- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

Studi osservazionali

Tassi di amputazione maggiore e minore ed ischemia critica degli arti inferiori: dati epidemiologici dalla Toscana occidentale

Elio Melillo, Marco Nuti, Lorenzo Bongiorni*, Elisabetta Golgini**, Alberto Balbarini

*U.O. di Angiologia Universitaria, Dipartimento Cardio Toracico, Università degli Studi, *U.O. di Sistema Informativo, **Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

Key words:
Critical limb ischemia; Diabetes mellitus; Epidemiology; Mortality.

Background. **The aim of this study was to evaluate the incidence of major amputations and critical limb ischemia in an unselected population of western Tuscany.**

Methods. **Out of an overall 1 234 000 people living in Pisa and surroundings (western Tuscany), a total amount of 306 patients underwent 319 different major/minor amputations during the year 2002 in private and public hospitals, both in Tuscany and in other regions.**

Results. **84.6% (n = 270) of the amputations were atherosclerotic, while 15.4% (n = 49) were non-atherosclerotic. The patients with unreconstructable critical limb ischemia, who underwent amputations at the symptomatic limbs, had a minor amputation rate (at toes or forefoot) of 46.7%, while the major amputation rate (over the ankle) was 53.3%. The 144 major amputations were performed in 76.4% (n = 110) of the cases above the knee and in the remaining 23.6% (n = 34) of cases below the knee. Early hospital mortality rates of the amputees for ischemic causes were 7.6% in patients who underwent major amputations, and 0.8% in cases with minor amputations, respectively. Overall, in western Tuscany, the incidence of the major amputation rate per million inhabitants was 117 cases per year, with a total of 468 new cases of reconstructable and unreconstructable critical limb ischemia per year (this number was calculated multiplying by 4 the number of major amputations).**

Conclusions. **On the basis of our real epidemiological data, the theoretical major amputation rates per year were 408 in Tuscany and 6652 in Italy, respectively. The extrapolation of our results showed that the overall critical limb ischemia incidence consists of 1638 cases in Tuscany and of 26 676 patients in Italy, respectively.**

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (10): 794-805)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 23 agosto 2004; nuova stesura il 12 ottobre 2004; accettato il 15 ottobre 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Alberto Balbarini

U.O. di Angiologia Universitaria Dipartimento Cardio Toracico Ospedale Cisanello Via Paradisa, 2 56124 Pisa E-mail: a.balbarini@dcap.med.unipi.it

Introduzione

Gli unici dati di letteratura nazionale, ottenuti nel 1993, riguardanti l'incidenza di ischemia critica degli arti inferiori (ICAI), desunti dalla progressione della claudicatio intermittens (CI) e dai tassi di ospedalizzazione e di amputazioni per ICAI, stimano un valore compreso tra 450 e 650 casi annui con tasso di amputazione quantificabile tra 112 e 172 interventi/anno[1].

Studi internazionali basati principalmente sulla progressione di CI in arteriopatici, sia diabetici che non, calcolano complessivamente un'incidenza annua di ICAI di circa 500 nuovi casi per milione di abitanti, un quarto dei quali andrà inevitabilmente incontro ad amputazioni maggiori nello stesso periodo di tempo[2,3].

Se questi ultimi dati vengono adattati alla popolazione residente in Toscana costituita, nel 2002, da oltre 3.5 milioni di abitanti[4], si ricava un'incidenza annua teorica di ICAI di 1750 nuovi casi ed una di amputazioni maggiori di 438 pazienti.

Inoltre, poiché tutti i dati di letteratura concordano nel considerare come, al momento della diagnosi di ICAI, almeno un quarto dei pazienti risulterà inoperabile[1-3] e sarà quindi indirizzato a terapie farmacologiche (prevalentemente con cicli di prostanoidi) e di supporto, presso reparti non chirurgici[5], ne consegue che un'ulteriore, consistente, quota di oltre 400 pazienti nella regione Toscana necessiterà, ogni anno, di trattamenti medici intensivi adeguati, di tipo locale e sistemico, condotti in ambiente nosocomiale protetto.

Scopo di questo studio è stato verificare l'incidenza reale dei tassi di amputazione maggiore e minore, per cause di natura ischemica e non, ottenuti calcolando il numero complessivo di tutte le amputazioni effettuate, nell'anno 2002, in strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate, sia all'interno che all'esterno della re-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

gione Toscana, che abbiano riguardato 1 234 000 residenti della Toscana occidentale, inclusi nell'Area Vasta Pisana, che costituisce, insieme a quella fiorentina e senese, una delle tre macroaree in cui, dal punto di vista sanitario, risulta attualmente suddivisa la regione stessa[6].

Materiali e metodi

Nell'anno 2002 abbiamo raccolto i dati riguardanti tutte le amputazioni occorse ai 1 234 000 residenti dell'Area Vasta Pisana nel corso di ricoveri ospedalieri, effettuati in strutture nosocomiali pubbliche e private, sia toscane che extraregionali.

I dati utilizzati in questo studio sono stati ricavati da un'attenta analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), ottenute dai ricoveri effettuati nel 2002, sia presso le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate della regione Toscana che in altri nosocomi extraregionali, dai residenti dell'Area Vasta Pisana ed inerenti a tutte le arteriopatie degli arti inferiori, identificate per mezzo di relativi codici, previsti dalle SDO ed eventuali interventi di amputazione maggiore e minore.

Tutti i casi esaminati sono stati distinti ulteriormente per età, sesso, status (vivo/morto), presenza o meno di diabete mellito, presidio di appartenenza ed erogazione, regime di ricovero, data di intervento e di dimissione, giorni di degenza, oltre che per le restanti diagnosi e procedure.

La significatività statistica è stata espressa come differenza tra percentuali valutate con il test del χ^2 e la differenza tra le medie con test t di Student per dati non appaiati.

Risultati

In base all'ultimo censimento effettuato nel 2002 in Toscana[4,6], la popolazione residente è costituita da 3 534 000 persone, la cui distribuzione per decadi di età e per sesso, documentata nella figura 1, mostra una prevalenza maschile fino alla quarta decade, in cui si raggiunge il picco modale della curva, ed, a partire dalla quinta decade di età, una progressiva prevalenza femminile, che raggiunge i valori massimi oltre l'ottava.

I residenti della Toscana, inoltre, sono distribuiti complessivamente, secondo l'attuale piano sanitario regionale, nelle tre macroaree denominate Aree Vaste di Pisa, Firenze e Siena, contenenti rispettivamente 1 234 000, 1 510 000 e 790 000 abitanti[6].

L'Area Vasta Pisana, infine è, a sua volta, suddivisa, a livello territoriale, in cinque Aziende Sanitarie Locali (ASL) comprendenti, rispettivamente, in misura di 27.8% (n = 343 000 abitanti) la popolazione dell'area livornese, di 25.8% (n = 317 000) quella dell'area pisana, di 17.5% (n = 216 000) quella dell'area lucchese, di 16.2% (n = 200 000) quella dell'area massese ed, infine in misura di 12.7% (n = 158 000) quella afferente alla ASL della Versilia[6].

Il numero complessivo di amputazioni, per tutte le cause, ha riguardato, nell'Area Vasta Pisana, un totale di 306 pazienti, rappresentati da 186 maschi (60.8%) e da 120 femmine (39.2%), la cui età media è risultata molto elevata (72.4 ± 11.4 anni). Quasi la metà dei pazienti amputati era affetta da diabete mellito (48.7%, n = 149).

