

Rizikové faktory chronickej žilovej choroby a možnosti ich ovplyvnenia

Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Etiológia chronickej žilovej choroby je multifaktorová, zahrňujúca rizikové faktory prostredia, genetické a hemodynamické faktory, ktoré vyúsťujú do zmien v žilovom endotele, k chronickému zápalu a štrukturálnym zmenám v stenách a chlopniach žíl dolných končatín. Medzi rizikové faktory, ktoré podrobne opisujeme v tejto práci, patrí nízka fyzická aktivita, sedavý spôsob života, práca v stoji, artériová hypertenzia, diabetes mellitus, obezita a artróza členkového kĺbu. Zmena životného štýlu, najmä pravidelné cvičenie, úbytok hmotnosti, kompresívna terapia a venoaktívne lieky môžu zlepšiť priebeh choroby.

Kľúčové slová: chronická žilová choroba, rizikové faktory, zmena životného štýlu

Risk factors for chronic venous disease and possibilities of their elimination

The etiology of chronic venous diseases is multifactorial involving environmental risk factors, genetic and hemodynamic factors which result in changes to the venous endothelium, chronic inflammation and structural changes in the walls and valves of the lower limbs veins. Risk factors like low physical activity, sedentary occupations, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity and ankle joint arthrosis are discussed in this article in details. Lifestyle changes, especially regular exercise, weight loss, compression therapy and venoactive drugs could improve the disease course.

Key words: chronic venous disease, risk factors, lifestyle changes

Vask. med., 2022,14(1):15-20

Úvod

Hoci krčové žily dolných končatín sú známe už od antiky, etiopatogenéza chronickej žilovej choroby (CVD – chronic venous disease) je odhalená len čiastočne. Napriek vysokému výskytu ochorenia a s tým spojeným nemalým sociálnym a ekonomickým vplyvom na spoločnosť sa systematický výskum žilových chorôb v porovnaní s chorobami tepnového systému uskutočňuje až v posledných desaťročiach. Etiológia CVD je multifaktorová, zahrňujúca rizikové faktory prostredia, genetické a hemodynamické faktory, ktoré v konečnom dôsledku vyúsťujú do zmien v endotele žilového systému dolných končatín, k chronickému zápalu a štrukturálnym zmenám v chlopniach žíl. Kým zisťovanie rizikových faktorov aterosklerózy je už niekoľko rokov samozrejmosťou aj v ambulanciách lekárov prvého kontaktu či na centrálnych príjmach nemocníc, rizikové faktory CVD sa cielene zisťujú len v posledných rokoch, aj to len v špecializovaných ambulanciách angiológov alebo cievných chirurgov, kým v ambulanciách praktických lekárov či iných špecialistov

často len výnimočne, v rámci cieľového prieskumu, väčšinou organizovaného farmaceutickými spoločnosťami.

Rizikové faktory chronickej žilovej choroby

Medzi všeobecne uznávané rizikové faktory vzniku a rozvoja CVD patrí vek, obezita, ženské pohlavie, gravidita, práca v stoji, nosenie sťahujúceho šatstva (korzety), sedavý spôsob života, nedostatok vlákniny v potrave spojený s obštipáciou, fajčenie, používanie hormonálnej liečby (kontraceptíva, hormonálna liečba v menopauze) (tabuľka 1) (1, 2). Medzi diskutované rizikové faktory patrí artériová hypertenzia, diabetes mellitus či artróza členkového kĺbu (3, 4). Prekonanie žilovej trombózy či traumy v oblasti dolných končatín môže mať za následok vznik sekundárnych krčových žíl a/alebo sekundárnej chronickej žilovej insuficiencie. Rizikové faktory krčových žíl možno rozdeliť na neovplyvniteľné a ovplyvniteľné. Jednotlivé rizikové faktory vzniku primárnych varixov DK sú závislé jeden od druhého – staršie ženy sú obvyčajne obéznejšie, majú za sebou

