

Perché il cardiologo deve occuparsi dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori?

Maurizio Fiscaro

Centro Cardiovascolare, Azienda per i Servizi Sanitari ASS 1, Trieste

Key words:

Ischemic heart disease;
Peripheral arterial
disease; Prevention.

Peripheral arterial disease, which is caused by atherosclerotic stenosis or occlusion of the leg arteries, is an important manifestation of systemic atherosclerosis. The age-adjusted prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease is approximately 12% in the general population. The overall prevalence and incidence of the disease is likely to increase with the aging of the population. Peripheral arterial disease is a relatively benign condition in terms of local disease. Five years after the diagnosis, 75% of the patients remain clinically stable. On the contrary, life expectancy, even in the absence of any history of myocardial infarction or ischemic stroke, has decreased by 10 years. These patients have approximately the same relative risk of death from cardiovascular causes as do patients with history of coronary or cerebrovascular disease. Moreover, the severity of peripheral arterial disease is closely associated with the risk of myocardial infarction and death from vascular disease. The lower the ankle-brachial index, the greater the risk of cardiovascular events. Furthermore, peripheral arterial disease is a significant independent predictor for cardiovascular mortality also in coronary patients. The risk factors associated with peripheral arterial disease are essentially the same as for coronary heart disease: older age, cigarette smoking, diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia. The excess morbidity and mortality for cardiovascular disease in these patients has not been fully explained. Patients with peripheral arterial disease show a systemic endothelial dysfunction and an increase in the serum concentration of activated white blood cells, endothelin, and C-reactive protein that may trigger acute coronary syndromes. In peripheral arterial disease the functional status is often severely impaired. Peak exercise performance has decreased to about 50% of that of age-matched controls, equivalent to moderate-severe heart failure. Epidemiological studies support the concept that patients affected by peripheral arterial disease, without established coronary heart disease, have a coronary heart disease high risk equivalent. In spite of this, peripheral arterial disease remains an underdiagnosed and undertreated disease. As the role of cardiologists is expanding, the purpose of this review was to awaken the clinician to the significance of lower limb atherosclerotic occlusive diseases.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (4): 306-318)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 29 ottobre 2002; nuova stesura il 16 aprile 2003; accettato il 18 aprile 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Fiscaro

Centro Cardiovascolare
Azienda per i Servizi
Sanitari ASS 1

Via del Farneto, 3
34100 Trieste

E-mail:
maurizio.fiscaro@
ass1.sanita.fvg.it

Introduzione

L'aterosclerosi è una patologia sistemica e diffusa dell'apparato cardiovascolare. Il cardiologo sino ad oggi si è interessato quasi esclusivamente all'aterosclerosi coronarica ed alle sue complicanze, anche se la localizzazione periferica della malattia, in particolare quella agli arti inferiori, si associa ad un'elevata morbilità e mortalità.

Poiché le competenze ed il ruolo del cardiologo nella prevenzione e nella cura delle malattie cardiovascolari sono in rapida espansione è opportuna una miglior conoscenza delle problematiche legate all'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI). Questo articolo cercherà di rispondere alla domanda sul perché il cardiologo debba occuparsi dell'AOAI, attraverso una revisione delle attuali conoscenze

sull'epidemiologia e sulla storia naturale di questa malattia e della sua stretta connessione con la cardiopatia ischemica.

Epidemiologia e fattori di rischio

L'AOAI è una delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi con coinvolgimento dell'aorta addominale e delle arterie degli arti inferiori. Funzionalmente la malattia è caratterizzata da ipoperfusione agli arti inferiori per steno-occlusione arteriosa nel distretto iliaco-femoro-popliteo; di conseguenza si determina un alterato rapporto tra fabbisogno ed apporto di ossigeno e di metaboliti nei tessuti. Ciò induce una varietà di situazioni cliniche che vanno dalla malattia asintomatica, alla comparsa di dolore muscolare ischemico da

sforzo, claudicatio intermittens, sino all'ischemia critica degli arti inferiori (ICAI) con presenza di dolore a riposo, necrosi e gangrena. Gli stadi clinici della malattia vengono definiti secondo le classificazioni di Fontaine o di Rutherford (Tab. I)¹. La comparsa dei sintomi è condizionata non solo dal grado di steno-occlusione vascolare, ma anche dallo sviluppo di circoli collaterali e dallo stile di vita del paziente (soglia ischemica). La diagnosi clinica di AOAI mediante l'esame obiettivo e l'anamnesi e quella strumentale mediante calcolo dell'indice caviglia/braccio (ICB) con Doppler ad onda continua, eco color Doppler, angiografia ed angio-risonanza, hanno una diversa sensibilità e specificità. La valutazione clinica ed anamnestica tende a sottostimare l'entità del fenomeno². La prevalenza di claudicatio intermittens, principale manifestazione clinica dell'AOAI è compresa tra il 3 ed il 6% nei maschi di 60 anni di età ed aumenta con l'età da meno dell'1% sotto i 30 anni al 3% tra i 55-59 anni a più del 7% oltre i 70 anni^{3,4}. Nel sesso femminile la prevalenza è minore nelle decadi < 50 anni, ma è eguale a quella dei maschi per età > 60 anni⁵. In cinque ampi studi di popolazione l'incidenza di claudicatio intermittens è del 2‰ nell'età tra 30-34 anni e del 7‰ oltre i 65 anni⁶. L'incidenza di ICAI e di amputazione dell'arto è per contro di gran lunga inferiore (450 casi per milione e 112 casi per milione di abitanti, rispettivamente)^{7,8}. I dati riportati registrano l'epidemiologia dell'AOAI nella popolazione anglosassone e pertanto non sono direttamente trasferibili a popolazioni europee o dell'area mediterranea.

Utilizzando tecniche di diagnostica vascolare non invasiva è possibile identificare l'AOAI nella fase asintomatica. Circa il 60% dei soggetti > 60 anni di età presenta placche ateromasiche sull'arteria femorale all'eco color Doppler anche se di questi meno del 15% è sintomatico⁹. Il test non invasivo più utilizzato nello screening dell'AOAI è la misurazione dell'ICB mediante tecnica Doppler¹⁰. Un ICB a riposo < 0.90 è indicativo della presenza di almeno una stenosi ≥ 50% e identifica in modo oggettivo la presenza di AOAI¹¹. Si ritiene che la reale prevalenza di AOAI sia

ampiamente sottostimata. L'analisi dei principali database suggerisce che per ogni paziente claudicante giunto all'attenzione del medico vi siano almeno un soggetto sintomatico in cui l'AOAI non è diagnosticata e ben 3 soggetti con AOAI asintomatica¹². L'incidenza della malattia, inoltre, aumenta con l'età e, poiché nei paesi industrializzati si prevede un'espansione del 70% della popolazione nella fascia di età > 65 anni tra il 2010 e il 2030, l'AOAI è destinata a diventare in futuro una malattia ancor più rilevante sul piano sociale¹³.

I fattori di rischio cardiovascolare per lo sviluppo dell'AOAI sono gli stessi riscontrabili in altre manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi. I principali fattori in grado di promuovere l'insorgenza della malattia e di peggiorarne la prognosi in termini di malattia locale sono: l'età avanzata ed il sesso maschile (rischio relativo aumentato da 2 a 3 volte nei maschi e per ogni decade di età), il fumo di sigaretta (rischio relativo 3 volte maggiore e insorgenza di claudicatio intermittens anticipata di una decade rispetto ai non fumatori), il diabete mellito (rischio relativo aumentato di 3 volte nei maschi e di 5.7 nelle femmine)¹⁴⁻¹⁶. L'ipertensione arteriosa e la dislipidemia sembrano avere un ruolo meno rilevante. Recentemente altri fattori di rischio sono stati associati all'AOAI. Tra questi l'iperomocisteinemia, alcuni cofattori della fibrinolisi quali l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1, l'attivatore tissutale del plasminogeno, l'endotelina ed alcuni marcatori della flogosi quali le interleuchine e la proteina C reattiva (PCR)¹⁷⁻²⁰.