Le amputazioni sono state effettuate in regime di ricovero ordinario in 87.5% dei casi (n = 268) e nel restante 12.5% (n = 38) in day-hospital, mediante degen-

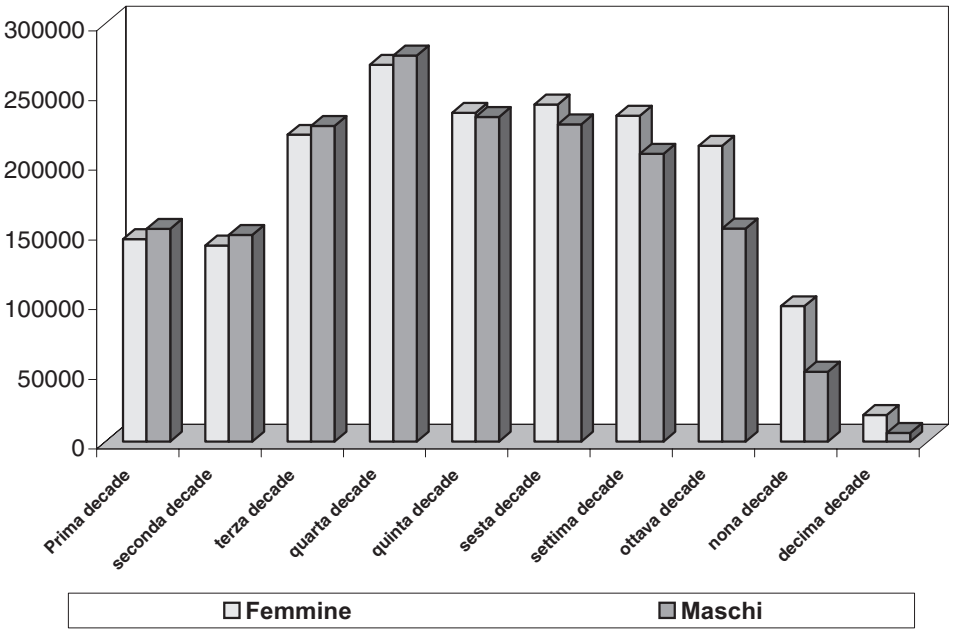

Figura 1. *Distribuzione per sesso e decadi di età di 3 534 000 residenti nella regione Toscana nell'anno 2002.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

ze negli ospedali toscani nel 94.8% (n = 290) dei casi ed in strutture extraregionali nel rimanente 5.2% (n = 16).

Nessuna delle amputazioni extraregionali è stata praticata in day-hospital. Le degenze in day-hospital hanno sempre riguardato amputazioni minori, per causa ischemica e non, limitate alle dita del piede in 86.8% dei casi (n = 33) ed all'avampiede nel restante 13.2% (n = 5). Inoltre, nell'ambito delle degenze brevi, per tutte le cause, limitate ad un solo giorno (n = 28), il ricovero in day-hospital (n = 25) ha nettamente prevalso, rispetto al regime ordinario (n = 3: due amputazioni alle dita del piede ed una all'avampiede).

Le degenze in day-hospital hanno riguardato il 69.7% di tutte le demolizioni alle dita del piede (n = 23/33) e il 40% all'avampiede (n = 2/5).

Il numero complessivo di tutte le procedure chirurgiche effettuate è stato superiore (n = 319) ai pazienti ricoverati (n = 306) perché in 13 casi (4.2%) le amputazioni hanno riguardato più sedi. La maggioranza (77%) delle amputazioni plurime (n = 13) ha riguardato le sedi sotto- e sovragenicolate, od addirittura l'arto controlaterale, mentre nei casi rimanenti (23%) le amputazioni minori, inizialmente a carico di un solo dito del piede, si sono estese, limitatamente, ad altre dita od all'avampiede omolaterale.

Complessivamente il tasso di amputazione, per cause ischemiche, di tipo aterosclerotico, cioè legate ad ICAI, è stato di 84.6% (n = 270), mentre quello per cause non ischemiche, di natura traumatica e non, è stato di 15.4% (n = 49).

L'età media dei 49 pazienti (65.4 anni) sottoposti ad amputazioni, per cause non ischemiche, è risultata nettamente inferiore a quella dei 257 pazienti sottoposti ad amputazioni per ischemia (73.6 anni) ed ha riguardato sia i pazienti diabetici che non diabetici, indifferentemente nel sesso maschile e femminile (Tab. I).

Le amputazioni di natura non ischemica (15.4%) sono state conseguenza di traumatismi, accidentali o procurati (5.0%, n = 16), di lesioni osteomielitiche (6.6%, n = 21) od altre cause (3.8%, n = 12). Nel 61.2% (30/49) le amputazioni non dovute ad ischemia sono state, di tipo minore (dita od avampiede) ed hanno riguardato prevalentemente pazienti con lesioni osteomielitiche (71.4%, 15/21) (Fig. 2). Dodici (24.4%) delle restanti amputazioni maggiori (38.8%, 19/49), per causa non ischemica, hanno riguardato sedi sovragenicolate e sono state attribuite, rispettivamente, a grossi traumi (n = 5), neoplasie ossee (n = 2), ustioni (n = 1), complicanze di ferite chirurgiche (n = 1) e flebitiche (n = 1), connettivopatia (n = 1), scompenso cardiaco (n = 1) (Fig. 2).

Tabella I. Distribuzione per sesso e presenza di diabete mellito, in 49 residenti dell'Area Vasta Pisana, sottoposti ad amputazioni minori e maggiori, per causa non ischemica, nell'anno 2002.

	Amputazioni minori		Amputazioni maggiori		Totale
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	
Non diabetici	10	3	8	7	28
Età (anni)	62.5 ± 14.7	70.6 ± 20.3	63.5 ± 19.3	67.7 ± 15.1	64.9 ± 16.0
Diabetici	12	5	2	2	21
Età (anni)	63.6 ± 5.9	68.4 ± 12.0	66.5 ± 13.4	76 ± 2.8	66.2 ± 8.5
Totale	22	8	10	9	49

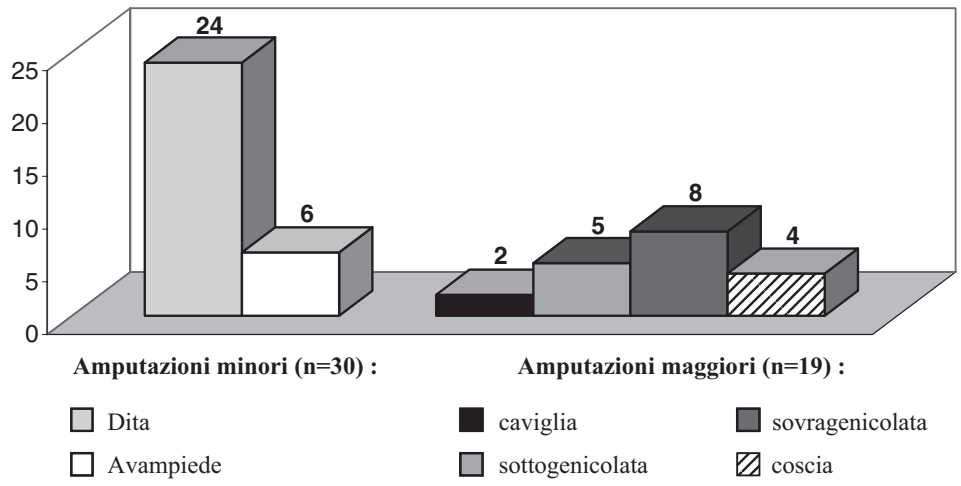

Figura 2. *Distribuzione totale delle amputazioni degli arti inferiori (n = 49), per cause non ischemiche, occorse ai residenti dell'Area Vasta Pisana nell'anno 2002.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

Nei 270 casi (100%) in cui l'ICAI è stata causa delle demolizioni chirurgiche, la distribuzione per sede delle procedure, ha evidenziato un tasso di amputazioni maggiori (al di sopra della caviglia) di 53.3% (n = 144) e di amputazioni minori (dita ed avampiede) di 46.7% (n = 126) (Fig. 3).

Mediamente la degenza ospedaliera, per causa ischemica, è stata di 16.2 giorni, con differenza non significativa tra durata media dei ricoveri effettuata per amputazioni maggiori (16.6 giorni) e minori (15.7 giorni).