Tabuľka 1. Rizikové faktory CVD

Neovplyvniteľné
Genetická predispozícia
Vek
Ženské pohlavie
Gravidita
Ovplyvniteľné
Obezita
Práca v stoji
Sedenie na stoličke
Nosenie sťahujúceho šatstva (korzety)
Sedavý spôsob života spojený s nedostatkom pohybu
Nedostatok vlákniny v potrave spojený s obštipáciou
Fajčenie
Podávanie hormonálnej liečby (kontraceptíva, hormonálna liečba v menopauze)
Artériová hypertenzia
Diabetes mellitus
Artróza členkového kĺbu
Žilová trombóza v oblasti dolných končatín
Trauma v oblasti dolných končatín

viac pôrodov, ak pracujú v stoji, sú v tejto polohe zamestnané dlhšie ako mladé ženy (5). Kongenitálne, ako aj získané faktory vzniku a rozvoja primárnych krčových žíl a chronickej žilovej insuficiencie sa prehľadne uvádzajú v obrázku 1. Zdá sa, že pri vzniku primárnych varixov sa neuplatňuje genetická predispozícia

ani súbor faktorov vonkajšieho prostredia izolovane. Dá sa skôr predpokladať, že pôsobia spoločne, pričom expresiu vrodenej predispozície môže ovplyvňovať spôsob života, a, naopak, nevhodný spôsob života (obezita, dlhodobý stoj alebo sed, nedostatok pohybu) môže aj pri minimálnej dedičnej predispozícii ochorenie žíl vyvolať.

V dôsledku prítomnosti rizikových faktorov a dedičnej predispozície sa spúšťajú zápalové procesy, dochádza k aktivácii endotelových buniek, ako aj leukocytov (obrázok 2). Na povrchu endotelových buniek sa zvýšene exprimuje VCAM-1, E-selektín a ICAM-1, na povrchu leukocytov zasa L-selektín, VLA-4, LFA-1 a CD11b/CD18 (6, 7). Následne dochádza k celej kaskáde dejov, ako sú uvoľnenie lyzozómových proteolytických enzýmov (metalloproteináz), reaktívnych intermediátov kyslíka z neutrofilov, poškodenie (hydrolýza) kolagénových vlákien cievnej steny, uvoľnenie rastového faktora pre hladké svalstvo ciev z endotelových buniek s následnou zmenou funkčných vlastností cievnej steny, pričom konečným klinickým dôsledkom týchto zmien je remodelácia žilovej steny a žilových chlopní (obrázok 3). Zápal poškodzuje glykokalyx endotelu a znižuje šmykové napätie (8). Hoci dnes ešte stále nevieme s istotou zodpovedať, ktorý proces je v etiológii primárnej chronickej žilovej choroby ten prvý (zápal, porucha žilovej steny či hemodynamické zmeny a venózna hypertenzia) (9), rizikové faktory CVD sú už jasne vymedzené a známe. Problém je, že im nevenujeme dostatočnú pozornosť, pritom práve ich včasné zistenie a následné riešenie môže zabrániť progresii chronickej žilovej choroby.

Rovnako ako dnes zvykneme zaraďovať pacientov do klinickej triedy podľa CEAP klasifikácie (tabuľka 2), mali by sme u každého pacienta zisťovať aj rizikové faktory (RF) a následne hodnotiť ich progresiu, alebo, naopak, zlepšenie či úplnú elimináciu. Rovnako ako v prípade napr. radikálneho odstránenia kmeňových kŕčových žíl preradíme pacienta z klinického štádia C2 do C1 alebo pri zhojení vredu predkolenia zo štádia C6 do C5, mali by sme dynamicky hodnotiť aj zlepšenie či zhoršenie ovplyvniteľných

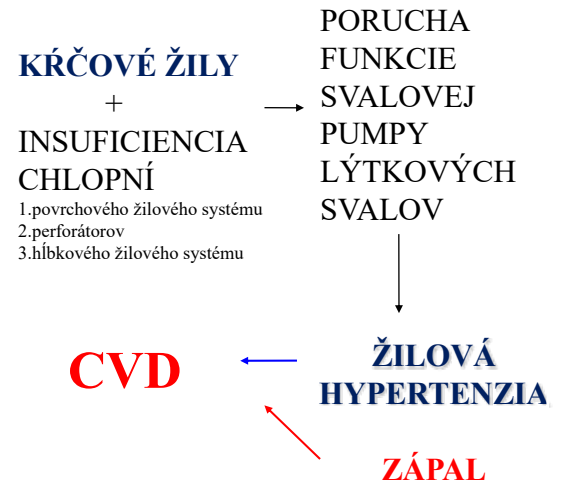
Obrázok 1. Vplyv rizikových faktorov na vznik CVD

