (44 of 66 pensioners, i.e. 2 out of 3 were exposed to prolonged standing). For the other patients, the percentage of those who spent at least 50% of the time standing was somewhat lower (44 out of 85 patients, i.e. 1 out of 2 patients were too much standing) thanks to more static office-based activities. Both prolonged standing and prolonged static activity are aggravating risk factors of CVI, optimally should be a balance. (7,8,10,11)

Obesity

VARICES population is a predominantly overweight/obese population. Approximately 2 out of 10 patients (23%) had a normal weight (BMI<25), 4 out of 10 (40%) were overweight (BMI=25-29.9), 3-4 out of 10 (36%) were obese (BMI \geq 30) (*Figure 2*). Obesity itself is an aggravating risk factor for cardiovascular diseases in general and more particularly for venous disease. (7,8,10,11,12)

Family history

124 patients (82%) spoke about their family history of CVD/CVI. Of these, 92 had a family history of CVD/CVI: father (n=22; 17.7%), mother (n=61; 49%), both parents (n= 9; 7.3%). No history: n=32, 26%. Family history of CVD/CVI is described in the literature as an aggravating risk factor. (7,8,10)

Smoking

Smoking was significantly more common in men 44.7% compared to 13.5% in women ($p=0.018$). It is recognized as an aggravating risk factor for vascular pathology in general. (8)

Lack of elastic compression

51% of patients (one out of two) had no previous recommendation of elastic compression. Lack of elastic compression recommendation was significantly more common in men 66% compared to 44% in women ($p=0.014$), probably due to doctors restraint in recommending this therapeutic measure in males, but without medical justification. 68% never wore elastic stockings. Only 48 patients (32%) had worn stockings, of which only 5 (3.3%) daily (!). Lack of elastic compression / noncompliance to elastic compression is described in the literature as an aggravating risk factor. (13)

History of DVT/SVT/TE

History of DVT/SVT/TE represents a risk factor. (10) 1 out of 5 patients ($n=32$, 21.2%) had a history of deep vein thrombosis (DVT), superficial vein thrombosis (SVT) or TE (pulmonary thromboembolism) (one case of the latter). In these patients we were interested if elastic compression therapy adherence was higher. In this regard, we observed that 20 patients (62.5%) wore elastic compression, i.e. a higher percentage than in the general population of the study; but only 2 patients wore it daily (i.e. a very small percentage, 6.3%). The role of elastic compression alone in the absence of pharmacotherapy, on the other hand, remains quite controversial for the prevention of post-thrombotic syndrome in patients with history of thrombosis (level of evidence 2B), while association of medica-

tion to elastic compression reduces DVT recurrence rate. (14,15,16)

Venous reflux

Color duplex Doppler should be recommended as a routine to diagnose CVI (grade 1A of recommendation), being considered a safe, noninvasive, cost-effective and reliable test. (6,17,18) However, only in 125 patients (83%) doctors have recommended this investigation, even though in the majority of the other cases, patients stated that they had not been previously performed a vascular Doppler, which means that in 2 out of 10 cases doctors relied only on their clinical sense, which is admirable, but possible insufficient to certify the diagnosis. About 7 out of 10 patients to whom this test was recommended ($n=90$; 72%) came back with the results, which results, in 83% of cases ($n=75$) revealed the presence of reflux in the superficial vein system ($n=42$; 47%), in the deep vein system ($n=12$; 13%), or both ($n=21$; 23 %). In 15 out of 32 patients (47%) with a history of thrombosis the presence of reflux and/or thrombosis was identified. Also in 60 out of 119 patients with no history of thrombosis (50%) the venous reflux was present.