Nell'ambito delle amputazioni minori per causa ischemica, la degenza di un solo giorno è stata attivata nel 18.2% (23/126) dei casi, con demolizioni chirurgiche limitate alle dita nel 19.1% (18/94; 12 in day-hospital) ed all'avampiede nel 15.6% (5/32, nessuna in day-hospital). La grande maggioranza delle amputazioni minori, per cause ischemiche, è stata effettuata a livello delle dita dei piedi (74.6%, n = 94), mentre nei casi rimanenti si è avuta una demolizione più estesa, seppur limitata all'avampiede (25.4%, n = 32) (Fig. 3).

Viceversa, le 144 amputazioni maggiori sono state effettuate solo in una minoranza dei casi a livello sottogenicolato (22.9%, n = 33), mentre addirittura il 77.1% (n = 111) ha subito un'amputazione chirurgica estesa in sede sovragenicolata (Fig. 3).

Nelle 257 amputazioni per cause ischemiche, la numerosità dei due sottogruppi di pazienti non diabetici (n = 127) e diabetici (n = 130) è risultata analoga (p = NS), mentre l'età media è risultata nettamente più elevata nel sottogruppo non diabetico rispetto a quello diabetico (76.9 vs 70.5 anni, $p < 0.05$) (Tab. II).

Per quanto riguarda il sesso, inoltre, nelle amputazioni minori per cause ischemiche, si è avuta una netta prevalenza dei maschi rispetto alle femmine (con un rapporto di circa 2:1, nel sottogruppo non diabetico e di circa 3:1 in quello diabetico), mentre nelle amputazioni maggiori, la numerosità dei due sessi è risultata abbastanza simile (con una lieve prevalenza, rispettivamente, dei maschi nei non diabetici e delle femmine nei diabetici) (Tab. II). Infine, in entrambi i sottogruppi di amputati, diabetici e non, le femmine sono risultate nettamente più anziane dei maschi, sia nelle procedure di demolizione maggiore che minore (Tab. II). In tabella III viene rappresentata la distribuzione per sesso e presenza di diabete mellito nei 257 residenti nell'Area Vasta Pisana, sottoposti ad amputazioni maggiori e minori, per causa ischemica, effettuate, sia in sede regionale che extraregionale.

Il ricorso a degenze extraregionali, per procedure di amputazione da causa ischemica degli arti inferiori, si è verificato solo nel 5.4% (n = 14) dei casi e, nel 73.3%

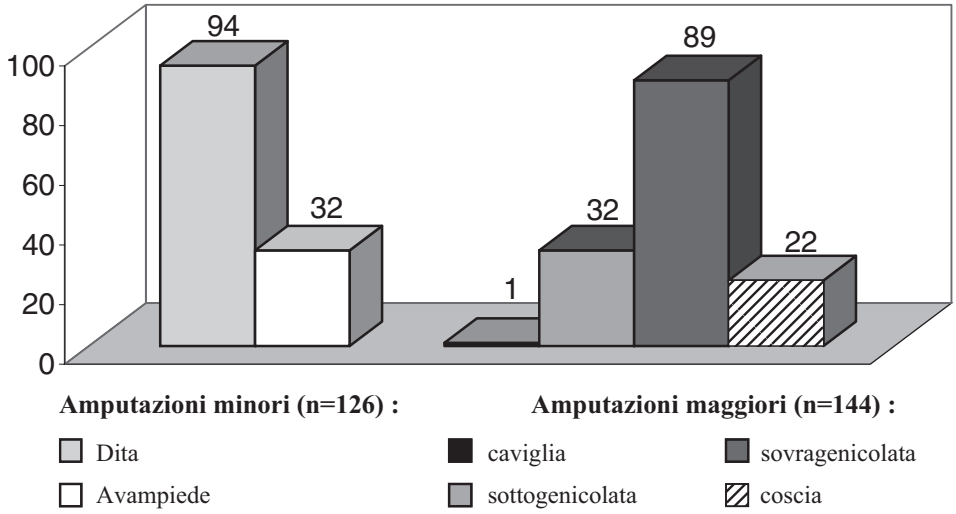

Figura 3. *Distribuzione totale delle amputazioni degli arti inferiori (n = 270), per cause ischemiche, occorse in 257 pazienti residenti dell'Area Vasta Pisana nell'anno 2002.*

Tabella II. Distribuzione per sesso e presenza di diabete mellito, in 257 residenti dell'Area Vasta Pisana, sottoposti ad amputazioni minori e maggiori, per causa ischemica, nell'anno 2002.

	Amputazioni minori		Amputazioni maggiori		Totale
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	
Non diabetici	26	14	46	41	127
Età (anni)	71.6 ± 9.6	79.8 ± 6.3	75.6 ± 9.5	80.8 ± 9.7	76.9 ± 9.8
Diabetici	59	21	23	27	130
Età (anni)	67.3 ± 9.9	70.8 ± 14.2	69.2 ± 7.4	78.4 ± 9.0	70.5 ± 11.0
Totale	85	35	69	68	257

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

Tabella III. Distribuzione per sesso e presenza di diabete mellito, in 257 residenti dell'Area Vasta Pisana, sottoposti ad amputazioni minori e maggiori, per causa ischemica, in sede regionale (R) ed extraregionale (Extra-R), nell'anno 2002.

	Amputazioni minori				Amputazioni maggiori				Totale	
	Maschi		Femmine		Maschi		Femmine			
	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R
Non diabetici	23	3	13	1	44	2	40	1	120	7
	26		14		46		41		127	
Diabetici	54	5	20	1	23	0	26	1	123	7
	59		21		23		27		130	
Totale	77	8	33	2	67	2	66	2	243	14
	85		35		69		68		257	

dei casi (n = 10), le procedure demolitive sono state di tipo minore ed, in 2 casi (uno diabetico), hanno riguardato pazienti costretti ad un successivo ricovero, per estensione prossimale, delle amputazioni precedenti.

In tabella IV sono stati suddivisi, per ASL territoriale di appartenenza, i 306 pazienti dell'Area Vasta Pisana sottoposti, nell'anno 2002, ad amputazioni, sia per causa ischemica che non, effettuate in sede regionale ed extraregionale. Nell'analisi complessiva dei risultati ottenuti nell'Area Vasta Pisana, mediante scomposizione nelle varie ASL territoriali, inoltre, si osserva una marcata disomogeneità delle percentuali (rapportate a 100 000 abitanti) delle singole amputazioni totali per causa ischemica (Fig. 4).

Viceversa, esaminando i soli tassi di amputazione maggiore per causa ischemica, suddivisi per ogni ASL, si nota una sostanziale uniformità di risultati in quattro su cinque ASL (con variazioni percentuali tra 8.2 e 12.9 casi per 100 000 residenti) mentre nell'area apuana di Massa tale percentuale risulta inspiegabilmente doppia rispetto alle ASL restanti (Fig. 4).

La grave compromissione sistemica dei pazienti amputati è stata evidenziata da una mortalità peri- e postoperatoria, comunque correlata alla degenza nosocomiale, che ha raggiunto il 4.6% (14/306) e si è distribuita tra la percentuale di 4.1% (2/49) di mortalità precoce, per causa non ischemica, e il 4.4% (12/270) nei pazienti sottoposti ad amputazioni per cause ischemiche.