Vrodené rizikové faktory

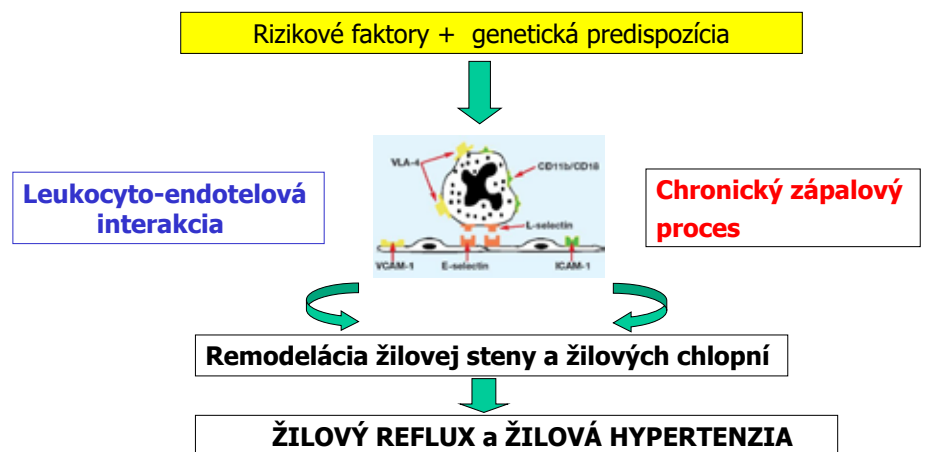
1. Agenéza chlopní
2. Defekty v štruktúre žilovej steny
3. A-V fistuly
4. Poruchy fibrinolýzy
5. Ženské pohlavie

Získané rizikové faktory

1. Obezita
2. Vek
3. Gravidita
4. Zamestnanie v stoji
5. Sedavý spôsob života
6. Nosenie sťahujúceho šatstva
7. Úraz
8. Flebotrombóza
9. Nedostatok vlákniny v potrave a s tým spojená obštipácia
10. Nedostatok pohybu



Obrázok 2. Patofyziológia CVD



Obrázok 3. Patofyziológia kŕčových žíl



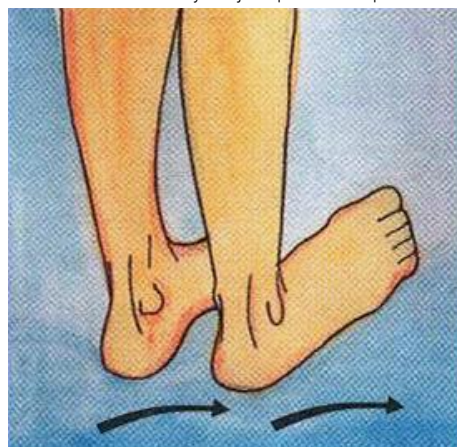
Tabuľka 2. Klinická klasifikácia CVD podľa upravenej CEAP klasifikácie z roku 2020 (10)

Trieda	Znaky
C0	inšpekciou ani palpáciou nezistené znaky žilového ochorenia
C1	teleangiektázie alebo retikulárne žily
C2	kŕčové žily
C2r	rekurentné kŕčové žily
C3	edém
C4a	hyperpigmentácie a/alebo ekzém
C4b	lipodermatoskleróza a/alebo biela atrofia
C4c	corona phlebectatica
C5	zhojený ulcus cruris
C6	ulcus cruris
C6r	rekurentný ulcus cruris

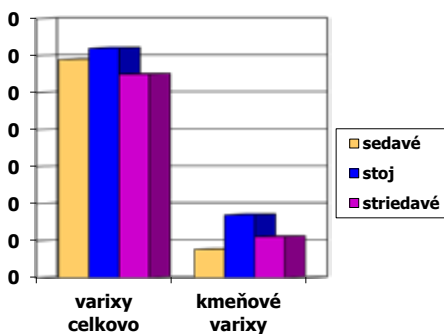
a – asymptomatický, s – symptomatický (pocit „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, bolesti nôh a pod). Každé štádium je potrebné ešte označiť ako „a“ alebo „s“

rizikových faktorov CVD. Je nesmierne dôležité zaoberať sa rizikovými faktormi od prvých štádií ochorenia, od štádia C0s či C1, kedy správnou životosprávou dokážeme zabrániť rozvinutiu choroby do závažných štádií. Žiaľ, ešte aj dnes pretrváva mýtus, že kŕčové žily sú vrodené, a preto sa s nimi musíme zmieriť. Je síce pravda, že máme zdedenú vrodenú predispozíciu napr. v zmysle zloženia žilovej steny, pomeru kolagénových a elastínových vlákien, ale je dôležité si uvedomiť, že dedíme aj istý spôsob života v rodinách. „Dedíme“ stravovacie zvyklosti, športovanie či trávenie voľného času. Vzniká akási diskrepancia medzi geneticky podmieneným vývojovým zámerom a súčasne prítomnými životnými podmienkami na Zemi. Ľudské telo, ktoré je ešte z dávnych čias naprogramované na

