

Factores de riesgo cardiovascular y su relación con la progresión de la enfermedad venosa crónica

Cardiovascular risk factors and their relationship with the progression of chronic venous disease

Leopoldo E. Padilla-Hernández^{1*}, Omar A. Hernández-Hurtado¹, Carlos Flores-Ramírez¹,
Joaquín M. Santoscoy-Ibarra², Luis B. Enríquez-Sánchez³, Raúl A. Hinojos-Flote¹,
Dalia G. Delgado-Ortega¹ y Yarazi M. Carrasco-Arredondo¹

¹Departamento de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Central Universitario Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera; ²Departamento de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital General Salvador Zubirán Anchondo; ³Departamento de Cirugía General, Hospital Central Universitario Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera. Chihuahua, Chih., México

Resumen

Antecedentes: La progresión de la enfermedad venosa crónica (EVC) suele estar ligada a factores de riesgo que son motivo de investigación aun sin asociación clara. **Objetivo:** Identificar si los factores de riesgo cardiovascular (FRC) impactan la progresión de la EVC. **Método:** Análisis retrospectivo observacional de datos clínicos y epidemiológicos de 314 pacientes atendidos por el Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard del Hospital Central del Estado de Chihuahua de enero de 2021 a mayo de 2023. **Resultados:** El grupo de edad más afectado por la EVC fue de los 52 a 61 años (27.1%), el 68.2% de los pacientes fueron mujeres, el 53.2% se identificó en estadio de insuficiencia venosa crónica (IVC), en una relación hombre-mujer de 28.7-71.3%. La presentación más frecuente fue C3 (30.6%). En el análisis de riesgo de los FRC, la ausencia de dislipidemia y tabaquismo representaron una reducción en la probabilidad de progresión de la EVC a IVC en un 35 y 34% respectivamente. **Conclusión:** Esta revisión propone que algunos FRC podrían impactar en la progresión de la EVC hacia IVC.

Palabras clave: Enfermedad venosa crónica. Insuficiencia venosa crónica. Factores de riesgo cardiovascular.

Abstract

Background: The progression of chronic venous disease (CVD) is usually linked to risk factors that are the subject of research even without a clear association. **Objective:** To identify whether cardiovascular risk factors (CRF) impact the progression of CVD. **Method:** Retrospective observational analysis of clinical and epidemiological data of 314 patients treated by the Angiology and Vascular Surgery Service of the Central Hospital of the State of Chihuahua from January 2021 to May 2023. **Results:** The most affected age group by CVD was 52 to 61 years (27.1%), 68.2% of patients were women, 53.2% were identified in the stage of chronic venous insufficiency (CVI), in a ratio of 28.7% men to 71.3% women. The most frequent presentation was C3 (30.6%). In the CRF risk analysis, the absence of dyslipidemia and smoking represented a reduction in the probability of progression from CVD to CVI by 35 and 34% respectively. **Conclusion:** This review proposes that some cardiovascular risk factors might impact the progression of CVD to CVI.

Keywords: Chronic venous disease. Chronic venous insufficiency. Cardiovascular risk factors.

*Correspondencia:

Leopoldo E. Padilla-Hernández
E-mail: eden.padilla.hdz@gmail.com

Fecha de recepción: 08-02-2024

Fecha de aceptación: 16-05-2024

DOI: 10.24875/RMA.24000010

Disponible en internet: 07-06-2024

Rev Mex Angiol. 2024;52(2):59-64

www.RMAngiologia.com

0377-4740/© 2024 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vasculard y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El manejo de la patología venosa de los miembros pélvicos se ha diversificado con resultados cada vez más prometedores. Sin embargo, su identificación y derivación al especialista vascular suele realizarse hasta que las manifestaciones clínicas se han establecido. Las estrategias de prevención y los factores de riesgo relacionados, son materia de estudio actual buscando prever qué comorbilidades acompañan o desencadenan su progresión. De acuerdo con el reciente consenso europeo sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad venosa crónica (EVC) en las extremidades inferiores se ha diferenciado la EVC («cualquier anomalía morfológica y funcional del sistema venoso de larga duración que se manifiesta ya sea por síntomas y/o signos que indiquen la necesidad de una investigación y/o cuidado») de la insuficiencia venosa crónica (IVC) (EVC avanzada que proviene de anomalías funcionales venosas causantes de manifestaciones tróficas, cutáneas o venosas, es decir, estadio C3 a C6 de la clasificación de CEAP [clasificación clínica, etiológica, anatómica y patológica-fisiopatológica de la enfermedad venosa crónica])¹. La prevalencia de la EVC se ha descrito en series que varían del 5 al 30% en la población adulta, con una relación mujer: hombre de 3:1; sin embargo, el programa de consulta venosa reportó una incidencia mundial de aproximadamente el 60%. El estudio de Edimburgo encontró una relación con la edad y la incidencia de esta enfermedad especialmente a partir de los 50 años. En México, la EVC se encuentra dentro de las 20 causas de enfermedad nacional, siendo el rango de edad más afectado entre los 25 y 44 años, con una prevalencia de hasta el 70% de la población en cualquiera de sus manifestaciones². El estudio mexicano del 2004 de Sigler et al., documentó 232,860 casos de EVC, lo que motivó una tasa de 233.27 por 100,000 habitantes. Los Estados con mayor tasa fueron Sinaloa, Ciudad de México y Nuevo León³. Múltiples trabajos establecen que los pacientes con EVC tienen más factores de riesgo cardiovascular (FRC) que la población general, sin embargo existen pocas series que determinen la morbilidad asociada.

Objetivos

Identificar si las variables demográficas, clínicas y FRC de la población estudiada con EVC se relacionan con su progresión hacia IVC. Describir las características demográficas, clínicas y tratamientos indicados a una población representativa.

Métodos

Revisión retrospectiva de expedientes de pacientes mayores de 18 años atendidos en la consulta externa del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Central Universitario Dr. Jesús Enrique Grajeda Herrera entre enero de 2021 y mayo de 2023 con el diagnóstico de EVC. Se obtuvieron datos demográficos, comórbidos, descriptivos y terapéuticos de cada uno, excluyendo datos de identificación personal. Los datos se capturaron en el programa Microsoft Office Excel 2021 y se analizaron en el programa IBM SPSS Statistics 27.0.1, describiendo variables numéricas (porcentajes), desviación estándar, cálculo de medidas de tendencia central y prueba de chi cuadrada, utilizando un nivel α de 0.05 y un valor de $p < 0,05$ como indicador de una diferencia estadísticamente significativa. Para variables categóricas y tablas cruzadas de 2 x 2, se calculó el riesgo (razón de momios), poder de la prueba 80% e intervalo de confianza del 95%, buscando la correlación del riesgo entre variables.

Resultados

Se analizaron los datos de 314 pacientes, de entre 22 a 97 años de (54.9 ± 14.78 años). Se realizaron grupos de edad por decenas para definir sus características con mayor eficiencia. El grupo de edad más prevalente fue entre 52 a 61 años (27.1%). Fueron 214 mujeres (68.2%). Con diagnóstico de IVC 167 (53.2%), el 28.7% hombres y el 71.3% mujeres. La presentación de la EVC fue mayormente en el estadio C3, con 96 pacientes (30.6%). En la actitud terapéutica, el fármaco más dispensado fue la asociación de diosmina con Hesperidina a un total de 207 pacientes (65%). El 87.63% de los pacientes fue tratado con elastocompresión clase II (275 pacientes). A 181 pacientes (57.6%) se les indicó tratamiento conservador y a 65 pacientes (20.7%) se les ofreció tratamiento quirúrgico. Las características demográficas generales y tratamientos se observan en la **tabla 1**.

La **figura 1** muestra las características clínicas de dos pacientes atendidos en nuestro servicio.