Nella scomposizione della mortalità complessiva intraospedaliera per cause ischemiche, tuttavia, una significativa differenza si è riscontrata tra soggetti sottoposti ad amputazioni maggiori (7.6%, 11/144) e pazienti sottoposti a demolizioni minori (0.8%, 1/126, p = 0.001). Nei 12 pazienti deceduti dopo amputazione per cause ischemiche, l'età media è risultata sensibilmente più alta (80.3 anni, range 73-90 anni) e la degenza media più prolungata (28.2 giorni) rispetto alla parte restante della casistica, il cui regime ricoveriale, prevalentemente ordinario, si è attestato mediamente a 16.2 giorni. Solo il 41.6% (5/12) dei pazienti deceduti era affetto da diabete mellito, mentre hanno pesato in misura del 15.4% (2/13) i decessi sopravvenuti in pazienti con amputazioni plurime. I decessi occorsi negli amputati per cause non ischemiche (4.1%, 2/49) sono stati entrambi provocati da gravi traumatismi, che hanno riguardato due maschi, non diabetici, di 56 e 78 anni, rispettivamente, che hanno subito amputazioni d'arto in sede sovragenicolata.

In base ai risultati ottenuti dal nostro studio, in definitiva, nell'Area Vasta Pisana, il numero totale di amputazioni maggiori, per cause di tipo ischemico, rapportato ad 1 milione di abitanti, ha riguardato 117 procedure chirurgiche all'anno (Tab. V).

Dal momento che, come comunemente assunto in letteratura[2,3], solo il 25% dei pazienti con ICAI richiederà un'amputazione, si può calcolare, pertanto, un'incidenza complessiva di ICAI, sia rivascolarizzabile che non, di 468 nuovi pazienti all'anno per milione di abitanti (Tab. V). Estendendo poi il calcolo a tutta la Toscana, l'incidenza totale di ICAI si attesta a 1638 casi annui con una numerosità delle amputazioni maggiori, per cause di tipo ischemico, che raggiunge la cifra complessiva annua di 408 casi. Se, infine, i risultati osservati nell'Area Vasta Pisana vengono estesi a tutta la popolazione italiana[4], i dati appaiono drammatici, poiché l'incidenza complessiva di ICAI sale a circa 26 700 pazienti, con un numero di amputazioni maggiori di circa 6700, per ogni anno (Tab. V).

Poiché tutti i dati di letteratura concordano nel sottolineare come almeno un quarto dei pazienti ICAI risulterà inoperabile già al momento della diagnosi e sarà quindi indirizzato a terapie mediche e di supporto presso reparti non chirurgici[1-3,5], ne consegue che, in base a quanto evidenziato da questa analisi, ogni anno, nella regione Toscana, oltre 400 (n = 408) pazienti necessiteranno di terapie mediche intensive, di tipo locale e sistemico, nel tentativo di salvataggio d'arto farmacologico, da condurre in ambiente nosocomiale protetto, possibilmente in reparti angiologici.

Discussione

L'incidenza di ICAI risulta largamente sottostimata, dal momento che i dati della grave arteriopatia degli arti inferiori vengono solitamente riferiti ad estrapolazio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

Tabella IV. Distribuzione dei 306 residenti nell'Area Vasta Pisana, suddivisi per Azienda Sanitaria Locale di appartenenza e sottoposti ad amputazione, per causa ischemica e non, nell'anno 2002.

Amputazioni	Pisa		Livorno		Versilia		Lucca		Massa		Totale	
	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R	R	Extra-R
Ischemiche non diabetiche	31	2	18	2	14	–	28	–	29	3	120	7
Ischemiche diabetiche	26	1	22	–	15	2	26	2	34	2	123	7
Non ischemiche	12	–	9	1	6	–	12	–	8	1	47	2
Totale	69	3	49	3	35	2	66	2	71	6	290	16
	72		52		37		68		77		306	

Extra-R = extraregionale; R = regionale.

ni derivanti dall'evoluzione della CI, la quale, a sua volta, secondo la letteratura, è presente in misura del 2-6% nella popolazione adulta e tende a crescere progressivamente con l'età[2,3,7-20].

La prevalenza di CI sintomatica, pur in presenza di notevoli variazioni, a seconda dell'età e della popolazione selezionata, risulta comunque nettamente più elevata negli studi provenienti dal Nord Europa, rispetto ai dati epidemiologici che riguardano paesi mediterranei[12,18,19,21].

Tra le casistiche nordeuropee, infatti, la prevalenza di CI è risultata di 1.6%, soltanto nello studio di Rotterdam[19], relativo a soggetti di età > 55 anni mentre ha raggiunto il 3.8% nella popolazione di età tra 40 e 78 anni dello studio olandese di Limburg[18], il 4.5% nella popolazione di età tra 45 e 65 anni di Edimburgo[12], il 7.7% della popolazione rurale finlandese[22] di età tra 55 e 74 anni, ed un ulteriore 7.7% nel recente trial osservazionale di Diehm et al.[23], relativo ad una popolazione tedesca non selezionata di età > 65 anni.

Viceversa in un recente studio italiano, effettuato su una popolazione non selezionata del Sud Italia, con età compresa tra 40 e 80 anni, la prevalenza di CI risulta decisamente più bassa (1.6%) ed è distribuita in percentuali complessive di 2.4% per i maschi e 0.9% per le femmine, rispettivamente[21].

L'osservazione epidemiologica dell'incidenza di CI, migliorata da studi longitudinali su casistiche non selezionate e senza estrapolazioni fittizie ricavate dalla popolazione generale[8,12-15,17,19] non mostra, tuttavia, nei diversi studi, risultati uniformi, dal momento che, quando la diagnosi viene posta su base strumentale (mediante indici pressori caviglia-braccio e tecniche ultrasonografiche Doppler ed eco-Doppler), la prevalenza di CI risulta decisamente superiore a quella ottenuta sulla scorta dei soli dati clinici e sintomatologici riferiti dai pazienti[8,10,12,15,18,24,25].

In aggiunta, la valutazione clinica dei pazienti claudicanti, particolarmente nei soggetti diabetici, può essere fallace, dal momento che la sintomatologia periferica degli arteriopatici è spesso mascherata dalla concomitante neuropatia diabetica[26]. Infatti, in uno studio di Matzke e Lepantalo[27], su un totale di 100 diabetici consecutivi ricoverati per ICAI, addirittura la metà dei pazienti presentava lesioni trofiche distali agli arti inferiori, come primo segno di esordio della malattia arteriopatica distale.

Inoltre, nello studio multicentrico europeo di Dormandy et al.[28], relativo a 713 amputazioni sottogenicolate, oltre la metà degli amputati non aveva presentato sintomi di ischemia periferica nei 6 mesi precedenti la procedura chirurgica.

In generale, vi è accordo nel considerare affidabile, nelle stime che fanno derivare l'incidenza di ICAI dall'evoluzione naturale di CI, la previsione di un tasso teorico complessivo di 5% di ischemia critica, nei 5 anni successivi alla diagnosi di CI, e, quindi, un'incidenza annua di ICAI di 1%[3].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

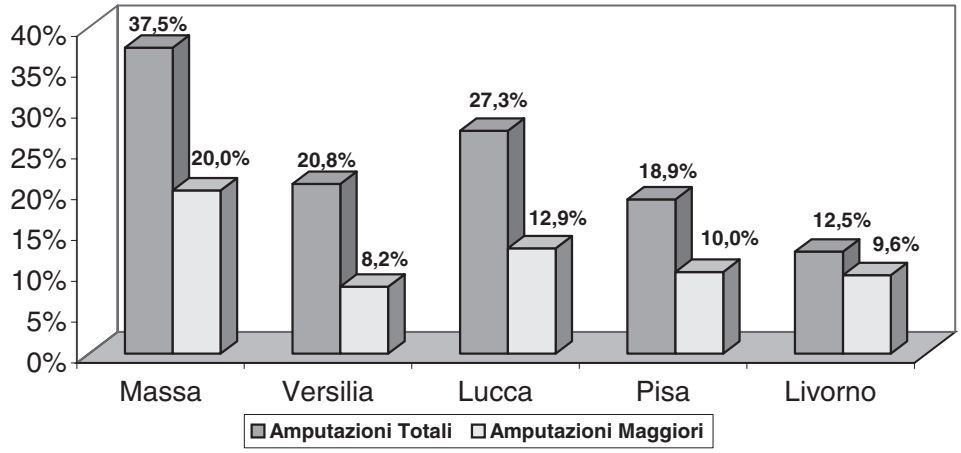

Figura 4. *Distribuzione percentuale (per 100 000 abitanti) dei tassi di amputazione per causa ischemica, totali e maggiori, occorse ai residenti di ciascuna Azienda Sanitaria Locale territoriale nell'anno 2002.*

Tabella V. Incidenza annua di amputazioni maggiori, per causa ischemica, nell'Area Vasta Pisana ed ischemia critica degli arti inferiori, osservata nell'anno 2002.