Obrázok 5. Striedavý stoj na päťach a špičkách



Obrázok 4. Výskyt varixov v závislosti od polohy v zamestnaní v OD Prior



situáciu s nízkym príjmom kalórií, tukov, cukrov aj soli a aj s minimálnym kontaktom s inými ľuďmi sa najmä v posledných dvoch-troch storočiach ocitá v situácii nadbytku všetkého, s výnimkou jediného – pohybu. Kým naši predkovia ešte aj pred 40 – 50 rokmi mali pohybu dosť, súčasná civilizácia vo vyspelých krajinách sa pohybuje čoraz menej a menej. Je to v istom zmysle daň, ktorú platí ľudstvo za „nadmernú“ civilizáciu.

Dlhodobý sed či stoj

Samotný sed má nepriaznivý vplyv na žilový odtok z končatiny a zapríčiňuje vznik kŕčových žíl a CVD. Preto civilizácie, ktoré sed nepoznajú, ako domorodci na Tichomorských ostrovoch alebo civilizácie, ktoré sed využívajú len málo (Japonci), majú podstatne nižší výskyt kŕčových žíl. Vo vyspelých krajinách Európy a USA sa chronické ochorenia žilového systému dolných končatín vyskytujú u 40 – 60 % populácie, pričom stúpajú s vekom. Určite to súvisí s počtom hodín stráveného v sede, či dokonca v stoj. Ľudia, ktorí pracujú prevažne v sede alebo v stoj, ako napr. kaderníci,

predavači v obchodoch, učiteľky a učiteľia v školách, lekári a sestričky na operačných sálach, zubári, lekárnici, patria medzi profesie s vyšším výskytom kŕčových žíl. V našom súbore 696 žien zamestnaných v obchodnom dome sa ako najrizikovejšia skupina ukázali ženy pracujúce v stoj (obrázok 4) (5).

Je dôležité poučiť takýchto zamestnancov, aby striedali polohu v práci, ak sa to dá, alebo využívali jednoduché cviky. Ak predavačka stojí v obchode za pultom, je dôležité poučiť ju, aby sa každú polhodinu niekoľkokrát postavila na špičky a potom na päty chodidiel. Stačí jedna-dve minúty a zlepši sa žilový návrat z dolných končatín. Jednoduchými cvikmi (obrázok 5) môžeme posilniť svalovú pumpu lýtkových svalov, zrýchliť prietok krvi a zabrániť preplňovaniu povrchového žilového systému a tvorbe edému.

Druhým dôležitým pilierom u osôb zamestnaných v sede a/alebo stoj je kompresívna liečba. Podporné kompresívne pančuchy by mali nosiť všetci, u ktorých sa objavia pocity „ťažkých nôh“, únavnosť dolných končatín, pocit horúčavy alebo páľavy, svrbenie kože, kŕče v lýtkach, bolesti nôh už vtedy, keď ešte nie sú viditeľné žiadne objektívne znaky CVD (klinické štádium C0s podľa CEAP klasifikácie). Preventívne nosenie kompresívnych pančúch je dôležité najmä u osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou pre kŕčové žily, opuch nôh či vred predkolenia. Dnes existuje široký výber kompresívnych podkolenok, stehenných pančúch, pančuchových nohavíc v rôznych farebných aj materiálových vyhotoveniach, ako aj kompresívnych triedach v závislosti od štádia choroby (tabuľka 3). Kompresívna liečba nahrádza nedostatok svalovej pumpy lýtkových svalov, obmedzuje preplňovanie povrchového žilového systému, zrýchľuje krvný prietok v končatine, a tým aj transport odpadových produktov metabolizmu, ktorých hromadenie v spojivovom tkanive prispieva k rozvoju chronickej žilovej insuficiencie (11). Kompresívne pančuchy zmierňujú pocit únavy, ťažoby a bolesti nôh, obmedzujú tvorbu edému a rozšírenie kŕčových žíl, zabraňujú tvorbe vredu predkolenia. Ovpľývajú nielen žilový a lymfatický systém (zvyšujú žilový

a lymfatický odtok z končatiny) (12, 13), ale nepriamo aj tepnový systém (zlepšujú tepnový prítok, a tým aj perfúziu končatiny). Pri kompresívnych pančuchách na dosiahnutie želaného efektu kompresie je potrebné vybrať správny typ a rozmery pančuchy (vždy v súčinnosti predpisujúceho lekára a bandážistu vo výdajni, ktorý exaktne odmeria končatiny a vyberie primerané kompresívne pančuchy) (tabuľka 3) (14, 15).