In uno studio prospettico durato 9 anni condotto su maschi sani, sono stati testati 11 indicatori di rischio cardiovascolare lipidici e non ai fini di identificarne il valore predittivo per l'insorgenza di AOAI. All'analisi multivariata un rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL elevato tra i parametri lipidici, ed un aumento della PCR tra quelli non lipidici, sono risultati i principali fattori indipendenti nel predire l'insorgenza di AOAI. La valutazione della PCR sembra pertanto fornire, in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio, delle ulteriori informazioni prognostiche per la comparsa di AOAI²¹.

Tabella I. Classificazione clinica dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori secondo gli stadi di Fontaine e le categorie di Rutherford.

Fontaine		Rutherford		
Stadio	Clinica	Grado	Categoria	Clinica
I	Asintomatico	0	0	Asintomatico
IIa	Claudicatio lieve	I	1	Claudicatio lieve
IIb	Claudicatio moderata-severa	I	2	Claudicatio moderata
III	Dolore ischemico a riposo	I	3	Claudicatio severa
IV	Ulcere e/o gangrena	II	4	Dolore ischemico a riposo
		III	5	Perdita minore di tessuto
		III	6	Perdita maggiore di tessuto

Da Rutherford et al.¹, modificata.

Manifestazioni cliniche e storia naturale

Circa un terzo dei pazienti affetti da AOAI presenta claudicatio intermittens tipica caratterizzata da dolore muscolare crampiforme alla deambulazione, localizzato prevalentemente al polpaccio, che aumenta con la marcia e che recede con il riposo. A questo stadio della malattia la prognosi è relativamente benigna. Nel classico lavoro di Imparato et al.²², a 5 anni dalla diagnosi, il 75% dei soggetti è clinicamente stabile o è migliorato, il 25% presenta una riduzione dell'autonomia di marcia, mentre solo il 5% viene sottoposto ad amputazione dell'arto. Studi più recenti hanno utilizzato la capacità di esercizio al treadmill quale parametro più oggettivo per indagare il decorso della malattia. Dopo 24 mesi di follow-up il 27% dei pazienti presentava un aumento clinicamente rilevante della capacità di marcia, il 47% era stabile e il 26% era peggiorato²³. Nei soggetti con AOAI la rivascolarizzazione chirurgica o per via percutanea per claudicatio intermittens invalidante si rende necessaria in una percentuale variabile dal 3 al 18% a seconda della gravità della malattia e dal tipo di casistica esaminata, ambulatoriale o ospedalizzata²⁴.

I principali fattori prognostici per il deterioramento clinico sono l'età avanzata, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, la ridotta attività fisica ed un valore dell'ICB < 0.40 ²⁵. Meno del 5-10% degli arteriopatici presenta un quadro clinico di ICAI. Il termine ICAI identifica una condizione caratterizzata da dolore cronico a riposo, ulcere ischemiche e/o gangrena alle estremità. Indicatori oggettivi di questa condizione sono una pressione sistolica alla caviglia $< 50-70$ mmHg, una pressione sistolica all'alluce $< 30-50$ mmHg ed una pressione transcutanea periferica di ossigeno $< 30-50$ mmHg¹. A questo stadio della malattia il rischio di un ulteriore deterioramento clinico e la necessità di rivascolarizzazione o di amputazione sono decisamente più elevati. A 6 mesi dalla diagnosi di ICAI il 40% dei pazienti subisce un'amputazione ed il 20% muore per cause cardiovascolari²⁶. Pertanto nell'ambito dell'AOAI, gli stadi clinici caratterizzati da claudicatio intermittens e da ICAI identificano due classi di pazienti con decorso clinico e prognosi nettamente distinti²⁷. Uno studio prospettico della durata di 10 anni ha confrontato la prognosi nei due gruppi di arteriopatici. La sopravvivenza dei pazienti con ICAI vs claudicatio intermittens è risultata nettamente inferiore (23.7 vs 5.8 decessi per 100 pazienti-anno) a causa di un eccesso di mortalità per cause cardiovascolari (13.6 vs 3.4 decessi per 100 pazienti-anno). Anche dopo correzione per l'età e la presenza di una cardiopatia ischemica, l'ICAI rimane un fattore predittivo importante ed indipendente di mortalità cardiovascolare²⁸. La ridotta autonomia di marcia nei soggetti con AOAI può indurre un grado di disabilità tale da limitare le usuali attività quotidiane, confinare il paziente ad una vita domiciliare, ridurre l'autosufficienza e nei soggetti più giovani compromet-

terne la funzione sociale e l'attività lavorativa. Dal punto di vista fisiopatologico l'ipossiemia promuove e mantiene la disfunzione endoteliale che è a sua volta causa di ischemia e flogosi sistemica con produzione di radicali liberi. Ciò si ripercuote sul tessuto muscolare con denervazione, atrofia ed alterazioni del metabolismo. La ridotta capacità aerobica e la ridotta forza muscolare infine peggiorano ulteriormente la capacità di movimento. Questa cascata di eventi si accompagna inoltre ad alterazioni dell'equilibrio ed incertezza nel cambio di postura favorite da modificazioni dell'apparato osteoarticolare. Tutto ciò contribuisce ulteriormente a peggiorare la qualità di vita. Il decondizionamento fisico infine può favorire la comparsa di obesità, peggiorare il controllo della pressione arteriosa, dell'omeostasi glicidica e lipidica ed aumentare il rischio trombotico²⁹. Nel confronto con soggetti di pari età e sesso non arteriopatici, la qualità di vita negli arteriopatici, valutata mediante questionari generici (SF-36) o con questionari specifici per patologia (Walking Impairment Questionnaire) è peggiore per tutti i parametri considerati quali lo stato funzionale, lo stato di benessere percepito ed il grado di accettazione della malattia³⁰⁻³³. Si stima che la prestazione fisica al picco di esercizio nei claudicanti sia ridotta del 50% rispetto ai coetanei di pari sesso. Tale deficit equivale a quello di una condizione di scompenso cardiaco moderato-severo secondo i criteri della New York Heart Association^{34,35}. Anche rispetto a coetanei con cardiopatia ischemica multivasale, i soggetti con AOAI denunciano al questionario SF-36 una peggior percezione del benessere fisico e dello stato funzionale, un ruolo sociale compromesso ed una maggior percezione del dolore³⁶. Infine anche i soggetti con il solo riscontro strumentale di AOAI (ICB < 0.90) ma senza claudicatio intermittens o ICAI presentano una ridotta attività fisica, alterazioni dell'equilibrio e della postura che ne peggiorano in modo significativo la capacità funzionale^{37,38}. Analoghi risultati sulla qualità di vita e sull'impatto della terapia negli arteriopatici periferici sono stati ottenuti con l'utilizzo di questionari specifici per patologia anche da gruppi di studio italiani^{39,40}.