Con relación a los FRC y el diagnóstico de IVC asociado, se identificaron 40 pacientes (12.7%) con diabetes mellitus (DM), 46 pacientes (14.6%) con hipertensión arterial sistémica (HAS), 78 pacientes (24.8%) con obesidad, 15 pacientes (4.75%) con dislipidemia, 16 pacientes (5.09%) con tabaquismo, 15 pacientes (15.47%) con trombosis venosa profunda (TVP) y 7 pacientes (2.2%) con algún tipo de trombofilia.

Tabla 1. Características demográficas generales

Característica	Población
Sexo	
Mujer n (%)	214 (68.2)
Hombre n (%)	100 (31.8)
Edad (DE)	54.96 ± 14.78
22-31 n (%)	12 (3.8)
32-41 n (%)	55 (17.5)
42-51 n (%)	58 (18.5)
52-61 n (%)	85 (27.1)
62-71 n (%)	61 (19.4)
72-81 n (%)	32 (10.2)
82-91 n (%)	9 (2.9)
> 92 n (%)	2 (0.6)
CEAP	
C0 n (%)	27 (8.6)
C1 n (%)	59 (18.8)
C2 n (%)	61 (19.4)
C3 n (%)	96 (30.6)
C4 n (%)	33 (10.5)
C5 n (%)	18 (5.7)
C6 n (%)	20 (6.4)
Tratamiento médico	
Diosmina hesperidina n (%)	207 (65.9)
Analgésicos n (%)	29 (9.2)
Antiplaquetarios n (%)	28 (8.9)
Anticoagulantes n (%)	45 (14.3)
Otro n (%)	5 (1.6)
Elastocompresión	
NO n (%)	28 (8.9)
I n (%)	4 (1.3)
II n (%)	275 (87.6)
III n (%)	7 (2.2)
Cirugía n (%)	65 (20.7)
Ligadura alta n (%)	4 (1.3)
LA + safeno extracción + RPV n (%)	60 (29.1)
RPV n (%)	1 (0.3)

CEAP: clasificación clínica, etiológica, anatómica y patológica (fisiopatológica) de la enfermedad venosa crónica; DE: desviación estándar; LA: ligadura alta; RPV: resección de paquetes varicosos.

Con relación al el perfil clínico de los pacientes, se identificó la presencia de patologías concurrentes con estados protrombóticos o que interfieren en la hemodinámica venosa en 32 pacientes (10.2%), siendo en orden de frecuencia: embarazo 9 (2.9%), artritis reumatoide 5 (1.6%), cáncer de mama 3 (1%), obesidad mórbida 3 (1%), cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer renal, COVID-19, enfermedad renal crónica y síndrome de May-Thurner, entre otros. El análisis de las variables y de riesgo se puede observar en la [tabla 2](#).

Discusión

La progresión de la EVC es algo difícil de predecir. Partiendo de que el endotelio es clave para la