Nedostatok pohybu a sedavý spôsob života

Nedostatok pohybu a sedavý spôsob života patria pravdepodobne medzi tie faktory, ktoré spôsobili, že u moderného človeka žijúceho v civilizovanom svete sa vo vyššom veku takmer vždy vyvinú kŕčové žily. Súvisí to s vyspelým civilizovaným „západným“ spôsobom života a nesprávnym životným štýlom. Nedostatok pohybu prispieva k vzniku obezity a obezita je dôležitým rizikovým faktorom závažných štádií CVD, najmä vrede predkolenia (1, 16). Je dôležité si však uvedomiť, že nie každý šport je vhodný pre osoby s predispozíciou na CVD. Vhodné sú športy, pri ktorých sa kombinujú rytmické pohyby v členkovom kĺbe so svalovou prácou lýtkových svalov, predovšetkým turistika, beh, beh na lyžiach, bicyklovanie, tanec a plávanie (15). Pri plávaní dochádza k poklesu zvýšeného žilového tlaku (venózne hypertenzie) troma mechanizmami – horizontálnou polohou, rytmickými pohybmi svalovej pumpy lýtkových svalov a tlakom okolitej vody. Niektoré športy majú, naopak, negatívny vplyv na vývoj kŕčových žíl, medzi ne patrí napr. tenis, zjazdové lyžovanie alebo vzpieranie. Pri predispozícii na CVD a už prítomnej CVD je možné vykonávať tieto športy len v prípade nosenia kompresívnych pančúch. Ak sa vykonávajú bez kompresívnych pančúch, dochádza k zhoršovaniu ochorenia.

Artériová hypertenzia

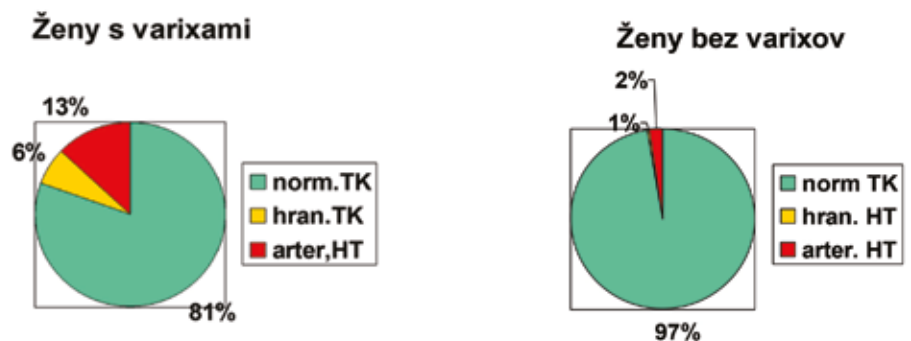
Artériová hypertenzia sa dnes považuje za základný rizikový faktor pre vznik aterosklerózy a následného poškodenia tepnovej steny (17). Niektorí autori však považujú artériovú hypertenziu za rizikovú aj pre rozvoj chronickej žilovej choroby. V Reinišovej štúdiu u obyvateľstva severných Čiech sa zistilo, že

Tabuľka 3. Rozdelenie kompresívnych pančúch podľa kompresívneho tlaku

Kompresívna trieda	Kompresívny tlak (mm Hg)	Indikácia
I. (mierna)	10 – 20	prevencia trombózy, statické edémy, gravidita, metličky, retikulárne žily, CEAP triedy – C0, C1
II. (stredná)	21 – 30	varixy a CHVI (CEAP – C2, C3, C4), po operácii a sklerotizácii varixov
III. (silná)	31 – 40	CHVI (CEAP – C4, C5), lymfedém
IV. (veľmi silná)	nad 41	lymfedém

Obrázok 6. Artériová hypertenzia (aHT) v súbore 696 žien zamestnaných v OD Prior

- V skupine žien s varixami malo aHT 13,1%
- V skupine žien bez varixov malo aHT 2,2%