Arteriopatia obliterante degli arti inferiori e cardiopatia ischemica. Sebbene la prognosi "locale" dell'AOAI sia relativamente benigna, l'aspettativa di vita degli arteriopatici è significativamente ridotta rispetto ai coetanei non arteriopatici. Infatti la mortalità a 15 anni dalla diagnosi di AOAI è del 70% circa (Fig. 1). La figura 2 illustra gli eventi clinici fatali e non a 5 anni dalla prima diagnosi di AOAI. Questo dato non è dissimile da quello rilevato in patologie considerate comunemente gravi quali il carcinoma mammario o il cancro del colon allo stadio B della classificazione di Dukes^{41,42}. L'eccesso di mortalità nell'AOAI è principalmente dovuto alla cardiopatia ischemica ed in minor misura all'ischemia cerebrale o alla rottura di un aneurisma. In questi pazienti la prevalenza di una forma di

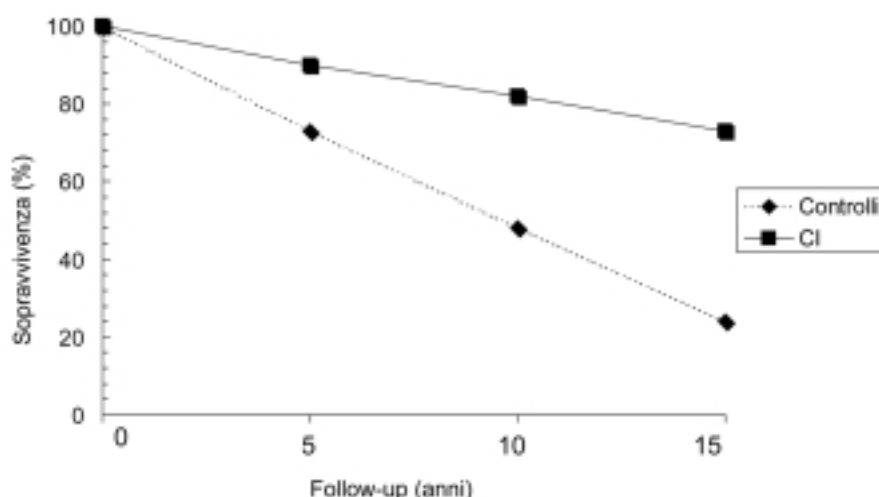


Figura 1. Curve di sopravvivenza: confronto tra claudicanti agli arti inferiori e non arteriopatici di pari sesso ed età. CI = claudicatio intermittens. Da TASC⁵, modificata.

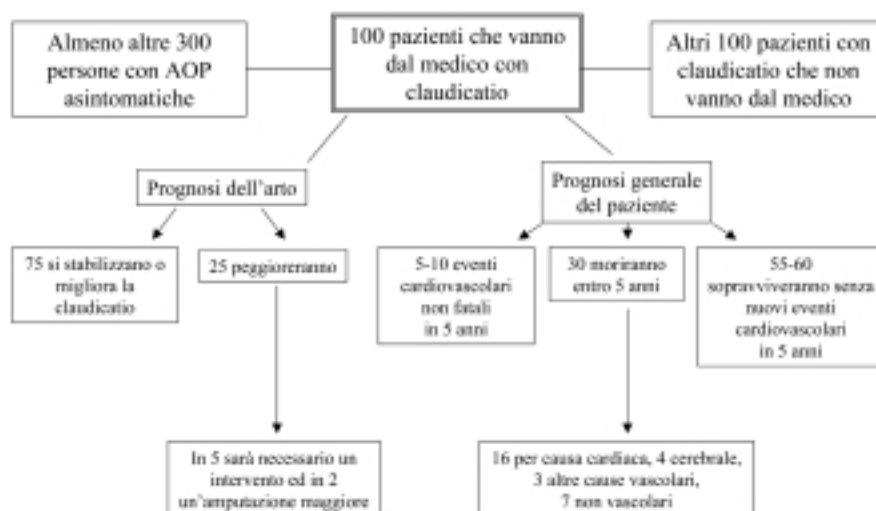


Figura 2. Prognosi locale e generale a 5 anni dalla diagnosi di arteriopatia obliterante degli arti inferiori negli arteriopatici affetti da claudicatio intermittens. AOP = arteriopatia obliterante periferica. Da TASC⁵, modificata.

cardiopatia ischemica clinicamente manifesta è elevata: 29% nei maschi, 21% nelle femmine contro rispettivamente l'11 e il 9% nei coetanei non arteriopatici⁴³. Anche il riscontro di una stenosi alla coronarografia è estremamente frequente: solo il 10% è privo di lesioni e il 28% presenta una malattia dei tre vasi⁴⁴. I soggetti sia sintomatici che asintomatici per AOAI hanno spesso una malattia vascolare diffusa con un significativo incremento del rischio di morte per cause cardiovascolari. Sotto questo punto di vista l'AOAI deve essere considerata un indicatore di prognosi infausta. Nei soggetti sintomatici per claudicatio intermittens a 5 anni dalla diagnosi le cause di morte sono legate nel 55% dei casi alla cardiopatia ischemica, nell'11% all'ischemia cerebrale, nel 9% ad altre cause cardiovascolari e solo nel 25% a cause non cardiovascolari⁴⁵ (Fig. 3). Gli arteriopatici periferici, anche in assenza di una storia cli-

nica di infarto o di ictus cerebrale ischemico, presentano lo stesso rischio di morte per cause cardiovascolari degli infartuati o dei pazienti colpiti da ictus^{46,47}.

La gravità clinica e strumentale dell'AOAI si correla ad un aumento del rischio per infarto, ictus e morte cardiovascolare. Un indicatore indipendente e significativo di mortalità è l'ICB. In generale quanto minore è il valore dell'ICB tanto maggiore è l'incidenza di eventi ischemici coronarici e tanto minore è in termini assoluti la sopravvivenza⁴⁸. Negli stadi più avanzati della malattia quali l'ICAI la mortalità annua raggiunge il 25%. Infine anche nei soggetti con AOAI asintomatica, ma con segni strumentali di malattia (ICB < 0.90), l'incidenza di cardiopatia ischemica risulta elevata e la sopravvivenza ridotta^{46,49}.

Anche i soggetti ammalati di cardiopatia ischemica frequentemente risultano affetti da una concomitante

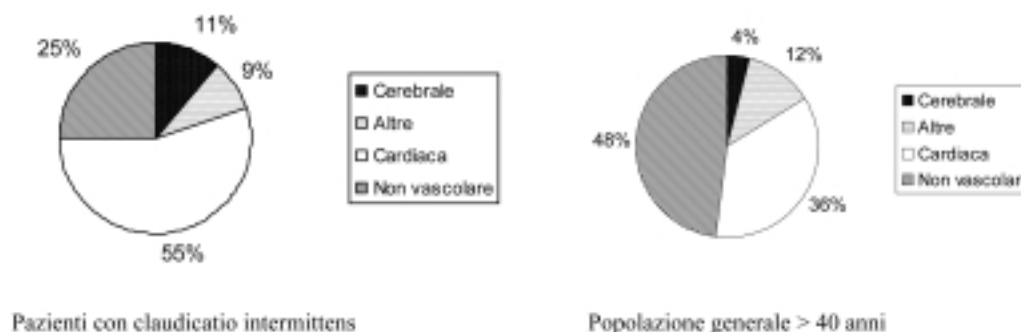


Figura 3. Cause di morte nei soggetti affetti da arteriopatia obliterante degli arti inferiori e nella popolazione generale. Da TASC⁵, modificata.