Constipation

46 patients (30.5%) had constipation. Also this aggravating risk factor is mentioned in the literature, either as such, or as low-fiber consumption. (7,8,11)

Multiparity and contraception

90 out of 104 women (86.5%) had pregnancies. 27 (26%) had one delivery, 43 (41%) had two, 16 (15%) had three, 2 (2%) had four, 1 (1%) had five and 1 (1%) had eight births. Only 3 (2.9%) were

Aggravating risk factors	All (n=151)	♂ (n=104; 69%)	♀ (n=47; 31%)	p*
Prolonged standing	108 (71.5%)	76 (73%)	32 (68%)	0.562
Prolonged sitting	68 (45%)	46 (44%)	22 (47%)	0.860
Obesity (BMI ≥ 30)	55 (36.4%)	43 (41.3%)	12 (25.5%)	0.068
Family history of CVD/CVI	92 (74.2%)	67 (70.5%)	25 (86.2%)	0.144
Constipation	46 (30.5%)	35 (33.7%)	11 (23.4%)	0.253
Smoking	35 (23.2%)	14 (13.5%)	21 (44.7%)	<0.001
Lack of elastic compression recommendation	76 (51%)	45 (44%)	31 (66%)	0.014
Lack of elastic stocking wearing	103 (68.2%)	66 (63.5%)	37 (78.4%)	0.089
History of DVT/SVT	32 (21.2%)	25 (24%)	7 (15.2%)	0.282
Venous reflux diagnosed by duplex Doppler (performed in 90 patients)	75 (83.3%)	55 (87.3%)	20 (74.1%)	0.102

TABLE 3. Distribution of aggravating risk factor in VARICES' population by gender

*Fisher's Exact Test

Signs/symptoms	All (n=151)	♀ (n=104, 69%)	♂ (n=47, 31%)	p
Telangiectasias	97 (64.7%)	72 (69.9%)	25 (53.2%)	0.047*
Varicose veins	133 (88.1)	89 (86.4%)	44 (93.6%)	0.196*
Edema	127 (84.7%)	92 (89.3%)	35 (74.5%)	0.019*
Hyperpigmentation/eczema	63 (42%)	37 (35.9%)	26 (55.3%)	0.026*
Lipodermatosclerosis/white atrophy	6 (4%)	3 (2.9%)	3 (6.4%)	0.378*
Tingling / "pins and needles"	44 (29.1%)	31 (29.8%)	13 (27.7%)	0.788*
Burning legs	56 (37.1%)	41 (39.4%)	15 (31.9%)	0.376*
Painful, tired legs	107 (70.9%)	73 (70.2%)	34 (72.3%)	0.788*
Muscle cramps	62 (41.1%)	44 (42.3%)	18 (38.3%)	0.643*
Swelling legs	121 (80.1%)	90 (86.5%)	31 (66.0%)	0.003*
Sensation of heavy legs	134 (88.7%)	93 (89.4%)	41 (87.2%)	0.694*
Itching	31 (20.5%)	23 (22.1%)	8 (17%)	0.473*
Restless legs	35 (23.2%)	29 (27.9%)	6 (12.8%)	0.042*
Tired legs sensation	115 (76.2%)	80 (76.9%)	35 (74.5%)	0.743*

TABLE 4. Distribution of signs/symptoms in VARICES' population by gender

* Fisher's Exact Test

† Pearson Chi-Square

using contraception. Multiparity (after age of 40) and contraception (under age of 40) are considered aggravating risk factors. (7,10,11) 77 women (74%) said they went to menopause. None of them was taking hormon replacement therapy.

Studying the correlation between risk factors and age groups (<50 years, 50-59 years, ≥ 60 years), no statistically significant differences were observed between age groups, with one exception: comparing percentages of smokers it was found a significant difference between groups (0.018, Likelihood Ratio) i.e., more precisely, between smokers under age of 50 (37.8%) and those over 60 (12.0%). Also a difference close to statistical significance, but without reaching it appeared between age groups for prolonged sitting position (p=0.068, Likelihood Ratio).

Objective signs and symptoms of the disease

As *secondary objective* we decided to record CVI objective signs and symptoms in all interviewed patients, data are shown in *Table 4*.