Popolazione di riferimento (n. abitanti)	Amputazioni maggiori	Ischemia critica
Area Vasta Pisana (1 milione)	117	468*
Area Vasta Pisana (1 234 000)	144	578*
Toscana (3 534 000)	408*	1638*
Italia (57 milioni)	6652*	26 676*

* dati estrapolati.

In Toscana, se riferissimo tali stime a tutta la popolazione adulta con età > 45 anni (1 680 000 persone, 47.5%[4]), otterremmo un dato teorico nettamente inferiore a quello ricavato dal reale monitoraggio di tutta la popolazione residente nell'Area Vasta Pisana. Infatti, la stima teorica della prevalenza di CI (2-5%), nella popolazione toscana con età > 45 anni, si tradurrebbe in un numero di claudicanti, variabile tra 33 600 e 84 000 casi annui, di cui approssimativamente l'1% destinato a sviluppare inesorabilmente l'ICAI.

Il confronto tra il numero teorico di pazienti ICAI ottenuto da tale calcolo (variabile tra 336 e 840 casi) e l'incidenza annua di ICAI (ricavata dai dati reali ottenuti nell'Area Vasta Pisana ed estrapolata a tutta la popolazione toscana, n = 1638), oscilla, pertanto, da un rapporto di circa 1:5 a circa 1:2 ma, in ogni caso, evidenzia, clamorosamente, la grave carenza epidemiologica determinata, nell'arco di un solo anno di osservazione, dall'assenza di dati osservazionali diretti di ICAI su vaste popolazioni residenti, non selezionate.

L'insufficienza di tali risultati suggerisce, come approccio più realistico, il calcolo diretto del numero dei pazienti con ischemia critica sottoposti a ricovero, presso strutture ospedaliere pubbliche e private.

A questo proposito, uno studio di rilevazione epidemiologica nazionale, portato a termine in Gran Bretagna ed Irlanda dalla Società di Chirurgia Vascolare di tali paesi, conclude con la prevalenza di 20 000 pazienti in ICAI, nella popolazione generale, ed un'incidenza annuale di 400 pazienti per milione di abitanti[29].

Questo approccio diretto è stata utilizzato, nel 1993, anche da Catalano[1], che ha studiato la prevalenza di ICAI in un campione di ospedali della Lombardia (27 su un totale di 180 ospedali), per un periodo di osservazione della degenza ospedaliera limitato a 3 mesi, fornendo un'estrapolazione finale dell'incidenza di ICAI e di amputazioni maggiori (652 e 160 casi annui, rispettivamente) per milione di abitanti, risultata superiore, di oltre un quarto, a quella ottenuta dalla stessa autrice, nel calcolo dell'evoluzione diretta in ICAI in un altro gruppo di 200 arteriopatici claudicanti, seguito per un periodo di follow-up medio di 4.2 anni. In realtà aver utilizzato un campione del 15%, anziché l'insieme di tutte le strutture nosocomiali lombarde, potrebbe, in parte, spiegare la sovrastima dei dati di Catalano rispetto ai nostri (160 amputazioni maggiori per milione di abitanti in Lombardia vs 117 della casistica toscana), dal momento che, almeno nel nostro caso, la distribuzione dei tassi di amputazione maggiore, tra le varie ASL afferenti all'Area Vasta Pisana, non è stata uniforme ed ha mostrato importanti differenze (da 20 amputazioni per 100 000 residenti della ASL di Massa a 8.2 dell'area versiliese) (Fig. 4).

Tali differenze sono probabilmente dovute, oltre che a caratteristiche peculiari della popolazione (pro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

babile incremento del numero di fumatori nella zona apuana rispetto alle altre aree), ad altre cause locali, non facilmente identificabili (maggiore propensione chirurgica ad estensione verso l'alto delle sedi di amputazione, ridotta tendenza ad interventi di tipo farmacologico o conservativi per carenza di reparti medici in grado di effettuare terapie farmacologiche intensive, uso più massiccio di cateterismi arteriosi per manovre di angioplastica o di diagnostica interventistica in presenza di reparti specialistici di chirurgia vascolare, ecc.).

Nella nostra casistica, inoltre, il rapporto tra amputazioni sovragenicolate e sottogenicolate risulta > 3:1, mentre in letteratura viene ritenuto accettabile un rapporto di 1:1 tra le due sedi di demolizione chirurgica. È presumibile, pertanto, che nei nostri chirurghi (vascolari e/o generali) sia fortemente radicata la convinzione di rendere il più possibile esteso l'intervento demolitivo, così come, in generale, è opinione diffusa della maggior parte dei chirurghi vascolari, anche se non è stata mai fornita in tal senso alcuna dimostrazione in studi comparativi, che l'estensione di amputazioni, dalla sede sottogenicolata a quella sovragenicolata, comporti un maggior tasso di guarigione dei monconi chirurgici ed una ridotta percentuale di fallimenti e di complicanze postoperatorie[3].

La nostra scelta di utilizzare il numero di amputazioni maggiori, per un periodo osservazionale abbastanza lungo (un intero anno) ed in riferimento non ad un campione ma a tutta la popolazione residente, senza alcuna esclusione di procedure demolitive intra- o extraregionali, ci è parso il più adeguato, dal momento che è presumibile pensare che le ICAI più gravi, presentanti estese lesioni trofiche o gangrena agli arti inferiori, difficilmente possano restare a domicilio, evitando un inderogabile ricovero ospedaliero ed una conseguente necessaria demolizione chirurgica.

Non possiamo però del tutto escludere che, anche nel nostro caso, l'incidenza complessiva di ICAI possa essere sottostimata, dal momento che, nel nostro computo, non verrebbero comunque compresi i pazienti che rifiutassero l'amputazione, tornando al proprio domicilio, od eventualmente anche coloro in cui sia stata formulata con imprecisione la codifica delle amputazioni maggiori secondo le attuali SDO.

In generale, i tassi di amputazione maggiore, rilevati direttamente dalla nostra esperienza, risultano nettamente inferiori (n = 117 per milione di abitanti) a quelli riscontrati in casistiche provenienti dalla Scandinavia (250 amputazioni per milione di abitanti in uno studio danese del 1994[30] e 500 in uno svedese del 1990[31]) o dal mondo anglosassone (280 amputazioni per milione di abitanti in uno studio americano del 1982[32] e 300 in uno inglese del 1996[33]). Ciò può essere dovuto a stili di vita differenti delle varie popolazioni esaminate e, nella fattispecie della popolazione toscana, ad un probabile effetto protettivo esercitato dalla dieta di tipo mediterraneo e dall'effetto antiossidante degli ottimi vini rossi toscani, rispetto alla dieta iperlipemica seguita abitualmente dalle popolazioni nordamericana e nordeuropea[34-38].

L'ipotesi peraltro che la popolazione italiana, per i succitati effetti protettivi, possa essere meno suscettibile alla comparsa di arteriopatia sintomatica degli arti inferiori ed alle sue complicanze, viene rafforzata dalle osservazioni riguardanti la riduzione del rischio cardiovascolare nelle popolazioni mediterranee rispetto a quelle nordeuropee[39].

Il possibile ruolo protettivo della dieta mediterranea viene evocato anche in un recente studio di Brevetti et al.[21] che, in una popolazione non selezionata del Sud Italia, con età compresa tra 40 e 80 anni, rilevano una prevalenza (1.6%) ed una comorbilità cardiovascolare di arteriopatia degli arti inferiori sintomatica, decisamente più basse di quelle riscontrate in analoghe casistiche nordeuropee e nordamericane.