AOAI. In un ampio studio condotto su 1886 soggetti di età > 60 anni la prevalenza di AOAI nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica era del 33%⁵⁰. In un altro studio condotto su 4368 cardiopatici ricoverati per sindrome coronarica acuta, la prevalenza di AOAI era del 13%⁵¹. Nei cardiopatici ischemici la coesistenza di AOAI comporta, per ogni stadio di una malattia coronarica clinicamente manifesta (pazienti in trattamento medico, candidati alla rivascolarizzazione chirurgica o percutanea), un decorso clinico ed una prognosi peggiori. Ad un'analisi retrospettiva dello studio CASS, nel sottogruppo di operati di bypass aortocoronarico, affetti da vasculopatia periferica, cerebrovascolare o agli arti inferiori si è registrato un incremento del 25% nella mortalità a 10 anni⁵². Un'indagine più recente ha esaminato la relazione tra ICB, estensione della malattia coronarica, presenza di lesioni extracoronariche e prognosi in pazienti sottoposti a coronarografia elettiva. Valori decrescenti dell'ICB sono risultati correlare in modo significativo con la gravità della malattia coronarica (numero di coronarie alterate e score di Gensini). Dopo 14 mesi di follow-up un ICB < 0.90 è risultato un fattore predittivo ed indipendente di rischio per eventi cardiovascolari fatali e non. La sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari ad 1 anno era del 90 vs 73% nei pazienti con ICB rispettivamente > 0.90 o < 0.90⁵³. Un'analisi dei pazienti dello studio BARI è stata dedicata al significato prognostico immediato ed a distanza dell'AOAI, documentata mediante ICB, in soggetti con coronaropatia multivasale e sottoposti a bypass aortocoronarico. Le complicanze perioperatorie sono state del 2.8% nei cardiopatici senza AOAI vs 20% nei cardiopatici con AOAI. La mortalità a 5 anni nei soggetti con AOAI sintomatica e non, era del 14% contro una mortalità del 3% nei non arteriopatici. Il rischio relativo di morte, corretto per le variabili cliniche e demografiche, è risultato 5 volte maggiore nei cardiopatici con AOAI rispetto ai controlli non arteriopatici⁵⁴.

L'eccesso di mortalità cardiovascolare che caratterizza i pazienti con AOAI rispetto ai soggetti con cardiopatia ischemica ma senza AOAI non è stato ancora completamente spiegato. Gli studi che hanno confrontato il peso dei tradizionali fattori di rischio per la comparsa di cardiopatia ischemica o di AOAI non hanno di-

mostrato sostanziali differenze nel profilo di rischio. In uno studio prospettico durato 5 anni l'incidenza di malattia coronarica e di AOAI era associata in entrambi i casi ad un consumo di sigaretta lieve-moderato. Nei pazienti che avevano sviluppato AOAI rispetto ai cardiopatici non è emersa una sostanziale differenza nel profilo di rischio se non in un consumo maggiore ed in un'abitudine più inveterata al fumo associata ad un maggior introito alcolico⁵⁵. È possibile che oltre ad una malattia multivasale diffusa, l'eccesso di mortalità coronarica che caratterizza l'AOAI possa essere spiegato in base ad altri meccanismi. Nell'aterogenesi un ruolo rilevante è sostenuto dalla disfunzione endoteliale. L'alterazione delle normali proprietà dell'endotelio induce delle modificazioni direttamente coinvolte nella comparsa, progressione ed insorgenza delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi⁵⁶. La disfunzione endoteliale è documentabile misurando i livelli plasmatici di alcuni marker quali il fattore di von Willebrand, le forme solubili delle molecole di adesione intercellulare, le molecole di adesione delle cellule vascolari-1 e la E-selectina^{57,58}. Inoltre può essere studiata testando la vasodilatazione in risposta a stimoli farmacologici (acetilcolina e bradichinina) o a stimoli fisici (vasodilatazione flusso-mediata) mediante studio ultrasonografico dell'arteria brachiale^{59,60}. Gli indicatori plasmatici e funzionali di una disfunzione endoteliale si associano ad un rischio aumentato di malattia cardiovascolare e ad una prognosi peggiore⁶¹. Al di là dei classici fattori di rischio, anche l'infiammazione ha un ruolo importante nell'indurre disfunzione endoteliale contribuendo all'insorgenza, progressione e complicanze dell'aterosclerosi⁵⁶. Tra i marker di infiammazione quelli più ampiamente indagati sono: la PCR, la proteina sierica amiloide A, il fibrinogeno, l'interleuchina-6 e la citochina *transforming growth factor-β*⁶²⁻⁶⁶. Il legame tra infiammazione e disfunzione endoteliale è dimostrato dalla correlazione tra livelli crescenti di marker infiammatori, quali la PCR, ed un'alterata reattività flusso-mediata dell'arteria brachiale⁶¹. In uno studio prospettico in soggetti ancora sani, valori elevati di PCR non solo incrementano il rischio per infarto miocardico e stroke tromboembolico, ma predicono la comparsa di claudicatio intermittens e il rischio di intervento di rivascola-

rizzazione periferica¹⁹. Anche il rischio di restenosi dopo rivascolarizzazione mediante angioplastica nell'AOAI aumenta in presenza di valori di PCR elevati⁶⁷. Nei soggetti affetti contemporaneamente da coronaropatia ed AOAI si riscontra un incremento dei marker di infiammazione maggiore rispetto ai soggetti affetti dalla sola cardiopatia ischemica⁶⁸. Inoltre i classici fattori di rischio cardiovascolare spiegano solo parzialmente l'elevata incidenza di eventi coronarici fatali e non negli arteriopatici sottoposti ad intervento di chirurgia vascolare. In uno studio prospettico su arteriopatici operati, senza disfunzione ventricolare sinistra severa o segni di ischemia coronarica, ad un'analisi multivariata valori elevati di PCR sono risultati altamente predittivi di infarto miocardico nei 24 mesi successivi di follow-up²⁰. L'AOAI si associa ad una condizione di infiammazione cronica, come indicato dall'attivazione leucocitaria, dall'incremento del fibrinogeno, della PCR, dell'interleuchina-8 e da una disfunzione endoteliale nelle arterie dell'arto ammalato⁶⁹⁻⁷². Nei claudicanti, i ripetuti episodi di ischemia indotti dalla deambulazione aumentano ulteriormente il processo infiammatorio sino ad indurre una disfunzione endoteliale a distanza^{73,74}. È ipotizzabile che i soggetti affetti da AOAI presentino una severa disfunzione endoteliale tale da favorire la comparsa di eventi coronarici acuti. In uno studio sperimentale, l'induzione di ischemia agli arti inferiori in soggetti cardiopatici con AOAI, determinava una significativa riduzione del diametro delle coronarie epicardiche alla coronarografia quantitativa e all'analisi Doppler del flusso intracoronarico⁷⁵. Pertanto nei soggetti con AOAI la claudicatio intermittens non solo limita l'esercizio fisico e peggiora la qualità di vita, ma

può rappresentare un fattore di rischio transitorio per eventi coronarici acuti e contribuire all'eccesso di mortalità cardiovascolare.

La terapia dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori. I due principali obiettivi nella cura del paziente affetto da AOAI sono da un lato quello di alleviare i sintomi da ischemia locale e quindi migliorare la qualità di vita e dall'altro di aumentare l'aspettativa di vita attraverso la prevenzione della cardiopatia ischemica. La figura 4 riporta la flow-chart diagnostica e terapeutica dell'AOAI. Per una revisione più completa della terapia medica, riabilitativa e delle procedure di rivascolarizzazione per via percutanea o chirurgica si fa riferimento ad altri lavori presenti in letteratura^{29,45,76}.

La prevenzione della cardiopatia ischemica. L'aspettativa di vita nei soggetti affetti da AOAI è drasticamente ridotta a causa dell'eccessiva mortalità per cardiopatia ischemica. Per correggere una prognosi così infausta è auspicabile che coloro che svolgono un'attività dedicata alla prevenzione e alla cura delle malattie cardiovascolari agiscano con maggior determinazione. Nel decorso clinico dell'AOAI le occasioni per un intervento preventivo sono: la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare, la valutazione e la riduzione del rischio perioperatorio nei candidati a chirurgia vascolare ed il follow-up postoperatorio.