Regarding the objective signs, it has been found that telangiectasias (p=0.047) and edema (p=0.019) were significantly more frequent in women, while hyperpigmentation was significantly more common in men (p=0.026). Among the symptoms, women had complained with a significantly higher frequency swelling legs (p=0.003) and restless legs (p=0.042). For the rest of signs and symptoms no statistically significant differences between the two sexes have been observed. Venous symptoms occurred primarily:

- at the end of the day (n=137; 90.7%)
- during the night (n=42; 27.8%)
- after prolonged standing (n=121; 80.1%),
- during summer (n=104; 68.9%),
- after a warm bath (n=22; 14.6%),
- after the menstrual cycle in women (n=11; 10.7%).

Symptoms whose appearance was linked to the heat were reported with a significantly higher frequency among women (symptoms during summer, p=0.001; after a warm bath, p=0.016).

Studying the correlation between signs/symptoms and age groups (<50 years, 50-59 years, ≥ 60 years), no statistically significant differences were observed between the groups, with one exception: comparing the percentages of patients with burning sensation there was a significant difference (0.011, Likelihood Ratio) between age groups i.e., more specifically, between those under 50 (48.6%) and 50-59 years (23.4%) and between 50-59 years (23.4%) and those over 60 (46.0%).

Also the association between signs/symptoms and aggravating risk factors was analyzed. The following statistical significant associations were seen:

- *Edema* was significantly more frequent in *obese subjects* (92.6% versus nonobese subjects 80.0%, p=0.040), Pearson Chi-Square;
- *Swelling leg sensation* was more frequent in women (86.5% versus men 66%, p=0.003), Pearson Chi-Square;
- *Tingling, muscle cramps and restless legs sensation* were significantly more common

in people with *constipation* compared with the non-constipated: 45.7% vs. 21.9% ($p=0.003$); 54.3% vs. 35.2% ($p=0.028$); 34.8% vs. 18.1% ($p=0.025$), Pearson Chi-Square;

- *Restless legs sensation* was significantly more common in nonsmokers (27.6%) compared to smokers (8.6%), $p=0.019$, Pearson Chi-Square, possibly correlated with sex, this symptom being declared particularly by women (in whom the percentage of smokers was lower in comparison with men group);
- *Hyperpigmentation/eczema* were significantly more common in *those who had no recommendation of elastic compression* (54.2% versus 30.3% in those with recommendation, $p=0.003$, Pearson Chi-Square) and/or did not wear elastic stockings (55.3% versus 35.9% in those who wore, $p=0.026$, Pearson Chi-Square), also possible in connection with the gender, this sign being present primarily in men (in whom the percentages of recommendation/wearing elastic compression were smaller in comparison with those of women);
- *Muscle cramps* were significantly more common in those with prolonged *standing* (48.1%) versus those with prolonged sitting (23.3%), $p=0.005$, Pearson Chi-Square. *Pain sensation* was close to statistical significance in those who spent long periods in sitting positions, without reaching it instead, probably due to the small number of patients ($p=0.062$);
- *Muscle cramps and swelling legs sensation* were significantly more frequent in *patients with a history of DVT/SVT* compared to those without this history: 56.3% vs. 36.4%, $p=0.043$; 93.8% vs. 76.3%, $p=0.028$, Pearson Chi-Square.

CVI management

Taking part in VARICES survey did not necessitate any change in the patients usual medical and therapeutic care.

The study analyzed:

- How familiar is CEAP clinical classification to the internal medicine specialists?
- What percentage of patients received lifestyle advice and medical care before the visit?
- What type of treatment the patients received before and after the visit?
- What percentage of patients should be followed by a phlebologist?
- To what extent color duplex Doppler is recommended in practice?

CEAP clinical classification has proved to be very familiar to internal medicine specialists, in 85.4% of cases, patients were properly classified in stages C3, C4a and C4b.

Regarding receiving lifestyle advice and health care, 149 patients answered to both questions. 85 out of these (75.05%) had previously received both advice and medical care, 17 (11.41%) had received only advice, 8 (5.37%) had received only care and the remaining 39 (26.17%) had not received either advice or medical care.

The recommended treatment both before and after the visit was primarily elastic compression and medication.

Before the visit the *elastic compression* was used by 28% of patients and during the visit it was recommended to 70.7%, with a highly statistical significant difference between the two percentages ($p<0.0001$, McNemar test).