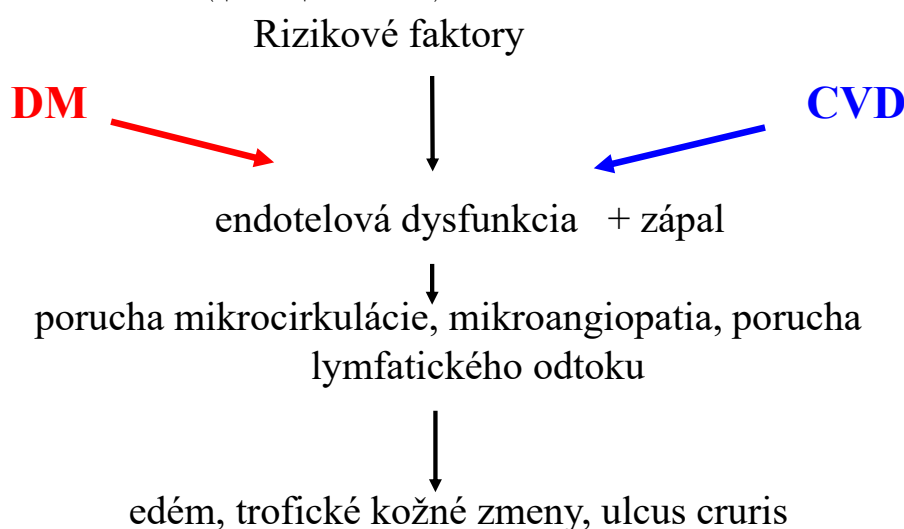


tak prevalencia, ako aj incidencia varixov boli signifikantne vyššie u mužov s hypertenziou ako u rovnako starých mužov s normálnym tlakom krvi (18). Vo Framinghamskej štúdiu sa zistilo u žien s varixami signifikantne vyšší systolický tlak, pričom u mužov s varixami bol tiež systolický tlak vyšší ako u mužov bez varixov, ale štatisticky nevýznamne (19). V štúdiu parížskych policajtov s varixami sa zistilo signifikantne vyšší diastolický tlak (20). V Bonnskej epidemiologickej štúdiu, ktorá sledovala vyše 3 000 obyvateľov, sa ako rizikový faktor progresie CVD ukázala okrem veku a obezity aj artériová hypertenzia (21). V retrospektívnej štúdiu 2 134 pacientov hospitalizovaných na II. internej klinike Lekárskej fakulty UK v Bratislave sa u žien s varixami zistilo významne vyšší výskyt artériovej hypertenzie ($p < 0,001$), muži – hypertonici mali tiež vyšší výskyt varixov, ale nie signifikantne (22). V prospektívnej štúdiu 696 žien zamestnaných v obchodnom dome Prior v Bratislave, v skupine 421 žien s varixami malo artériovú hypertenziu 13,1 % žien, hraničné hodnoty tlaku 6,4 % a normálny krvný tlak 80,5 % žien (obrázok 6). Naproti tomu v skupine 275 žien bez varixov malo artériovú hypertenziu len 2,2 % žien.

Diabetes mellitus

Základnou fyziologickou úlohou žíl dolných končatín (DK) je zabezpečiť návrat krvi z periférie k srdcu. Medzi mechanizmy umožňujúce spätný návrat venózne krvi z DK do srdca patria: svalová pumpa lýtkových svalov, žilové chlopne, venózne plantárne preťaženie, venózny tonus, pulzácia paravenózných artérií a činnosť srdca, vnútrobrušný tlak, respiračné pohyby hrudníka a bránice. Zo všetkých hemodynamických mechanizmov je najdôležitejšia a najaktívnejšia svalová pumpa lýtkových svalov, teda striedanie kontrakcie a relaxácie jednotlivých svalových skupín. Porucha svalovej pumpy má za následok vznik CVD. K poruche svalovej pumpy dochádza pri mnohých ochoreniach, napr. aj pri neuropatii u pacientov s diabetes mellitus (DM).

Niekoľko klinických štúdií odhalilo, že diabetes mellitus je prítomný u 11 – 30 % pacientov s CVD (8, 23), kým v bežnej populácii je to 9 %. Koexistencia DM 2. typu môže zhoršiť klinické štádium CVD (3). DM sa častejšie pozoruje u pacientov s klinickými štádiami C4 – C6 (24). Koexistencia oboch chorôb sa dá vysvetliť predovšetkým spoločnými rizikovými faktormi a podobnými pa-

Obrázok 7. CVD a DM (upravené podľa cit. 3,23)**Obrázok 8.** CVD a DM (upravené podľa cit. 3,23)

tofyziologickými pochodmi (obrázok 7). Mnohé zo známych rizikových faktorov CVD, ako napr. vyšší vek, obezita, pozitívna rodinná anamnéza, gravidita, sedavý spôsob života, nesprávne stravovacie návyky a nedostatok fyzickej aktivity, sú bežné aj u pacientov s diabetom. Dlhodobou zle kontrolovaný DM 2. typu (HbA1c viac ako 10 %, trvanie diabetu viac ako 10 rokov) a súčasne prítomná diabetická makroangiopatia je asociovaná s poruchou funkcie žilových chlopní (ich nedovieravosťou), trofickými kožnými zmenami a pokročilou chronickou žilovou insuficienciou (obrázok 8) (25).