Oltre alla riduzione delle amputazioni rispetto ai diversi studi internazionali succitati, la numerosità delle nostre demolizioni maggiori risulta anche inferiore, di oltre un quarto, a quelle di Catalano (117 amputazioni per milione di abitanti in Toscana vs 160 in Lombardia): su questi risultati, essendo, presumibilmente, non molto dissimile il regime dietetico seguito dagli abitanti del Centro e del Nord dell'Italia, può invece aver pesato il decennio di differenza con cui sono stati effettuati i due studi epidemiologici e, nel nostro caso, a favore della popolazione toscana, potrebbe aver giocato un ruolo importante, nella mancata progressione dell'arteriopatia degli arti inferiori, il maggior uso di antiaggreganti, ACE-inibitori e statine, il cui effetto protettivo sui fattori di rischio cardiovascolare è stato ormai ampiamente documentato da molti importanti trial internazionali[40-46].

Probabilmente, questo maggior effetto protettivo di tipo farmacologico nella popolazione dell'Area Vasta Pisana, trova riscontri, oltre che a livello di morbilità locale, soprattutto a livello sistemico, dal momento che la mortalità perioperatoria, o comunque legata alla degenza ospedaliera, dei residenti toscani affetti da ICAI e sottoposti, comunque, ad un'amputazione, sia in Toscana che fuori regione, è stata complessivamente di 4.4%. La mortalità intraospedaliera complessiva, tuttavia, è risultata nettamente diversificata, quando è stata scomposta, in base all'entità dell'atto demolitivo chirurgico, nei sottogruppi di pazienti che hanno subito un'amputazione maggiore o minore (rispettivamente 7.6 e 0.8%, p = 0.001).

Ciò nonostante, i tassi di mortalità della nostra casistica sono apparsi decisamente inferiori a quelli riscontrati in studi meno recenti, effettuati negli anni '80 e '90, in cui la mortalità perioperatoria è variata da 3 a 10%, per le demolizioni effettuate in sede sottogenicolata, ed è stata addirittura di 20% per quelle in sede sovragenicolata[3].

Nel nostro studio, inoltre, la mortalità intraospedaliera che, come visto, si è direttamente correlata con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

l'effettuazione dell'amputazione al di sopra della caviglia, non è stata significativamente condizionata, invece, dalla presenza di malattia diabetica (41.6% di decessi nei diabetici vs 48.4% nei non diabetici, p = NS).

Nonostante la mortalità intraospedaliera degli amputati della Toscana occidentale risulti più bassa di quella riportata dalla letteratura internazionale, la momentanea mancanza, nel nostro lavoro, di un follow-up a lungo termine, non permette, tuttavia, di inficiare il significato dei più importanti studi internazionali, che documentano un tasso di mortalità di ICAI di circa il 20% ad 1 anno dalla diagnosi, in pazienti non selezionati[3,47], con mortalità attribuita a cause cardiovascolari, e non, in misura, rispettivamente, di 34.5 e 8.5%[3,48].

Per quanto riguarda le amputazioni di tipo non ischemico, mentre in letteratura si assume che approssimativamente il 90% delle amputazioni maggiori sia dovuto ad ischemia e solo il 10% a cause traumatiche o comunque non ischemiche[3], nel nostro studio si registra, analogamente, un tasso di amputazioni per cause non aterosclerotiche di 15.4%, rappresentato, in tre quarti dei casi, principalmente da traumatismi e lesioni osteomielitiche. In particolare, i gravi traumatismi, che sono stati responsabili di due decessi in soggetti amputati in sede sovragenicolata, hanno rappresentato un pesante contributo, in termini di mortalità precoce intraospedaliera (4.1%), nella casistica dei 49 pazienti amputati per cause non ischemiche, ma soprattutto, hanno costituito addirittura il 12.5% (2/16) dei soggetti amputati per cause traumatiche, non ischemiche, con una percentuale di decessi risultata largamente superiore a quella osservata (7.6%) nel sottogruppo di amputazioni maggiori per cause ischemiche.

Per quanto attiene, invece, alle procedure demolitive per cause aterosclerotiche, di tipo ischemico, il tasso di amputazioni maggiori ha costituito il 53.3% di tutte le amputazioni (Fig. 3).

Va sottolineato, tuttavia, che le procedure di amputazione al di sopra del ginocchio sono state 3 volte più numerose di quelle effettuate in sede sottogenicolata, indicando, in tal modo, una chiara tendenza di una parte dei nostri chirurghi ad una politica interventistica meno conservativa, in evidente contraddizione con atteggiamenti consolidati a livello internazionale, che testimoniano come il rapporto, tra demolizioni sovra- e sottogenicolate, sia stato vicino ad 1, e sia rimasto sostanzialmente immodificato nel corso degli ultimi 30 anni[3], favorendo così l'obbiettivo di preservare, il più possibile, l'articolazione del ginocchio, in vista di una rapida applicazione di protesi e di precoci terapie riabilitative[49-52].

Va però precisato che la distribuzione delle amputazioni maggiori non è risultata dissimile, per numerosità delle procedure, tra uomini e donne, sia nel sottogruppo non diabetico che in quello diabetico, mentre l'età media delle donne, rispetto ai maschi, è risultata nettamente più elevata in entrambi i sottogruppi (80.8 e 78.4 anni, rispettivamente in non diabetiche e diabetiche) (Tab. II).

L'età media elevata, in particolare nelle donne diabetiche (78.4 anni) e non diabetiche (80.8 anni) e negli uomini non diabetici (75.6 anni), può, comunque, avere in qualche modo condizionato sia l'alto tasso di demolizioni maggiori sovragenicolate, che la mortalità intraospedaliera, dal momento che anche altri studi documentano come i pazienti anziani e ad alto rischio, con poche prospettive riabilitative, siano i naturali candidati a demolizioni estese[52]. Infatti, in uno studio prospettico svedese, a 3 anni, sulle amputazioni maggiori, si dimostra come almeno il 45% di tali demolizioni siano effettuate in pazienti con età > 80 anni[53], così come uno studio danese sottolinea come l'incidenza annua di amputazioni maggiori, che si attesta a 0.3 per 100 000 abitanti al di sotto dei 40 anni salga, invece, fino a 226 casi al di sopra di 80 anni[54].

Per quanto riguarda il peso esercitato sulle 144 amputazioni maggiori di natura ischemica dalla presenza della malattia diabetica, va sottolineato come, in generale, la numerosità dei pazienti non diabetici sia risultata pressoché doppia rispetto ai diabetici, sia nei maschi che nelle femmine, così come l'età media del sottogruppo diabetico sia risultata inferiore a quella dei non diabetici (Tab. II). Da questo punto di vista, i nostri dati sono perfettamente congrui con i risultati di letteratura, che dimostrano, analogamente, come i soggetti diabetici siano sottoposti, in età più precoce dei corrispondenti pazienti non diabetici, a procedure demolitive chirurgiche maggiori[29,55-58], nonostante che, in altri studi, la correlazione tra diabete e tassi di amputazione sia risultata indipendente da altri fattori di rischio, come età e fumo[29].

È indubbio che quantunque l'ICAI risulti numericamente molto inferiore alla CI, i pazienti ICAI rappresentano il maggior carico di lavoro per le chirurgie vascolari e comunque richiedono un impiego sproporzionatamente elevato di mezzi sia economici che sanitari[2,59]. Anche se il sottogruppo di ICAI non rivascolarizzabile mostra tassi ancora più elevati sia di amputazione (40%) che di mortalità (20%) già entro 6 mesi, rispetto al totale dei pazienti con ischemia critica, pur tuttavia, rimane comunque da chiarire, per molti autori, perché l'outcome dei pazienti ICAI dichiarati operabili non sia risultato molto migliore di quello dei pazienti in cui la rivascolarizzazione sia risultata impossibile o precedentemente fallita[2,3].