Venoactive drugs were used before the visit in a proportion of 66.2%, and during the visit were recommended to 98% of patients, the difference being statistically significant ($p<0.0001$, McNemar test).

Anticoagulant therapy was used before the visit in a proportion of 6.7%, and after the visit was recommended to 4% of patients, with no statistically significant difference ($p=0.344$, McNemar test).

Sclerotherapy was used before in a proportion of 4% and after it was recommended to only 0.7% of patients ($p=0.125$, McNemar test).

Endovenous ablation was used in a proportion of 0.7% and was then recommended to 1.3% of patients ($p=1.000$, McNemar test).

Open surgery has been used by 1.3% of patients, subsequently the visit it was recommended in 6.0% of patients, with a difference close to statistical significance, without reaching it yet ($p=0.065$, McNemar test).

In 92 patients (63%) the internists considered the patients follow up should be done in collaboration with another specialist: 46.9% with a specialist in vascular ultrasonography; 24% with a vascular surgeon; 12.5% with a dermatologist; 13.5% others.

40 (26.5%) patients performed a duplex Doppler sometime before the visit. This investigation was performed in 90 (60%) patients during VARICES.

DISCUSSIONS

VARICES study was conducted aiming to analyze the frequency of the aggravating risk factors and signs/symptoms of venous condition in ad-

vanced clinical stages C3, C4a and C4b of chronic venous insufficiency (stages defined according to the revised CEAP classification) (2,3). The study population (n=151) was selected from the practice of internal medicine specialists practicing in the 10 largest cities in Romania (Brasov, Braila, Bucharest, Cluj-Napoca, Constanta, Craiova, Galati, Iasi, Ploiesti and Timisoara, cities with more than 200,000 inhabitants each). (9)

Epidemiological data on prevalence/incidence of chronic venous disease as well as on its aggravating risk factors are present in the literature, either in national studies that have assessed the situation in specific countries, regions or cities or in global research which extended the analysis worldwide. (1,4,7,8,18-39) For Romania, although unpublished data, during various scientific national congresses epidemiological data about chronic venous disease prevalence has been communicated, as following: 36% (SEPIA survey, 2004); 48% (VeinPREVENT survey, 2009); 68% (VEIN PREVENT II survey, 2011) and leg edema of venous origin whose prevalence was reported 26% (PEGAS survey, 2006) in the general population. The most recent epidemiological data from România are those from Vein Consult program (2012), in which our country took part together with other 19 countries from Central and Eastern Europe, Western Europe, Latin America and Middle and Far East where the prevalence at global level of chronic venous disease was reported as 83.6%, with a distribution of clinical CEAP stages as following: 19.7% (C0S), 21.7% (C1), 17.9% (C2), 14.7% (C3), 7.5% (C4), 1.4% (C5) and 0.7% (C6), with the limitation linked to the fact that, being a complex program (95,000 subjects were included) conducted only by the general practitioners (6,232 physicians) in so various countries with different incomes, the diagnosis of the disease was mainly clinical, relying on venous symptoms/signs according to CEAP classification, being almost impossible to train all the general practitioners to duplex Doppler to confirm the diagnoses. Another interesting aspect revealed by the Vein Consult program was that the degree of specialists referral increased with the severity of the disease, from 4.1% (in C0s) up to 60.2% of cases (in C6) patients were referred to specialists. (1)

In VARICES survey our attention was directed not by the early stages (C0-C2, which are carried mainly by the general practitioners) nor by the most severe stages (C5-C6, arriving in the care of dermatologists and vascular surgeons), but by the intermediate and advanced stages of the disease (C3-C4) which can intersect with the internal medicine specialist practice.

The election of the internal medicine specialists was lead by the fact that their activity profile is holistic and interdisciplinary; the internist, in collaboration with a vascular ultrasound specialist and with other specialties, could play an active role in detecting the advanced stages of the disease and preventing its progression to severe stages, with a positive impact on quality of life, but also economically, by reducing costs of treating complications. So, in addition to confirm epidemiological data already known about the venous pathology, VARICES survey also intended a snapshot of the management of this condition in the practice of internal medicine specialists from Romania, a specialty at the intersection of all specialties that can diagnose and treat this condition.