La correzione dei fattori di rischio cardiovascolare nell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Nei soggetti con AOAI è raccomandato un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare. L'aboli-

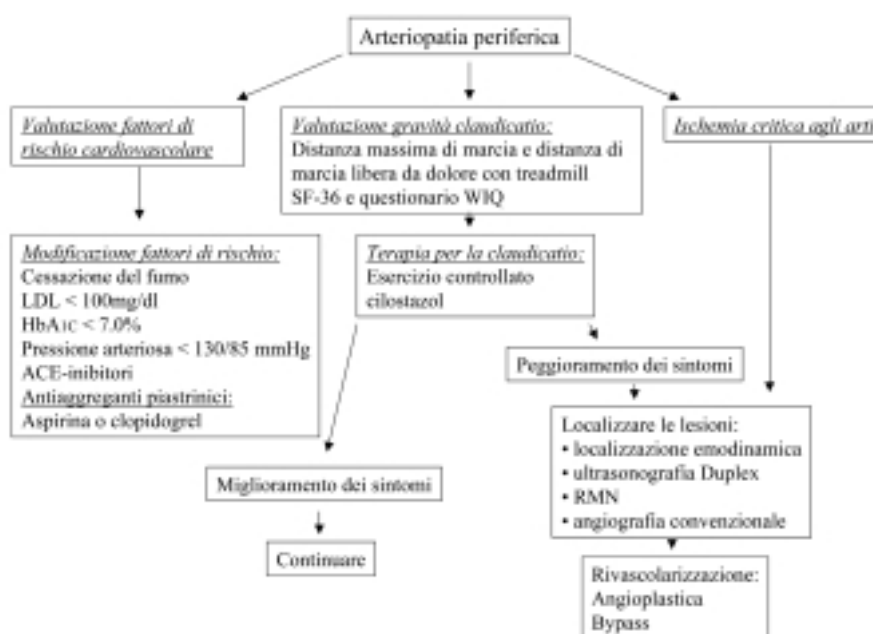


Figura 4. Valutazione e trattamento dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; HbA_{1c} = emoglobina glicosilata; LDL = lipoproteine a bassa densità; RMN = risonanza magnetica nucleare; SF-36 = short-form questionnaire (non specifico per patologia); WIQ = Walking Impairment Questionnaire (specifico per patologia). Da TASC³, modificata.

zione del fumo di tabacco è in grado di rallentare la progressione della malattia locale verso l'ischemia critica e di ridurre il rischio di infarto miocardico e di morte per cause cardiovascolari⁷⁷. Non è invece certo se l'abolizione del fumo sia in grado di aumentare l'autonomia di marcia⁷⁸. Un programma di supporto psicologico, la terapia con dei sostituti della nicotina e l'uso di antidepressivi quali il bupropione possono rivelarsi validi ausili. Poiché gli effetti benefici dell'astensione si evidenziano solo a distanza di tempo, ogni programma terapeutico necessita di una continua verifica⁷⁹. Un controllo intensivo della glicemia è in grado di prevenire le complicanze macro e microvascolari del diabete. Due trial, il Diabetes Control and Complications Study⁸⁰ e lo UK Prospective Diabetes Study⁸¹, hanno dimostrato che il controllo intensivo dei valori glicemici è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari e l'infarto miocardico. Il più recente Steno-2 Study ha dimostrato che nei diabetici di tipo 2 un trattamento intensivo e multifattoriale è in grado di ridurre in modo significativo la mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori compreso il rischio di amputazione dell'arto⁸². Secondo le linee guida correnti si raccomanda di raggiungere valori di glicemia a digiuno compresi tra 80 e 120 mg/dl, in post-prandiale < 180 mg/dl e valori di emoglobina glicosilata < 7%⁸³. Un trattamento pur efficace dell'ipertensione arteriosa non sembra in grado di rallentare la progressione locale della malattia. Contrariamente a quanto ritenuto in passato, l'impiego dei betabloccanti è da ritenersi sicuro nell'AOAI ad eccezione che nelle forme più avanzate di ischemia critica⁸⁴. L'impiego degli ACE-inibitori sembra ridurre il rischio per eventi ischemici coronarici e cerebrovascolari fatali e non anche in questi pazienti⁸⁵. Vengono consigliati valori di pressione arteriosa < 130/85 mmHg⁸⁶. Il trattamento della dislipidemia sembra in grado di ridurre la progressione locale dell'aterosclerosi e di aumentare l'autonomia di marcia⁸⁷. La riduzione dei livelli sierici di lipoproteina(a) con aferesi riduce la progressione ecografica delle lesioni sull'arteria femorale⁸⁸. La raccomandazione attuale è quella di ottenere concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL < 100 mg/dl (2.6 mmol/l) e di trigliceridi < 150 mg/dl (1.7 mmol/l)⁸⁹. L'efficacia del trattamento antiaggregante piastrinico nel ridurre la mortalità e la morbilità per eventi ischemici coronarici e cerebrovascolari nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, tra cui i pazienti affetti da AOAI, è stata ampiamente dimostrata dalla metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration Study per tutte le principali classi farmacologiche degli antiaggreganti quali l'aspirina, la ticlopidina e il clopidogrel con una riduzione cumulativa del rischio per eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti con AOAI e per ogni tipo di trattamento antiaggregante del 23%⁹⁰. Nonostante la crescente consapevolezza che gli arteriopatici periferici presentino un elevato rischio di mortalità per cause cardiovascolari, questa malattia riceve ancora scarsa attenzione. Infatti, la correzione dei fattori di ri-

schio cardiovascolare e le misure di prevenzione secondaria sono attuate in modo meno efficace e diffuso rispetto a quanto attualmente si fa nei confronti della cardiopatia ischemica⁹¹. In tale senso sono indicativi i risultati dello studio PARTNERS. L'indagine ha dimostrato infatti la scarsa consapevolezza della malattia sia nei pazienti che nei medici di medicina generale. L'83% dei soggetti con diagnosi di AOAI erano consapevoli della propria condizione e solo il 49% dei loro medici erano a conoscenza della diagnosi di AOAI. Inoltre negli arteriopatici i principali fattori di rischio cardiovascolare erano corretti meno efficacemente rispetto ai cardiopatici ischemici: l'ipertensione arteriosa era trattata nell'88 vs 95%, la dislipidemia nel 56 vs 73% ed una terapia antiaggregante piastrinica era prescritta nel 54 vs 71% dei casi. Le conclusioni dello studio erano che la sottostima dell'AOAI da parte del medico di medicina generale può rappresentare un ostacolo ad una prevenzione efficace delle complicanze cardiovascolari e che un impiego diffuso della misurazione dell'ICB nello screening dell'AOAI consente di superare i limiti diagnostici dell'anamnesi e dell'esame obiettivo⁹².

La valutazione del rischio cardiaco perioperatorio nell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori

Un argomento controverso è quello della valutazione e gestione perioperatoria del rischio coronarico nei pazienti con AOAI candidati ad intervento di chirurgia vascolare, affetti da cardiopatia ischemica o con un profilo di rischio tale da far sospettare una malattia coronarica ancora asintomatica. L'AOAI, limitando l'attività fisica, riduce la richiesta di ossigeno miocardico in modo sufficiente da prevenire l'insorgenza di dolore anginoso e maschera in tal modo la presenza di una cardiopatia ischemica. Per contro è noto che il 90% dei pazienti con AOAI è affetto da malattia multivasale diffusa e che nel 50% dei casi è presente malattia coronarica severa⁴⁴. Tra tutti i tipi di intervento, quello di chirurgia vascolare comporta il rischio più elevato per eventi coronarici fatali e non⁹³. Le cause cardiache di morte sono infatti responsabili del 40-60% dei decessi precoci postoperatori e del 38-55% di quelli a distanza. Un infarto miocardico non fatale inoltre può decorrere in modo clinicamente silente in un quarto dei casi⁹⁴. La maggiore incidenza di infarto miocardico si verifica nella seconda e terza giornata postoperatoria in concomitanza con il maggior incremento della frequenza cardiaca e del sottoslivellamento del tratto ST registrati al monitoraggio elettrocardiografico^{95,96}.