regulación del tono vascular y que la afección de la microcirculación provoca estrés a las células endoteliales, enfermedades crónico-degenerativas como la DM e HTA, relacionadas con estados inflamatorios crónicos, afectarían de forma no selectiva al endotelio. A pesar de que la EVC y la IVC no se han considerado por sí mismas enfermedades letales, es bien conocido su impacto en la calidad de vida, reflejándose en el aumento a la anuencia de los servicios de salud y ausentismo laboral relacionado con su sintomatología⁴. González identificó en una muestra de 5,484 pacientes, una prevalencia de EVC entre de 89.6 y 71.3% y para la IVC del 25%, valor inferior al registrado en nuestra población (53.2%)⁵. Se han descrito múltiples factores de riesgo que al asociarse a la EVC tienen un impacto en su presentación y progresión. En el estudio de Taengsakul, la HAS, la DM, el índice de masa corporal mayor a 30, las neoplasias malignas, la enfermedad tiroidea y los antecedentes personales de TVP fueron las comorbilidades más relacionadas con la presencia de EVC; el último factor de riesgo fue el más importante en sus hallazgos. Múltiples estudios han establecido que los pacientes con EVC tienen más FRC que la población general⁶. Hallazgos de estados inflamatorios pueden observarse en la EVC, como deterioro y desorganización de la microvasculatura que predispone a ulceración y la presencia de ganglios linfáticos agrandados, sobre todo en pacientes con EVC C4-C6, hallazgos 13 veces más frecuentes que en pacientes sanos⁷. Singh et al. estudiaron la asociación de la EVC y el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM). Identificaron que los pacientes con IVC tenían un riesgo dos veces mayor de EACM respecto los pacientes sin IVC. Los pacientes en las categorías más altas del CEAP tuvieron una mayor prevalencia de DM, enfermedad coronaria, HAS y accidente cerebrovascular previo. Los pacientes con EVC C6 tuvieron un riesgo tres veces mayor de EACM en comparación con aquellos con EVC C2. A partir de los anteriores hallazgos, los autores recomendaron que los pacientes con EVC avanzada se deberían considerar para tratamiento con estatinas y que muchos de ellos son candidatos para otros tratamientos de enfermedades metabólicas concomitantes⁸. Prochaska et al. describieron hallazgos similares, señalando que las clases más altas de CEAP se asocian con un mayor riesgo previsto a 10 años de incidentes de enfermedad cardiovascular. No obstante, se debe de considerar que no se ha logrado establecer una relación de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular con la EVC, pero se sugiere la existencia de un vínculo entre la patología arterial y venosa con



Figura 1. **A:** paciente hombre de 48 años de edad con venas varicosas en tercio distal cara lateral de pierna derecha, con antecedente de varicotrombosis. **B y C:** paciente mujer de 65 años de edad con insuficiencia venosa crónica, con ulceración activa en cara anteromedial de ambas piernas, lipodermatoesclerosis y venas varicosas. Ambos pacientes se encontraban previo a tratamiento quirúrgico.

Tabla 2. Análisis de factores de riesgo

Factor de riesgo (n = 314)	Pacientes con EVC y FR	Pacientes con IVC y FR	OR IC95%	χ^2
Sexo				
Mujer (%)	214 (68.2)	119 (37.89)	OR: 1.156 IC: 0.914 a 1.468	0.208
Hombre (%)	100 (31.8)	48 (15.29)		
DM (%)	85 (27.1)	40 (12.73)	OR: 0.849 IC: 0.658-1.039	0.158
HTA (%)	96 (30.6)	46 (14.64)	OR: 0.863 IC: 0.679-1.098	0.214
Dislipidemia (%)	41 (13.1)	15 (4.75)	OR: 0.657 IC: 0.433-0.997	0.022
Obesidad (%)	143 (45.5)	78 (24.8)	OR: 1.048 IC: 0.852-1.290	0.659
Tabaquismo (%)	43 (13.7)	16 (5.09)	OR: 0.668 IC: 0.447-0.999	0.024
Trombofilia (%)	16 (5.1)	7 (2.2)	OR: 0.815 IC: 0.463-1.434	0.438
Patología concurrente (%)	32 (10.2)	24 (7.6)	OR: 1.497 IC: 1.174-1.863	0.009
TVP (%)	33 (10.5)	15 (4.7)	OR: 0.840 IC: 0.570-1.240	0.347

DM: diabetes mellitus; EVC: enfermedad venosa crónica; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IVC: insuficiencia venosa crónica; FR factores de riesgo; OR: odds ratio; TVP: trombosis venosa profunda.