Poiché tutti i dati di letteratura concordano nel sottolineare come almeno un quarto dei pazienti ICAI risulterà inoperabile già al momento della diagnosi e sarà quindi indirizzato a terapie mediche (prevalentemente prostanoidi) e di supporto, presso reparti non chirurgici[2,3,5,60-71], in base ai nostri dati, ogni anno, un numero ingente di pazienti (n = 408) nella regione Toscana necessiterà di terapie mediche intensive, di tipo locale e sistemico, nel tentativo di salvataggio d'arto farmacologico, da condurre in ambiente nosocomiale protetto, possibilmente in reparti angiologici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

È bene evidente, quindi, almeno in Toscana, la discrepanza tra la necessità di trattamenti medici appropriati e la quasi totale assenza di ambienti nosocomiali pubblici nel trattamento di ICAI.

Da quanto esposto sull'incidenza reale dell'ICAI, appare ovvia la conseguente necessità di adeguare rapidamente le strutture ospedaliere pubbliche angiologiche di tipo medico ad una patologia che, attualmente, oltre a costituire il maggior carico di lavoro per le chirurgie vascolari, richiede un impiego sproporzionatamente elevato di mezzi sia economici e sanitari ed è comunque gravata, se non fronteggiata intensivamente, da altissimi tassi di morbilità e mortalità.

In conclusione, i nostri risultati documentano nei pazienti con ICAI una numerosità annua di amputazioni maggiori di 117 casi per milione di abitanti ed un'incidenza complessiva di ICAI, rivascolarizzabile e non, rappresentata da 468 nuovi pazienti all'anno per milione di abitanti. Estrapolando tali dati alla popolazione residente di tutta la Toscana, otteniamo un'incidenza totale di ICAI di 1638 casi annui ed un'incidenza di amputazioni maggiori per cause aterosclerotiche di 408 casi all'anno.

I risultati finali del nostro studio, quindi, appaiono praticamente sovrapponibili a quelli desunti dalla letteratura internazionale[3] e calcolati, rispettivamente, in 1750 casi ICAI e 438 amputazioni estese d'arto, ogni anno.

A fronte, tuttavia, di un notevole impegno economico e sanitario da approntare per la terapia medica di ICAI, ben quantificabile in termini di risorse da mettere a disposizione (reparti di degenza medica e relativi posti letto, impiego di personale qualificato, ecc.) emerge, tuttavia, anche in Toscana, come in molte regioni italiane, la carenza di strutture nosocomiali mediche adeguate. Opportuna apparirebbe, pertanto, nella nostra regione, l'istituzione di nuovi reparti angiologici in grado di modificare favorevolmente i tassi di morbilità e mortalità direttamente correlati alla presenza della grave arteriopatia periferica.

Riassunto

Razionale. Scopo di questo studio è stato verificare l'incidenza reale dei tassi di amputazione maggiore e minore, per cause di natura ischemica e non, ottenuta calcolando il numero complessivo di tutte le demolizioni chirurgiche, effettuate, nell'anno 2002, in strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate, sia all'interno che all'esterno della Toscana, che abbiano riguardato tutti i residenti dell'Area Vasta Pisana, che costituisce, insieme a quella fiorentina e senese, una delle tre macroaree in cui, secondo l'attuale piano sanitario regionale, risulta attualmente suddivisa la regione stessa.

Materiali e metodi. L'Area Vasta Pisana, che occupa geograficamente la Toscana occidentale è popolata da 1 234 000 abitanti, suddivisi nelle cinque Aziende Sanitarie Locali territoriali di Massa, Lucca, Livorno, Pisa e della Versilia. I dati utilizzati in questo studio sono stati ricavati da un'attenta analisi delle schede di dimissione ospedaliera, ottenute dai ricoveri effettuati nel 2002, presso strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate, sia all'interno che all'esterno della regione Toscana dai residenti dell'Area Vasta Pisana ed inerenti a tutte le arteriopatie degli arti inferiori, identificate per mezzo di relativi codici, previsti dalle schede stesse ed eventuali interventi di amputazione maggiore e minore. Tutti i casi esaminati sono stati distinti ulteriormente per età, sesso, status (vivo/morto), presenza o meno di diabete mellito, presidio di appartenenza ed erogazione, regime di ricovero, data di intervento e di dimissione, giorni di degenza, oltre che per le restanti diagnosi e procedure.

Risultati. Il numero complessivo di amputazioni per tutte le cause ha riguardato nel 2002 un totale di 306 pazienti e di 319 procedure demolitive con un tasso di amputazione per cause non ischemiche di 15.4% (n = 49) e per cause aterosclerotiche di 84.6% (n = 270). I pazienti con ischemia critica degli arti inferiori, incorsi in qualche procedura demolitiva all'arto sintomatico, hanno avuto un tasso di amputazioni minori (a livello di dita od avampiede) di 46.7% (n = 126) mentre quello per amputazioni maggiori (al di sopra della caviglia) è risultato di 53.3% (n = 144). Le 144 amputazioni maggiori, inoltre, sono state effettuate a livello sottogenicolato nel 23.6% (n = 34) dei casi ed in sede sovragenicolata nel restante 76.4% (n = 110). La mortalità intraospedaliera complessiva è stata di 4.4% nei pazienti sottoposti ad amputazione di natura ischemica ed è significativamente variata dalla percentuale di 0.8% nei soggetti sottoposti ad amputazioni minori a quella di 7.6% nei soggetti sottoposti a demolizioni chirurgiche maggiori. In definitiva, nell'Area Vasta Pisana, il numero di amputazioni maggiori realmente osservate, per milione di abitanti, è stato di 117 casi annui. L'incidenza complessiva, quindi, di ischemia critica, rivascolarizzabile e non, calcolata moltiplicando per 4 il numero delle amputazioni, è quantificabile in 468 nuovi pazienti, all'anno, per milione di abitanti. Estendendo poi il calcolo a tutta la regione Toscana, la numerosità delle amputazioni maggiori, per cause aterosclerotiche, raggiunge la cifra complessiva di 408 casi, mentre l'incidenza totale di ischemia critica degli arti inferiori si attesta a 1638 casi annui. Sulla base dei nostri dati, infine, l'incidenza complessiva di ischemia critica estesa a tutta la popolazione italiana risulta addirittura di quasi 26 700 nuovi casi annui con un numero di amputazioni maggiori che sfiora i 6700 casi annui.

Conclusioni. I nostri risultati dimostrano un'incidenza annua di amputazioni maggiori, per causa ischemica, di 117 casi ed una complessiva di ischemia critica degli arti inferiori, rivascolarizzabile e non, di 468 nuovi pazienti all'anno, per milione di abitanti. Estendendo tali dati a tutta la popolazione residente della To-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

scana, si ricavano complessivamente un'incidenza totale di ischemia critica degli arti inferiori di 1638 casi annui ed una di amputazioni maggiori per cause aterosclerotiche di 408 casi.

Parole chiave: Ischemia critica degli arti inferiori; Diabete mellito; Epidemiologia; Mortalità.