La morbilità per cause cardiache varia dall'1.6 al 6% per la chirurgia elettiva dell'aorta addominale, dall'1 al 3.2% per la tromboendarterectomia carotidea e dal 3.8 al 13% per il bypass infrainguinale. L'eccesso di morbilità nella chirurgia dell'AOAI rispetto a quella di altri distretti vascolari è dovuta, nell'ambito dei by-

pass infrainguinali, agli interventi più distali femoro-tibiali che interessano soggetti più anziani, in prevalenza diabetici, con ICAI e con malattia coronarica più avanzata. Ciò fa ritenere che il rischio coronarico perioperatorio non dipenda solo dalla sede e dal tipo di intervento ma da un più elevato profilo di rischio cardiovascolare⁹⁷. Anche se una precedente rivascolarizzazione coronarica con bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica riduce l'incidenza di eventi coronarici postoperatori ed a distanza, non vi sono attualmente studi randomizzati sull'efficacia di una rivascolarizzazione coronarica preventiva nel ridurre la mortalità per cause cardiache in corso di chirurgia vascolare⁹⁸. Al fine di ridurre l'incidenza di eventi coronarici perioperatori è auspicabile intervenire sulla stratificazione del rischio, sull'indicazione alla rivascolarizzazione coronarica preventiva, sulla terapia medica e sul monitoraggio intra e postoperatorio.

La stratificazione del rischio coronarico. Quali pazienti possono giovare maggiormente di una valutazione preoperatoria? Le più recenti linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association sulla valutazione del rischio coronarico prima di un intervento di chirurgia non cardiaca propongono degli algoritmi di stratificazione del rischio preoperatorio basati sulle condizioni cliniche e funzionali del paziente e sul tipo di intervento chirurgico⁹³. Le condizioni cliniche considerate a rischio elevato sono: una recente sindrome coronarica instabile (da 1 settimana ad 1 mese), un'angina severa, una condizione di scompenso cardiaco ed il riscontro di aritmie significative. Altri indicatori prognosticamente sfavorevoli sono una storia di cardiopatia ischemica pregressa, un'insufficienza renale, la presenza di diabete mellito ed una ridotta capacità funzionale (< 4 METS)^{99,100}. L'assenza di questi predittori identifica una condizione a basso rischio e consente di affrontare l'intervento senza la necessità di ulteriori indagini. La presenza di uno o due predittori colloca il soggetto in una fascia a rischio intermedio. Questi pazienti, in assenza di malattia coronarica in fase attiva o di cardiopatia nota e con una capacità funzionale buona, possono affrontare l'intervento senza ulteriori accertamenti. Per contro, uno stato funzionale ridotto ed una diagnosi di coronaropatia pregressa suggeriscono l'opportunità di un'ulteriore stratificazione del rischio mediante test di induzione non invasivi. Nel gruppo a rischio elevato ed in presenza di angina instabile o severa, scompenso cardiaco, aritmie maggiori va posta l'indicazione caso per caso all'esame coronarografico e l'intervento chirurgico viene annullato o rimandato in attesa di una correzione medica o interventistica del quadro clinico. Più recentemente un'indagine sul valore prognostico della disfunzione endoteliale negli operati di chirurgia vascolare, mediante studio con ecografia dell'arteria brachiale, ha dimostrato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari perioperatori fatali e non in coloro che presentavano un'alterata risposta alla

dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale. Gli autori suggeriscono che lo studio non invasivo della disfunzione endoteliale nell'AOAI possa contribuire alla stratificazione del rischio perioperatorio¹⁰¹.

Le indicazioni alla rivascolarizzazione coronarica preventiva. Le indicazioni alla rivascolarizzazione con bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica prima di un intervento di chirurgia vascolare non differiscono da quelle più generali riportate nelle linee guida^{102,103}. Raramente l'indicazione al bypass aortocoronarico viene posta esclusivamente per ridurre il rischio immediato postoperatorio. Per contro l'evidenza di una malattia coronarica anatomicamente severa o critica richiede un intervento preventivo di rivascolarizzazione per migliorare anche la prognosi a distanza¹⁰⁴. Sebbene non vi siano studi controllati, alcune osservazioni indicano che anche i soggetti rivascolarizzati con angioplastica coronarica prima di un intervento di chirurgia vascolare presentano una minore incidenza di eventi coronarici fatali^{105,106}.

Nei pazienti con profilo di rischio intermedio e con capacità funzionale scarsa (< 4 METS) è indicata l'esecuzione di test di induzione non invasivi per meglio quantificare il rischio operatorio. Attualmente l'ecocardiografia con stress farmacologico mediante dipiridamolo o dobutamina è la metodica non invasiva più impiegata¹⁰⁷. In corso di interventi di chirurgia vascolare maggiore, l'indagine con dipiridamolo ha un valore predittivo negativo del 98% e positivo del 25% per l'insorgenza di complicanze cardiache perioperatorie¹⁰⁸. Analoghi risultati si ottengono con l'impiego della dobutamina¹⁰⁹. I risultati dei test di induzione possono modificare il livello di rischio riducendolo o incrementandolo. Peraltro, poiché il valore predittivo positivo dei test è basso (10-20%) è controverso se il rischio cumulativo, clinico più strumentale, debba porre in ogni caso l'indicazione alla coronarografia¹¹⁰. Sebbene nello studio CASS la mortalità negli operati di bypass aortocoronarico prima di un intervento di chirurgia non cardiaca sia ridotta dal 2.4 allo 0.9%, l'incidenza di infarto o di aritmie perioperatorie era sovrapponibile nel gruppo trattato con chirurgia profilattica ed in quello dei soggetti con coronaropatia significativa trattati con sola terapia medica¹¹¹. Inoltre, anche nei soggetti a rischio intermedio, trattati con terapia medica e sottoposti nel periodo preoperatorio ad un iter diagnostico e terapeutico selettivo per la rivascolarizzazione coronarica, la prognosi risulta sovrapponibile a quella di pazienti sottoposti ad una strategia diagnostica e terapeutica più aggressiva^{112,113}.

I soggetti con AOA ed in particolare con ICAI presentano un profilo di rischio elevato ed indipendente per malattia coronarica potenzialmente critica o severa ancorché non ancora clinicamente manifesta. È possibile che in questi soggetti il valore predittivo positivo dei test di induzione sia maggiore rispetto a quello della popolazione generale dei candidati alla chirurgia, per

una maggior prevalenza di malattia coronarica. In questi pazienti un atteggiamento diagnostico e terapeutico aggressivo potrebbe rivelarsi più efficace per modificare la prognosi perioperatoria ed a distanza¹¹⁴.