VARICES survey confirmed, in patients with CVI in CEAP clinical stages C3-C4, in the practice of internists, the following prevalence data of the aggravating risk factors:

- *Female gender* – the disease is 2.2 times more frequent in women (68.9%) than in men (31.1%), independent of age; by comparison, the percentages reported in Vein Consult program are 68.4% in women and 31.6% in men for CVD in general; (1)
- *Age* – the mean was 54.85 ± 7.95 years, bigger than the age reported in the literature for CVD in general (50.6 ± 16.9 years), but our result is explained by the fact that in VARICES more advanced stages of the disease are included, the severity of this disease being directly proportional to the age; (1)
- *Prolonged standing/sitting* – in the literature it is described a percentage of 70% of patients in prolonged standing. Such result was also revealed by our study based on patients statement (71.5% of VARICES patients said they spend a lot of time by standing). But a more detailed anamnesis showed that only 58% of them spend $\geq 50\%$ of time by standing, 42% spend $> 50\%$ of time by sitting, independent of gender and age;
- *Obesity* (BMI ≥ 30) – had a prevalence of 36.4%, with the tendency to be 1.6 times more frequent in women, independent of age; the median BMI in the study was 28.6 kg/m², above the mean value of 27.34 kg/m² reported in the literature for Eastern and Central Europe, and the more frequent association with female gender in our study seems in contrast with the literature data which indicate a BMI significantly higher in men versus women; (1)

- *Family history* – was associated in 74.2% of patients, independent of gender and age, in a higher percentage than that described in the literature of 50-56%; (7)
- Constipation – had a prevalence of 30.5%, independent of gender and age, as in the parameters identified in the literature 29-40%; (7)
- Smoking – 23.2% smokers, significantly more men (44.7%) versus women (13.5%), and the frequency decreases with the age (from 37.8% below 50 years, to 12% above 60 years);
- Lack of elastic compression recommendation (51%, 1.5 times more frequent in men) and lack of wearing elastic stocking (68.2%), independent of age;
- History of DVT/SVT – was identified in 21.2% of patients, independent of gender and age, in a lower percentage than 40.3% in men and 32.3% in women described in the literature; (7)
- Venous reflux was reported in 83.3% (n=75) of patients who were investigated by duplex Doppler (n=90), the percentage of patients investigated by Doppler ultrasound being 60% from the total study population. In other words, venous reflux was documented in about 1 out of 2 patients.

Telangiectasies were present in 64.7% of patients (more frequent in women), varicose veins in 88.1%, edema in 84.7% (more frequent in women and obese subjects), hiperpigmentation/eczema in 42% (more frequent in men and persons without elastic compression), lipodermatosclerosis/ white atrophie in 4%, tingling/ “pins and needles“ in 29.1%, burning sensation 37.1%, painful legs in 70.9%, muscle cramps in 41.1% (more frequent in those with prolonged standing and those with history of DVT/SVT), swelling legs sensation in 80.1% (more frequent in women and those with history of DVT/SVT), sensation of heavy legs in 88.7%, itching in 20.5%, restless legs in 23.2% (more frequent in women and nonsmokers).

Overall we can consider the results of VARICES survey consistent with literature data, both in terms of proportion of aggravating risk factors and clinical profile of the disease (signs/symptoms). In addition the survey reveals some interesting associations among risk factors, gender, age and clinical manifestations and gives us an updated situation of

this pathology management in the practice of internists from Romania.

Above all, the current study seems to confirm the presence of different etiological components, as inflammatory and thrombotic, at the basis of CVI. (40-50)

The limitations of the survey may consist of the small number of patients, and the fact that VARICES protocol was that of a strictly descriptive study, without taking into account from the beginning testing associations between the study variables. Yet we considered the small panel of patients may be acceptable due to the fact that both the aggravating risk factors and signs/symptoms of the disease are already validated by numerous studies, so they should not be proven again, while the associations coming from the post-hoc analysis between the study variables that by the way revealed some interesting results, we believe they may become, at least, hypotheses for future studies.