factores de riesgo compartidos⁹. Se conoce que la progresión de la EVC puede ser del 4% anual. Se ha demostrado que la incidencia de IVC está fuertemente relacionada con el aumento de la edad más que con el sexo¹⁰. Incluso los pacientes sometidos a diferentes

tipos de intervenciones experimentan avances en su deterioro. La edad, la obesidad, los antecedentes familiares, el sexo femenino y el reflujo venoso superficial son conocidos factores de riesgo para la progresión. Algunos autores consideran que las enfermedades

cardiovasculares y las enfermedades venosas aumentarán su incidencia, puesto que la esperanza de vida (edad como factor de riesgo) y la obesidad han ido en aumento en la población mundial¹¹. La disrupción de los mecanismos fisiológicos de la circulación venosa contribuye a desarrollar hipertensión, que puede dañar la pared del vaso por procesos inflamatorios. Se ha identificado la liberación de sustancias vasoactivas en el endotelio venoso afectado por EVC, así como la expresión de moléculas de adhesión intercelular y sustancias proinflamatorias. La hiperglucemia en pacientes con DM y EVC empeora la disfunción endotelial¹². La EVC tiene un sustrato poligénico hereditario en constante estudio. Los pacientes con antecedente de afectación en ambos padres tienen un riesgo del 90% de desarrollar venas varicosas, respecto a aquellos sin esta relación. Existe una incidencia mayor de EVC en pacientes con DM que en la población general (17.8 contra 8.6%). Se ha demostrado que los pacientes diabéticos con EVC presentan niveles más altos de glucosa en ayunas y colesterol total. Existen cambios en la microcirculación venosa y la *vasa vasorum* en pacientes diabéticos que resultan en flujo sanguíneo acelerado y disminución en el aporte de oxígeno a los tejidos, generando cambios tróficos cutáneos¹³. A pesar de que el tabaquismo se conoce ampliamente como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EVC, no se ha logrado establecer su relación directa. El tabaquismo aumenta el estrés oxidativo y la hipoxia tisular induciendo inflamación y edema en los tejidos, así como proliferación del músculo liso y el tono vasomotor. Lo anterior puede explicar su relación en el desarrollo y progresión en la EVC¹⁴. En estudios epidemiológicos se ha incluido a la dislipidemia en el análisis de factores de riesgo para la EVC, sin embargo no se ha determinado una asociación directa con la enfermedad¹⁵. En nuestro análisis, la ausencia de dislipidemia y tabaquismo representaron una reducción en la probabilidad de progresión de la EVC a IVC en un 35 y 34% respectivamente. Costa et al. identificaron que algunos factores de riesgo pueden predisponer a los pacientes para desarrollar varicorragia; los más importantes fueron las etapas avanzadas de la EVC (C4b), la edad avanzada, la HAS, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), algunos medicamentos como antiplaquetarios, anticoagulantes, psicotrópicos y ciertos patrones de reflujo de las perforantes¹⁶. Las consecuencias financieras también están relacionadas con las edades afectadas, que suelen ser económicamente activas. En países de Europa occidental y EE.UU. los costes en las enfermedades cardiovasculares varían entre el 1 y 2% de sus

presupuestos de salud. En 2006 los costes sanitarios anuales totales de los trastornos venosos y linfáticos ascendieron a 2,180 millones de euros para Alemania¹⁰. Scott et al. observaron que la falta de seguro médico en relación con un bajo nivel socioeconómico era un factor de riesgo para desarrollo de IVC. En EE.UU. uno de cada ocho pacientes con IVC se jubila prematuramente debido a síntomas relacionados¹⁷. Estos datos son difíciles de establecer en México por las características de impartición de salud.

Las estrategias terapéuticas se establecen generalmente en tres tópicos: terapia de compresión, medidas de higiene venosa y tratamientos farmacológicos encausados a las bases fisiopatológicas de la EVC¹⁸. El establecimiento de cualquiera de las tres por separado o en conjunto es una actividad dinámica sujeta al juicio del médico tratante y las posibilidades de acceso a tratamiento del paciente. La terapia compresiva mejora la función de la bomba venosa de las extremidades inferiores, reduce la presión venosa ambulatoria, disminuye el edema y la formación de úlceras. Su indicación en pacientes que comparten EVC y DM se ha propuesto como elemento de prevención de TVP, progresión de la EVC y mejora de la calidad de vida¹⁹. De igual forma, la caminata como ejercicio cardiovascular tiene efectos mecánicos, hemodinámicos y fisiológicos que mejoran la circulación venosa. Por último, el uso de ciertos agentes farmacológicos que pueden actuar en el endotelio vascular (la fracción de flavonoides purificados micronizados, pentoxifilina, sulodexida y mesoglicano) como complemento de la terapia compresiva facilitan la curación de úlceras venosas de larga evolución²⁰.