Bibliografia

1. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischaemia: north Italian data. Eur J Med 1993; 2: 11-4.
2. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. Semin Vasc Surg 1999; 12: 138-41.
3. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31 (Part 2): S1-S296.
4. Dati demografici ISTAT sulla popolazione italiana 2002. http://demo.istat.it/pop2003/index.html
5. Melillo E, Nuti M, Buttitta F, et al. Salvataggio d'arto farmacologico mediante iloprost nella ischemia critica degli arti inferiori non rivascolarizzabile: conferme e modifiche della nostra condotta terapeutica negli ultimi otto anni. Minerva Cardioangiol 2003; 51 (Suppl 1 al n 6): 253-5.
6. http://www.regione.toscana.it
7. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. BMJ 1978; 1: 1379-81.
8. Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. Acta Med Scand 1982; 211: 249-56.
9. De Backer IG, Kornitzer M, Sobolski J, Denolin H. Intermittent claudication: epidemiology and natural history. Acta Cardiol 1979; 34: 1115-24.
10. Smith WCS, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Intermittent claudication in Scotland. In: Fowkes FG, ed. Epidemiology of peripheral vascular disease. London: Springer-Verlag, 1991: 109-15.
11. Novo S, Avellone G, Di Garbo V, et al. Prevalence and risk factors in patients with peripheral arterial disease: a clinical and epidemiological evaluation. Int Angiol 1992; 11: 218-29.
12. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol 1992; 20: 384-92.
13. Widmer LK, Greensher A, Kannel WB. Occlusion of peripheral arteries: a study of 6400 working subjects. Circulation 1964; 30: 836-42.
14. Gofin R, Kark JD, Friedlander Y, et al. Peripheral vascular disease in a middle-aged population sample. The Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study. Isr J Med Sci 1987; 23: 157-67.
15. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication: incidence in the Framingham study. Circulation 1970; 41: 875-83.
16. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, et al. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. Am J Epidemiol 1994; 140: 418-30.
17. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 1985; 71: 510-5.
18. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognised peripheral arterial occlusive disease. Int J Epidemiol 1996; 25: 282-90.
19. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers DM, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 185-92.
20. Widmer LK, Da Silva A. Historical perspectives and the Basle study. In: Fowkes FG, ed. Epidemiology of peripheral vascular disease. London: Springer-Verlag, 1991: 69-83.
21. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, et al, for the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. Atherosclerosis 2004; 175: 131-8.
22. Heliovaara M, Karvonen MJ, Vilhunen R, Punsar S. Smoking, carbon monoxide, and atherosclerotic diseases. BMJ 1978; 1: 268-70.
23. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. Atherosclerosis 2004; 172: 95-105.
24. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral artery disease. The San Luis Valley Diabetes Study. Circulation 1995; 91: 1472-9.
25. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. Eur J Vasc Surg 1991; 5: 131-3.
26. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. Diabetes Care 2002; 25: 113-20.
27. Matzke S, Lepantalo M. Claudication does not always precede critical leg ischemia. Vasc Med 2001; 6: 77-80.
28. Dormandy JA, Belcher G, Broos P, et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. Br J Surg 1994; 81: 33-7.
29. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Critical limb ischaemia: management and outcome. Report of a national survey. Eur J Vasc Endovasc Surg 1995; 10: 108-13.
30. Ebskov LB, Schoeder TV, Holstein PE. Epidemiology of leg amputation: the influence of vascular surgery. Br J Surg 1994; 81: 1600-3.
31. Norgren L. Definition, incidence and epidemiology. In: Dormandy JA, Stock G, eds. Critical leg ischaemia: its pathophysiology and management. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 7-13.
32. Kacy SS, Wolma FJ, Flye MW. Factors affecting the results of below-knee amputation in patients with and without diabetes. Surg Gynaecol Obstet 1982; 155: 513-8.
33. Dormandy JA, Ray S. The natural history of peripheral arterial disease. In: Tooke JE, Lowe GD, eds. A textbook of vascular medicine. London: Arnold, 1996: 162-75.
34. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis: epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. Eur J Nutr 2004; 43 (Suppl 1): 12-5.
35. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? Eur J Epidemiol 2004; 19: 9-13.
36. Ventura P, Bini A, Panini R, et al. Red wine consumption prevents vascular oxidative stress induced by a high-fat meal in healthy volunteers. Int J Vitam Nutr Res 2004; 74: 137-43.
37. Casani L, Segales E, Vilahur G, et al. Moderate daily intake of red wine inhibits mural thrombosis and monocyte tissue factor expression in an experimental porcine model. Circulation 2004; 110: 460-5.
38. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.196.217 Sun, 28 Apr 2024, 20:55:56

atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis 2004; 175: 117-23.
39. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. Heart 2000; 84: 238-44.
40. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, II: maintenance of vascular grafts or arterial patency by antiplatelet therapy. BMJ 1994; 308: 159-68.
41. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
42. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al, for the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 166-81.
43. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. Am J Cardiol 2003; 92: 711-2.
44. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. Eur Heart J 2004; 25: 742-8.
45. Ostergren J, Sleight P, Yusuf S, et al, for the HOPE Study Investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur Heart J 2004; 25: 17-24.
46. Warner GT, Perry CM. Ramipril: a review of its use in the prevention of cardiovascular outcomes. Drugs 2002; 62: 1381-405.
47. Wolfe JH. Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study. (abstr) Br J Surg 1986; 73: 321.
48. The ICAI Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 91-5.
49. Rush DS, Huston CC, Bivins BA, Hyde GL. Operative and late mortality rates of above-knee and below-knee amputations. Am Surg 1981; 47: 36-9.
50. Jamieson MG, Ruckley CV. Amputation for peripheral vascular disease in a general surgical unit. J R Coll Surg Edinb 1983; 28: 46-50.
51. Valentine RJ, Myers SI, Inman MH, et al. Late outcome of amputees with premature atherosclerosis. Surgery 1996; 119: 487-93.
52. Kinh RB, Warren FW, Beebe GW. The "geriatric" amputee. Ann Surg 1972; 176: 305-14.
53. Liedberg E, Persson BM. Age, diabetes and smoking in lower limb amputation for arterial occlusive disease. Acta Orthop Scand 1983; 54: 383-8.
54. Eichoff JH, Hansen HJ, Lorentzen JE. The effect of arterial reconstruction on lower limb amputation rate. Acta Chir Scand 1980; 502: 181-7.
55. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA 1979; 241: 2035-8.
56. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. J Cardiovasc Risk 1994; 1: 333-9.
57. Hansson J. The leg amputee: a clinical follow-up study. Acta Orthop Scand 1964; 69 (Suppl 69): 1-104.
58. Pell JP, Fowkes FG. Risk factors for critical limb ischaemia. Epidemiol Update 1997; 2: 19-25.
59. Varty K, Nydahl S, Butterworth P, et al. Changes in the management of critical limb ischaemia. Br J Surg 1996; 83: 953-6.
60. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo-controlled study. UK Severe Limb Ischaemia Study Group. Eur J Vasc Surg 1991; 5: 511-6.
61. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb: a Scandinavian-Polish placebo controlled randomised multicentre study. Eur J Vasc Surg 1990; 4: 463-7.
62. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. Intern Angiol 1994; 13: 133-42.
63. Trubestein G, Diehm C, Gruss JD, Horsch S. Prostaglandin E1 in chronic arterial disease: a multicenter study. Vasa Suppl 1987; 17: 39-43.
64. Brock FE, Abri O, Baitsch G, et al. Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics: results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative. Schweitz Med Wochenschr 1990; 120: 1477-82.
65. Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1993; 49: 573-8.
66. GISAP Study. Evaluation of a conservative treatment with iloprost in severe peripheral occlusive arterial disease (POAD). Int Angiol 1994; 13: 70-4.
67. Melillo E, Iabichella L, Berchiolli R, et al. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide during treatment of critical limb ischemia with iloprost, a prostacyclin derivative. Int J Microcirc Clin Exp 1995; 15: 60-4.
68. Staben P, Albring M. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: an open study in 900 patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 54: 327-33.
69. Beischer W, Dembski JC, Gruss JD, et al, for the DAWID Study Group. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. Vasa 1998; 27: 15-9.
70. Duthois S, Cailleux N, Levesque H. Tolerance and therapeutic results of iloprost in obliterative arteriopathy in lower limbs at the severe chronic ischemia stage. A retrospective study of 29 consecutive cases. J Mal Vasc 2000; 25: 17-26.
71. Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Levesque H. Tolerance of Iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. Diabetes Metab 2003; 29: 36-43.