CONCLUSION

The large diffusion of chronic venous insufficiency (CVD) has been confirmed by multiple epidemiological studies all around the world. VARICES gives us an update knowledge of the main aggravating risk factors and the actual signs and symptoms frequency of CVI in clinical advanced stages C3-C4. The internal medicine specialists in collaboration with vascular Doppler ultrasound specialists could have a major role to prevent and delay CVI progression.

Acknowledgments.

We owe a deep debt to all the patients who agreed to participate in the study and to all centers that contributed to recruiting the patients. VARICES survey was coordinated by Prof. Dr. Minerva-Rodica Muraru (Medical Center “Sf. Spiridon Vechi“, Bucharest). The statistical analysis was performed by Prof. Dr. Cristian-Răsvan Baicuș (Colentina Hospital, Bucharest) and Eugenia Panaitescu (University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila“, Bucharest) whom we thank for the added-value of this research.

The study was performed with Alfa Wassermann support.

Disclosers:

No conflicts of interest have been reported.

REFERENCES

- Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: Results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012; 31: 105-115.
- Eklöf Bo., Rutherford R.B., Bergan J.J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004; 40: 1248-1252.
- Eklöf Bo., Perrin M., Delis K.T., Rutherford R.B., Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009; 49: 498-501.
- Rabe E., Pannier F., Ko A., Berboth G., Hoffmann B., Hertel S. Incidence of Varicose Veins, Chronic Venous Insufficiency and Progression of the Disease in the Bonn Vein Study II (abstract). *J Vasc Surg.* 2010; 51: 791.
- Lattimer C.R. CVD: a condition of underestimated severity. *Int Angiol.* 2014; 33: 222-228.
- Giurcăneanu C., Tătaru A., Rotaru M., Gheucă-Solovăstru L., Popescu C., Constantin M.M., Nedelcu I., Nicolescu A. Actualizarea Ghidului Național de Boală Venoasă Cronică. Updating Chronic Venous Disease National Guideline. *DermatoVenerol* 2015. 60: 187-195.
- Agus G.B., Mattana P., Carelli F. Monitor 2010: Italian epidemiological survey on chronic venous diseases. *Acta Phlebol.* 2012; 13: 9-17.
- Matic M., Matic A., Djuran V., Gajinov Z., Prcic S., Golusin Z. Frequency of Peripheral Arterial Disease in Patients With Chronic Venous Insufficiency. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jan; 18 (1): e20781.
- <http://www.mediafax.ro/social/topul-oraselor-din-romania-in-functie-de-numarul-de-locuitori-12625040>; 2014.
- Alberto C. Frati Munari. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Parte 2: su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. *Arch Cardiol Mex.* 2014; 84(2): 110-116.
- Chudek J1., Kocelak P., Ziaja D., Owczarek A., Ziaja K. The influence of Body Mass Index on chronic venous disorders therapy. *Int Angiol.* 2013; 32(5): 471-478.
- Chudek J., Kocelak P., Ziaja D., Owczarek A., Ziaja K. Compliance in pharmacotherapy in patients with chronic venous disorders; *Int Angiol* 2012; 31(4): 393-401.
- Kahn S.R., Shapiro S., Wells P.S. et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2014; 383: 880-888.
- Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011. 53(5 Suppl):2S-48S.
- Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352.
- Andreozzi G.M. et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2015;132:1891-1897.
- Ginsberg J.S. Peripheral Venous Disease. Chapter 81 in Goldman's Cecil Medicine 2016; 25th edition Elsevier/Saunders.
- Lohr J.M., Bush R.L. Venous disease in women: Epidemiology, manifestations, and treatment. *J Vasc Surg* 2013; 57: 37S-45S.
- Evans C., Fowkes F., Ruckley C. et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53:149-153.
- Scuderi A., Raskin B., Assal F. et al. The incidence of venous disease in Brazil based on the CEAP classification. *Int Angiol.* 2002; 21:316-21
- Rabe E., Pannier-Fischer F., Broman K. et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie* 2003; 32: 1-14.
- Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40 095 patients. *Phlebology.* 2003; 18: 110-122.
- Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C. et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *J Vasc Surg.* 2004; 40: 650-659.
- Chiesa R., Marone E.M., Limoni C. et al. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30: 422-429.
- Schoevaerds J.C., Staelens I. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium. *Phlebologie* 2007; 22: 171-178.
- Zahariev T., Anastassov V., Girov K. et al. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. *Int Angiol.* 2009; 28: 303-310.
- Criqui M.H., Jamosmos M., Fronck A. et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158: 448-456.
- Hobbs S.D., Sam R.C., Bhatti A., Rehman A., Wilink A.B., Adam D.J. et al. The low incidence of surgery for non-cardiac vascular disease in UK Asians may be explained by a low prevalence of disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 494-499.
- Schultz-Ehrenburg U., Weindorf N., Matthes U., Hirche H. An epidemiologic study of the pathogenesis of varices. The Bochum study I-III. *Phlebologie.* 1992; 45(4): 497-500.
- Robertson L., Lee A.J., Evans C.J., Boghossian S., Allan P.L., Ruckley C.V. et al. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013; 1: 59-67.
- Švestková S., Pospíšilová A. Risk factors of chronic venous disease inception. *Scripta Medica* (BRNO). 2008; 81(2): 117-128.
- Musil D., Herman J. Chronic venous insufficiency - outpatient monitoring of risk factors. *Vnitř Lék* 2003; 49: 11.
- Canonica S., Gallo C., Paolisso G. et al. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology* 1998; 49: 129-135.
- Gundersen J., Hauge M. Hereditary factors in venous insufficiency. *Angiology* 1969; 20: 346-355.
- Hobson J. Venous insufficiency at work. *Angiology* 1997; 48: 577-582.
- Lionis C. et al. Chronic venous insufficiency. A common health problem in general practice in Greece. *Int Angiology* 2002; 1: 86-92.
- Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O. et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1420-1424.
- Van der Velden S.K., Shadid N.H., Nelemans P.J., Sommer A. How specific are venous symptoms for diagnosis of chronic venous disease? *Phlebology* 2014; 29(9): 580-586.
- McDaniel J.C., Browning K.K. Smoking, Chronic Wound Healing, and Implications for Evidence-Based Practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2014; 41(5): 415-E2.
- Collison J.L. et al. Heterogeneity in the Locomotory Behavior of Human Monocyte Subsets over Human Vascular Endothelium In Vitro. *J Immunol* 2015; 195:1162-1170.
- Thomas G. et al. Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1306-1316.
- Saja M.F. et al. Triglyceride-Rich Lipoproteins Modulate the Distribution and Extravasation of Ly6C/Gr1(low) Monocytes. *Cell Rep* 2015; 12: 1802-1815.
- Chwała M., Szczeklik W., Szczeklik M., Aleksiejew-Kleszczyński T., Jagielska-Chwała M. Varicose veins of lower extremities, hemodynamics and treatment methods. *Adv Clin Exp Med.* 2015; 24 (1):5-14.

44. **Zhan H.T., Bush R.L.** A review of the current management and treatment options for superficial venous insufficiency. *World J Surg.* 2014 Oct. 38(10): 2580-2588.
45. **Eberhardt R.T., Raffetto J.D.** Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2014; 130 (4): 333-346.
46. **Bryan L.J., Callas P.W., Criqui M.H., Cushman M.** Higher soluble P-selectin is associated with chronic venous insufficiency: the San Diego Population Study. *Thromb Res.* 2012 Nov. 130(5):716-719.
47. **Mannello F., Raffetto J.D.** Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res* 2011; 3(2):149-158.
48. **Alberto C.** Frati Munari. Importancia médica del glucocáliz endotelial. *Arch Cardiol Mex.* 2013; 83(4): 303-312.
49. **Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F.** Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta* 1862. 2016; 1964-1974.
50. **Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F.** Chronic venous disease – Part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta* 1862. 2016; 1900-1908.