La terapia medica, i presidi intra e postoperatori ed il follow-up a distanza

L'infarto fatale e non perioperatorio è un'entità clinica complessa indotta da diversi meccanismi fisiopatologici tra i quali l'aumento del consumo di ossigeno, le modificazioni della coagulazione, le alterazioni del tono vascolare e della funzione endoteliale¹¹⁵. Realisticamente nessun test da solo può prevedere tutti questi eventi ed i test che verificano un solo meccanismo non sono in grado di predire gli eventi coronarici scatenati con altre modalità. In tutti i pazienti con AOAI, cardiopatici o ad elevato rischio per cardiopatia, è altamente raccomandabile in corso di chirurgia vascolare un attento impiego delle tecniche di anestesia, una migliore sedazione del dolore ed un monitoraggio elettrocardiografico per migliorare la prognosi perioperatoria¹¹⁶. L'impiego dei betabloccanti si è rivelato utile nel ridurre l'incidenza di eventi coronarici fatali e non nei soggetti ad alto rischio sottoposti ad intervento di chirurgia vascolare maggiore¹¹⁷. La valutazione preoperatoria offre un'opportunità unica per lo screening della cardiopatia ischemica nei pazienti affetti da AOAI. La rivascolarizzazione coronarica preoperatoria, quando indicata, nella maggioranza dei casi rappresenta un beneficio per la sopravvivenza a lungo termine. Ciò nonostante anche con una gestione ottimale, l'infarto e/o l'angina nel periodo postoperatorio sono eventi ancora frequenti e rappresentano degli indicatori negativi per la sopravvivenza a distanza. Inoltre, i pazienti senza eventi coronarici perioperatori, in cui però i test di induzione abbiano evidenziato segni di ischemia coronarica, hanno una prognosi a distanza sfavorevole¹¹⁸. Per questi motivi è auspicabile che gli arteriopatici, superato l'intervento di chirurgia vascolare, vengano avviati ad un programma di follow-up periodico per rivalutare il rischio coronarico esercitando il massimo sforzo per una migliore correzione dei fattori di rischio.

Conclusioni

L'AOAI è una manifestazione clinica rilevante dell'aterosclerosi. Nei soggetti ammalati ciò che maggiormente condiziona la prognosi non è tanto l'evoluzione locale della malattia, quanto la diffusione multivasale dell'aterosclerosi. L'aspettativa di vita nei pazienti arteriopatici è infatti ridotta in media di 10 anni a causa di una cardiopatia ischemica silente o già clinicamente manifesta²⁵. La malattia comporta inoltre un sostanziale grado di invalidità con conseguente deterioramento della qualità di vita, aumento dei costi socio-sanitari e

comorbidità associate. Come molte malattie degenerative la sua prevalenza ed incidenza sono destinate ad aumentare con l'invecchiamento medio della popolazione. Tuttavia l'AOAI rimane una malattia sottodiagnosticata e ancor meno trattata^{91,92}. La popolazione degli arteriopatici sintomatici rappresenta solo la punta di un "iceberg". Mediante le tecniche di diagnostica ultrasonografica, si stima attualmente che per ogni caso di malattia clinicamente manifesta vi sia almeno un soggetto con una malattia non diagnosticata e 3 affetti da arteriopatia in fase asintomatica¹². È auspicabile che la misurazione dell'ICB venga impiegata in modo diffuso anche dal medico di medicina generale per lo screening dell'AOAI. La correzione dei principali fattori di rischio cardiovascolari, l'impiego della terapia antiaggregante piastrinica e la prevenzione della malattia coronarica vengono attuati in modo di gran lunga meno efficace e diffuso di quanto non avvenga nei cardiopatici ischemici. Al fine di ridurre l'incidenza della cardiopatia ischemica e l'insorgenza delle sue complicanze, i momenti possibili di intervento correttivo sono: la prevenzione primaria e secondaria dei fattori di rischio cardiovascolare, la valutazione e la riduzione del rischio perioperatorio nei candidati a chirurgia vascolare ed il follow-up postoperatorio. Come riportato nel National Cholesterol Education Program Expert Panel un riscontro clinico o strumentale di AOAI è da considerarsi una condizione di rischio equivalente per la comparsa di una cardiopatia ischemica¹¹⁹.

In conclusione, è tempo che il cardiologo affronti in prima persona la gestione di questi pazienti per la stretta connessione esistente tra arteriopatia periferica e cardiopatia ischemica.

Riassunto

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori è un'importante manifestazione clinica dell'aterosclerosi sistemica. La prevalenza dell'arteriopatia periferica sintomatica e asintomatica nella popolazione generale, corretta per età, è del 12% circa. La prevalenza e l'incidenza complessive della malattia sono destinate ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione. L'evoluzione locale della malattia ha un decorso relativamente benigno. A 5 anni dalla diagnosi il 75% dei pazienti è clinicamente stabile. Per contro, l'aspettativa di vita, anche in assenza di una malattia coronarica o cerebrovascolare conclamata, è ridotta di 10 anni. Questi pazienti presentano lo stesso rischio di morte per cause cardiovascolari dei cardiopatici ischemici e dei pazienti affetti da malattia cerebrovascolare. Inoltre la gravità della malattia è strettamente correlata con il rischio di infarto miocardico e di morte cardiovascolare. Quanto minore è il valore dell'indice pressorio caviglia/braccio, tanto maggiore è il rischio per eventi cardiovascolari. Anche nei soggetti con cardiopatia ischemica, la presenza di una concomitante arteriopatia

periferica rappresenta un fattore predittivo significativo ed indipendente di mortalità. I fattori di rischio per l'arteriopatia periferica sono gli stessi che per la cardiopatia ischemica: l'età avanzata, il fumo di tabacco, il diabete mellito, l'ipertensione e la dislipidemia. L'eccesso di morbidità e mortalità per cause cardiovascolari di questi pazienti non è ancora stato ampiamente spiegato. Gli arteriopatici periferici presentano una disfunzione endoteliale generalizzata ed un aumento nella concentrazione plasmatica di globuli bianchi attivati, endotelina e di proteina C reattiva in grado di favorire una sindrome coronarica acuta. L'arteriopatia periferica induce una marcata alterazione dello stato funzionale. La performance massimale fisica è ridotta del 50% rispetto ai coetanei non arteriopatici ed è analoga a quella riscontrabile in una condizione di scompenso cardiaco di grado moderato-severo. Studi epidemiologici dimostrano che i pazienti affetti da arteriopatia periferica senza una diagnosi di cardiopatia ischemica, presentano una condizione equivalente di rischio elevato per la comparsa di cardiopatia ischemica. Nonostante ciò l'arteriopatia periferica rimane una malattia sottostimata ed ancor meno trattata. Poiché il ruolo del cardiologo è in espansione, lo scopo di questa rassegna è quello di sensibilizzare il clinico sul significato dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

Parole chiave: Arteriopatia periferica; Cardiopatia ischemica; Prevenzione.

Bibliografia

1. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
2. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1101-9.
3. 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.
4. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995; 91: 1472-9.
5. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31 (Part 2): S1-S296.
6. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Intermittent claudication: underrated risks. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 96-108.
7. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Acute limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 148-53.
8. 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.
9. Leng GC, Papacosta O, Whincup P, et al. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 152: 167-74.
10. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis* 1981; 34: 261-9.
11. Katz ML, Camerota AJ. Noninvasive evaluation of lower extremity arterial disease. In: Kerstein MD, White JV, eds. Alternatives to open vascular surgery. Philadelphia, PA: Lippincott, 1995: 215-24.
12. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2: 221-6.
13. Stanley JC, Barnes RW, Ernst CB, Hertzner NR, Mannick JA, Moore WS. Vascular surgery in the United States: workforce issues. Report of the Society for Vascular Surgery and the International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter, Committee on Workforce Issues. *J Vasc Surg* 1996; 23: 172-81.
14. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predictors of early disease in the lower limbs. *Semin Vasc Med* 1999; 12: 109-17.
15. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998; 3: 21-8.
16. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331-40.
17. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
18. Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 369-80.
19. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.
20. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, et al. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 800-3.
21. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-5.
22. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 1975; 78: 795-9.
23. Brevetti G, Martone VD, Perna S, et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology* 1998; 49: 843-8.
24. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg* 2001; 33: 251-7.
25. Weitz JL, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
26. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 131-3.
27. Bliss B, Wilkins D, Campbell WB, et al. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 511-6.
28. Pasqualini L, Schillaci G, Vaudo G, Innocente S, Ciuffetti G. Predictors of overall and cardiovascular mortality in peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1057-60.
29. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002; 347: 1941-51.