Obezita

Obezita sa spája nielen s DM, ale aj s CVD. Pacienti s nadmernou hmotnosťou a obezitou majú častejšie CVD, najmä závažnejšie klinické štádiá (C3 – C6). V prípade obezity u pacientov s CVD zohráva úlohu porucha hemodynamiky v žilovom systéme dolných končatín v dôsledku zvýšeného intraabdominálneho tlaku, ako aj poruchy funkcie svalovej pumpy

lýtkových svalov, avšak dôležitú úlohu môže zohrávať aj prozápalový účinok nadmerne zmnoženého tukového tkaniva o obezných (26). Zápal je pritom jedným z kľúčových faktorov progresie chronickej žilovej choroby. Obezita zapríčiňuje progresiu klinických štádií C0 – C2 do závažnejších foriem choroby a do objavenia sa vredu predkolenia. Zníženie hmotnosti zlepšuje obe choroby. Pravidelná fyzická aktivita spolu s redukciiu kalórií v stravovacom režime dokáže zmierniť progresiu CVD u obezných, chôdza a cvičenie udržiava pohyblivosť kĺbov, predovšetkým funkciu členkového kĺbu a prispieva tak k dobrej funkcii svalovej pumpy lýtkových svalov (27).

Artróza členkového kĺbu

Ako sme už spomenuli, svalová pumpa lýtkových svalov zabezpečuje návrat žilovej krvi do srdca. V prípade artrózy niektorého z veľkých kĺbov, členka či kolena, však často svalová pumpa zlyhá. V nemeckej literatúre existuje pojem fleboartróza alebo artrogénny

kongestívny syndróm („Das arthrogene Stauungssyndrom“) (28). Je charakterizovaný zníženou mobilitou v členkovom kĺbe až ankylozou. Takáto znížená pohyblivosť členkového kĺbu výrazne znižuje efektívnosť svalovej pumpy, následkom je venózna hypertenzia v žilách predkolenia, ktorá sa klinicky môže prejavovať až vredom predkolenia. Len čo sa vred objaví, pohyblivosť v členkovom kĺbe sa ešte viac zníži (29) a bludný kruh sa týmto uzaviera. Rozsah pohybov v členkovom kĺbe ovplyvňuje správna súhra nervov, svalov, šliach, kĺbového puzdra a kĺbovej chrupky. Ak je niektorý z týchto komponentov porušený (napr. pri diabetickej neuropatii), rozsah pohybov v členkovom kĺbe klesá a tým klesá aj výkonnosť svalovej pumpy lýtkových svalov, objavuje sa opuch nohy a trofické zmeny kože. Je preto nesmierne dôležitá správna rehabilitácia pacientov so zníženou pohyblivosťou členkového kĺbu (napr. pravidelné denné cvičenia v členku u ležiacich pacientov), pretože takto sa dá preventívne zabrániť alebo aspoň oddialiť vznik vredu predkolenia.

Záver

V prvých štádiách chronickej žilovej choroby je dôležité u pacientov zisťovať prítomnosť rizikových faktorov, predovšetkým tých, ktoré sú ovplyvniteľné, či už zmenou spôsobu života alebo liečbou. Je nevyhnutné upozorniť pacientov na správnu životosprávu, dostatok pohybu a fyzickej aktivity, zníženie hmotnosti, dôležitosť cievej gymnastiky, ale aj na možnosť či nutnosť kompresívnej liečby. Ak pacient dokáže včas zmeniť svoj životný štýl, často vie zabrániť progresii choroby a vzniku závažnej chronickej žilovej nedostatočnosti a vredu predkolenia. Svoj význam má aj farmakologická liečba rizikových faktorov, ako je artériová hypertenzia, diabetes mellitus alebo venoaktívna liečba jednotlivých klinických štádií CVD (15).

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Jawien A. The influence of Environmental Factors in Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 2003;54(Suppl 1):19-31.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018;37(3):181-254.