Conclusión

Es difícil predecir con puntualidad qué factores de riesgo determinan la progresión de la EVC y actualmente no se dispone con amplitud de literatura en este tópico. Sin embargo, conocemos que la exposición a estímulos lesivos al endotelio vascular es algo compartido por la EVC y los FRC. Nuestros hallazgos sugieren que la ausencia de dos conocidos FRC (tabaquismo y dislipidemia) impactaría positivamente en la progresión a IVC. Consideramos que el tratamiento de la EVC debe ampliarse más allá de sus causas mecánicas y hemodinámicas, a la luz de los hallazgos. Encontramos como limitantes del estudio que no se dispone de un seguimiento prospectivo de esta población de pacientes. La información recabada carece de detalles clínicos y terapéuticos que podrían influir con similar importancia

en la EVC y su curso clínico. Asumimos importante la realización de protocolos dirigidos a establecer la asociación puntual entre enfermedades cardiovasculares y la EVC en su abanico de presentaciones.

Agradecimientos

Al Doctor Jorge Salayandía Rodríguez por su contribución en este estudio.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de

este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's choice - European society for vascular surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184-267.
2. Álvarez LNG, Sánchez CA, Pérez QCL. Prevalencia de insuficiencia venosa en jóvenes universitarios y factores de riesgo correlacionados con el estadio clínico (CEAP c 1 y 2). *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica.* 2017;15(4):222-6.
3. Sigler Morales L, Castañeda Gaxiola R, Rish Fein L. Insuficiencia venosa crónica en la República Mexicana. *Rev Mex Angiol.* 2004;32(2):44-6.
4. Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin North Am.* 2018;98(2):337-47.
5. González-Ochoa AJ. Epidemiología de la enfermedad venosa crónica en México y su impacto en la calidad de vida. *Rev Mex Angiol.* 2023;51(2).
6. Taengsakul N. Risk factors for and treatment of chronic venous disease in Thai patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:667-76.
7. Labropoulos N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Adv Ther.* 2019;36(S1):13-9.
8. Singh TP, Velu RB, Quigley F, Gollidge J. Association of chronic venous disease with major adverse cardiovascular events. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(3):683-8.
9. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4157-65.
10. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669.
11. Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: A review of real-world evidence. *Adv Ther.* 2019;36(S1):5-12.
12. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *J Wound Care.* 2022;31(6):510-9.
13. Jarošíková R, Roztočil K, Husáková J, Dubský M, Bém R, Wosková V, et al. Chronic venous disease and its intersections with diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2023;72(3).
14. Gourgou S. Lower limb venous insufficiency and tobacco smoking: A case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002;155(11):1007-15.
15. Babaei M, Afrooghe A, Rafati A, Mohebbi B, Moosavi J, Ghadri N, et al. Prevalence and associated factors of chronic venous disease among the modern Iranian urban population. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(6):1098-1106.e10.
16. Costa D, Ielapi N, Minici R, Peluso A, Bracale UM, Andreucci M, et al. Risk factors for bleeding varicose veins in patients with chronic venous disease. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(6):1034.
17. Kim Y, Png CYM, Sumpio BJ, DeCarlo CS, Dua A. Defining the human and health care costs of chronic venous insufficiency. *Semin Vasc Surg.* 2021;34(1):59-64.
18. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239.
19. Gastaldi G, Pannier F, Rozto il K, Luglii M, Mansilha A, Haller H, et al. Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int Angiol.* 2021;40(6).
20. Kitchens BP, Snyder RJ, Cuffy CA. A literature review of pharmacological agents to improve venous leg ulcer healing. *Wounds.* 2020;32(7):195-207.