30. Currie IC, Wilson YG, Baird RN, Lamont PM. Treatment of intermittent claudication: the impact on quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 356-61.
31. Bosch JL, Hunink MG. The relationship between descriptive and valuations quality-of-life measures in patients with intermittent claudication. *Med Decis Making* 1996; 16: 217-25.
32. Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 1990; 2: 142-56.
33. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
34. Hiatt WR, Regensteiner JG. Exercise conditioning in the treatment of patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 1990; 2: 163-70.
35. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease: implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994; 90: 1866-74.
36. deGraaff JC, Ubbink DT, Kools EI, Chamuleau SA, Jacobs MJ. The impact of peripheral and coronary disease on health-related quality of life. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 495-500.
37. McDermott MM, Metha S, Liu K, et al. Leg symptoms, the ankle-brachial index, and walking ability in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 173-81.
38. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Functional status and mobility among elderly women with lower extremity arterial disease: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 923-9.
39. Silvestro A, Bacchieri A, Bucur R, et al. Un nuovo questionario per la valutazione della qualità della vita nel paziente affetto da claudicatio intermittens. *Minerva Cardioangiol* 2000; 48: 455-65.
40. Brevetti G, Anneschini R, Bucur R. Intermittent claudication: pharmacoeconomic and quality-of-life aspects of treatment. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 169-81.
41. Criqui MH, Langer R, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
42. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2000.
43. Criqui MH, Coughlin SS, Fronek A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation* 1985; 72: 768-73.
44. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-33.
45. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease (PAD). *Int Angiol* 2000; 19 (Suppl 1): 1-304.
46. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 538-45.
47. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Backer G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995; 46: 211-9.
48. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 445-9.
49. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384-92.
50. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74: 64-5.
51. Leger P, Ferrieres J, Cantie P, et al. Chronic obliterative arterial disease of the lower limbs in the coronary patient: prevalence and prognostic incidence. The Monica Toulouse register. *Rev Med Interne* 1999; 20: 404-7.
52. Eagle KA, Charanjit SR, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1091-5.
53. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 615-8.
54. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 716-21.
55. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Edinburgh Artery Study. Eur Heart J* 1999; 20: 344-53.
56. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
57. Blann AD. von Willebrand factor as a marker of injury to the endothelium in inflammatory vascular disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 1469-71.
58. Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992; 667: 324-31.
59. Drexler H, Zeiher A, Wollschlaeger H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation* 1989; 80: 466-74.
60. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
61. Silvestro A, Oliva G, Brevetti G. Intermittent claudication and endothelial dysfunction. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl B): 35-40.
62. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
63. Fyfe AJ, Rothenberg LS, DeBeer FC, Cantor RM, Rotter JJ, Lusa AJ. Association between serum amyloid A protein and coronary artery disease: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997; 96: 2914-9.
64. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73: 374-9.
65. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis* 1996; 127: 263-71.
66. Wang XL, Liu SX, Wilcken DL. Circulating transforming growth factor β_1 and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 404-10.
67. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of

- the femoropopliteal artery: association with restenosis. *Radiology* 2002; 225: 21-6.
68. Erren M, Reinecke H, Junker R, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2355-63.
69. Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Plasma fibrinogen, hemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 43-50.
70. Langlois M, Duprez D, Delanghe J, De Buyzere M, Clement DL. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1863-8.
71. Kirk G, Hickman P, McLaren M, Stonebridge PA, Belch JJ. Interleukin-8 (IL-8) may contribute to the activation of neutrophils in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 434-8.
72. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frolich JC. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1336-44.
73. Hickey NC, Gosling P, Baar S, Shearmann CP, Simms MH. Effect of exercise on the systemic inflammatory response to intermittent claudication. *Br J Surg* 1990; 77: 1121-4.
74. Iwata H, Matsushita M, Nishikimi N, Sakwai T, Nimura Y. Intestinal permeability is increased in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1003-7.
75. Perrone-Filardi P, Chiariello M. Coronary artery disease and intermittent claudication - how to manage the patient. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl B): 58-62.
76. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-20.
77. Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982; 69 (Suppl): S24-S26.
78. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.
79. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
80. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
81. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
82. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
83. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl 1): S33-S43.
84. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769-76.
85. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
86. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
87. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2001.
88. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 945-54.
89. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An evidence-based assessment of NCEP Adult Treatment Panel II guidelines. National Cholesterol Education Program. *JAMA* 1999; 282: 2051-7.
90. 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.
91. McDermott MM, Metha S, Ahn H, Greenland P. Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 209-15.
92. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
93. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1996 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.
94. Birkmeyer JD, O'Connor GT, Quinton HB, et al. The effect of peripheral vascular disease on in-hospital mortality rates with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21: 445-52.
95. Mangano DT, Wong MG, London MJ, Tubau JF, Rapp JA. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery - II: Incidence and severity during the first week after surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 851-7.
96. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1781-8.
97. Rossi E. Cardiac risk stratification of patients undergoing peripheral vascular surgery. *Cardiologia* 1999; 44: 957-62.
98. Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Med* 2001; 110: 260-6.
99. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest* 1999; 116: 335-62.
100. Nelson CL, Herndon JE, Mark DB, Pryor DB, Califf RM, Hlatky MA. Relation of clinical and angiographic factors to functional capacity as measured by the Duke Activity Status Index. *Am J Cardiol* 1991; 68: 973-5.
101. Gokce NG, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.

102. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999; 100: 1464-80.
103. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39.
104. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 543-89.
105. Elmore JR, Hallett JW Jr, Gibbons RJ, et al. Myocardial revascularization before abdominal aortic aneurysmorrhaphy: effect of coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 637-41.
106. Gottlieb A, Banoub M, Sprung J, Levy PJ, Beven M, Mascha EJ. Perioperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease undergoing vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 501-6.
107. Rossi E, Citterio F, Vescio MF, et al. Risk stratification of patients undergoing peripheral vascular revascularization by combined resting and dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 306-10.
108. Sicari R, Picano E, Lusa AM, et al. The value of dipyridamole echocardiography in risk stratification before vascular surgery: a multicenter study. The EPIC (Echo Persantine International Study) Group - Subproject: Risk Stratification Before Major Vascular Surgery. *Eur Heart J* 1995; 16: 842-7.
109. Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM, et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 648-53.
110. Mantha S, Roizen MF, Barnard J, Thisted RA, Ellis JE, Foss J. Relative effectiveness of four preoperative tests for predicting adverse cardiac outcomes after vascular surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1994; 70: 422-33.
111. Foster ED, David KB, Carpenter JA, Abele S, Fray D. Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 42-50.
112. Golden MA, Whittemore AD, Donaldson MC, Mannick JA. Selective evaluation and management of coronary artery disease in patients undergoing repair of abdominal aortic aneurysms: a 16-year experience. *Ann Surg* 1990; 212: 415-23.
113. Cambria RP, Brewster DC, Abbott WM, et al. The impact of selective use of dipyridamole-thallium scans and surgical factors on the current morbidity of aortic surgery. *J Vasc Surg* 1992; 15: 43-51.
114. Mangano DT, Goldman L. Perioperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.
115. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153-84.
116. Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T, et al. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. *JAMA* 1999; 281: 1310-7.
117. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
118. Wolf YG, Landersberg G, Mosseri M, et al. Preoperative dipyridamole-thallium scanning, selective coronary revascularization and long-term survival in patients with critical lower limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 89-95.
119. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.