3. Gastaldi G, Pannier F, Roztocil K, et al. Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int Angiol.* 2021;40(6):457-469.
4. O'Brien JA, Edwards HE, Finlayson KJ, et al. Understanding the relationship between the calf muscle pump, ankle range of motion and healing for adults with venous leg ulcers: a review of the literature. *Wound Practice and Research* 2012;20:80-85.
5. Štvrtinová V, Kolesár J, Wimmer G. Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store. *Int Angiol.* 1991;10(1):2-5.
6. Štvrtinová V. Zápal a chronické venózne ochorenie. In: M. Ferenčík a kol.: Zápal fundamentálny princíp vzniku chorôb. Bratislava: Balneotherma, 2009:297-309.
7. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venous Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669.
8. Raffetto JD. Pathophysiology of Chronic Venous Disease and Venous Ulcers. *Surg Clin North Am.* 2018;98(2):337-347.
9. Partsch H. Varicose veins: Hemodynamic phenomenon or primary wall defect? Which is the egg and which is the hen? *Vasa.* 2010;39:291.
10. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-352.
11. Partsch H., Rabe R., Stemmer R. Compression therapy of the extremities. Paris: Editions Phlebologiques Francaises 2000: 398s.
12. Lee BB. Phlebolympheidema: is it a new concept? *Phlebology.* 2021;28(1):3-13.
13. Rabe E, Partsch H, Hafner J, et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: an evidence-based consensus statement. *Phlebology* 2018;33(3):163-184.
14. Štvrtinová V, Šefránek V, Foltán V, et al. Racionálna diagnostika a liečba chronickej žilovej choroby. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 61. metodický list racionálnej farmakoterapie, 17 (7-8), september 2014.
15. Štvrtinová V. Venoaktívna liečba v jednotlivých klinických štádiách chronickej žilovej choroby. *Vask. Med.* 2020;12(1):8-16.
16. Scott TE, Lamorte WW, Gorin DR, et al. Risk factors for chronic venous insufficiency: A dual case-control study. *J Vasc Surg.* 1995;22(5):622-628.
17. Riečanský I. Vysoký tlak v artériovom riečisku – artériová hypertenzia. *Vask med.* 2010;2(4):155-160.
18. Reiniš Z, Pokorný J, Bazika V, et al. Výskyt žilných nemocí dolných končatín u obyvateľstva. *Vnitřní lékařství.* 1983;29(2):105-113.
19. Brand FN, Dannenberg AL, Abbot RD, et al. The epidemiology of varicose veins. *Amer J Prev Med.* 1988;4(2):96-101.
20. Ducimetiere P, Richard JL, Pequignot G, Warnet JL. Varicose veins: a risk factor for atherosclerotic disease in middle-aged men? *Int J Epidemiol.* 1981;10(4):329-335.
21. Rabe E, Pannier F. What have we learned from the Bonn Vein Study? *Phlebology* 2006;13(4):188-193.
22. Štvrtinová V. Výskyt a rizikové faktory vzniku primárnych kŕčovných žíl dolných končatín. *Folia Fac. Med. Univ. Comeniana Bratisl.* 1992;30(1):9-61.
23. Fejfarová V, Roztočil K, Svědková A, et al. The relationship between chronic venous insufficiency and diabetes mellitus. *Int Angiol* 2017;36(1):90-91.
24. Matic P, Jolic S, Tanaskovic S, et al. Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology.* 2015;66(6):539-544.
25. Shlyakova AA, Strongin LG, Kudykin MN, et al. Clinical and pathogenetic features of lesions of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic venous insufficiency. *Diabetes Mellit.* 2016;19(3):212-220.
26. Ritting K, Dolderer JH, Balletshofer B, et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia* 2012;55(5):1514-1525.
27. Caggiati A, De Maeseneer M, Cavezzi A, et al. Rehabilitation of patients with venous diseases of the lower limbs: state of the art. *Phlebology.* 2018;33(10):663-671.
28. Agus GB, Agus MA. Phleboarthritis. *Acta Phlebologica.* 2017;18(3):63-64.
29. O'Brien JA, Edwards HE, Finlayson KJ, et al. Understanding the relationships between the calf muscle pump, ankle range of motion and healing for adults with venous leg ulcers: a review of the literature. *Wound Practice and Research.* 2012;20:80-85.

Prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc.

I. interná klinika LF UK
Mickiewiczova 13, 813 69
Bratislava
vierastvrtinova@centrum.sk

