

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



**DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE
XVIII Ciclo – 2002 - 2006
COORDINATORE: PROF. GIANNI MARONE**

TESI DI DOTTORATO

TITOLO

*La storia naturale dell' arteriopatia obliterante degli arti inferiori
Risultati del Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events Study
(PACE)*

**TUTORE
Chiar.mo
Prof. Gregorio Brevetti**

**CANDIDATA
Dott.(ssa) Gabriella Oliva**

Indice

INTRODUZIONE

1. OBIETTIVO

2. PAZIENTI E METODI

2.1 Identificazione dei pazienti seguiti dai medici di medicina generale

2.2 Identificazione dei pazienti seguiti dagli specialisti in cardiologia

2.3 Raccolta dati

2.4 Criteri diagnostici e definizioni

2.5 Follow-up

2.6 Analisi statistiche

3. RISULTATI

3.1 Caratteristiche di base dei pazienti

3.2 Procedure diagnostiche eseguite prima del follow-up

3.3 Terapia medica e procedure interventistiche

3.4 Mortalità

4. DISCUSSIONE

4.1 Conclusioni

5. BIBLIOGRAFIA

6. TABELLE

Tabella 1

Tabella 2

Tabella 3

7. FIGURE

Figura 1

Figura 2

Legenda alle figure

INTRODUZIONE

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI) rappresenta una delle più comuni manifestazioni dell'aterosclerosi. La sua prevalenza nella popolazione generale varia dall'1% al 7% ed aumenta fino al 20% nei soggetti di età superiore a 70 anni (1-3). In base a questi dati si ritiene che in Europa ed in Nord America siano affetti da questa patologia circa 27 milioni di individui (4).

La più comune manifestazione clinica dell'AOAI è la claudicatio intermittens (CI) che rappresenta un'importante causa di disabilità (5) ed è associata ad elevata morbilità e mortalità cardiovascolare (6, 7). Nei pazienti che ne sono affetti, infatti, la mortalità è calcolata intorno al 5% per anno (8-10), il che implica che, dopo 10 anni, il 50% di essi andrà incontro a morte prevalentemente per infarto del miocardio o ictus cerebrale.

L'AOAI spesso rimane una condizione trascurata, specialmente, nell'ambito della medicina generale. Infatti, circa il 50% dei pazienti in cui la patologia si manifesta come claudicatio intermittens non riceve l'appropriata diagnosi, in quanto il dolore muscolare evocato dal cammino è attribuito ad altre patologie comuni in età geriatrica (11), lasciando esposta una larga fascia di popolazione ad elevato rischio cardiovascolare. Quindi, benché l'AOAI sia associata ad elevata morbilità e mortalità cardiovascolare, solo una minoranza dei pazienti affetti riceve un adeguato trattamento di prevenzione (6, 12, 13).

Inoltre, i dati relativi all'epidemiologia della CI derivano, tuttavia, da studi condotti pressoché esclusivamente in popolazioni del Nord Europa e del Nord America. Ciò rappresenta un evidente limite nelle nostre conoscenze, in quanto la malattia aterosclerotica è influenzata da fattori quali il corredo genetico, lo stile di vita, le abitudini alimentari, l'interazione geni-ambiente ecc, che variano da popolazione a popolazione. È pertanto verosimile che, nei Paesi del Sud Europa, la prevalenza dell'AOAI ed il rischio

cardiovascolare associato siano differenti da quelli osservati nei Paesi del Nord Europa ed in Nord America.

Nello studio PACE, primo studio epidemiologico in Italia, da noi condotto, la prevalenza della malattia è risultata pari all'1,6 % nella popolazione generale (2,4% negli uomini e 1,0% nelle donne), mostrando un incremento progressivo col crescere dell'età (12).

In Finlandia la prevalenza dell'AOAI è del 7,7% negli uomini di età compresa tra i 55 e i 74 anni (14). Negli Stati Uniti, la prevalenza in soggetti di età compresa tra i 40 e gli 80 è pari al 2,7%, superiore cioè di circa il 70% rispetto a quanto osservato nel nostro studio (15). L'Edinburgh study, riporta una prevalenza del 4,5% (2). Sempre nel Regno Unito, Hughson ed altri hanno rilevato una prevalenza del 2,2% ma in una popolazione più giovane (45-69 anni) (16). In Olanda, il Limburg study (17), utilizzando per valutare la presenza di CI criteri simili a quelli dello studio PACE, ha registrato, in una popolazione di età compresa tra 40 e i 78 anni, una prevalenza dell'AOAI del 3,8%, doppia, quindi, rispetto al dato italiano. Al contrario, il Rotterdam study (1) riporta una prevalenza di CI dell'1,6% in individui di età dai 55 anni in su, utilizzando, però, i classici criteri di Rose nell'identificazione dei claudicanti. Ciò può aver comportato una sottostima della malattia in quanto gli arteriopatici possono presentare sintomi diversi da quelli classici della claudicatio intermittens (16-18). Nello studio PACE, utilizzando gli stessi criteri del Rotterdam study, la prevalenza dell'AOAI sintomatica risulta dimezzata, essendo pari allo 0,8% (12).

Sulla base di tutti questi risultati possiamo concludere che in Italia la prevalenza dell'AOAI sintomatica risulta inferiore a quella riportata nei Paesi del Nord Europa ed in Nord America. Ciò rispecchia quanto osservato per la cardiopatia ischemica (19) e conferma la minore aggressività della malattia aterosclerotica nella popolazione italiana.

Nello studio PACE fumo, ipertensione, diabete, e livelli plasmatici di PCR > 3mg/l sono risultati significativamente associati alla AOAI (12). All'analisi multivariata, fumo, diabete e ipertensione rimanevano associate alla AOAI, mentre l'associazione della PCR approssimava la significatività statistica (12). Questi risultati concordano con quelli della letteratura internazionale che riporta come fumo, ipertensione, diabete, ma non ipercolesterolemia, sono significativamente associati all'AOAI (20-23).

Per quanto riguarda i markers infiammatori, l'osservazione che, rispetto ai controlli, un numero maggiore di pazienti affetti da AOAI, nello studio PACE, presentava livelli plasmatici di PCR > 3mg/l è in accordo con uno studio precedente che mostrava elevati livelli di PCR in associazione con il rischio di sviluppare l'AOAI tra uomini apparentemente sani (24).

Nello studio PACE il 34% dei pazienti e solo l'11% dei controlli ($p < 0,001$) presentavano una coesistente malattia cardiovascolare (12). In particolare, la malattia coronarica era presente nel 32% dei pazienti e solo nel 9% dei controlli ($p < 0,001$). I valori corrispondenti per quel che riguarda la presenza di cerebrovasculopatia erano rispettivamente il 10% e il 3% ($p = 0,035$) (12). L'analisi multivariata, corretta per i fattori di rischio, dimostrò che solo l'AOAI sintomatica era associata ad un precedente evento cardiovascolare (odds ratio [OR] 3,72; intervallo di confidenza [IC] 95% 1,51-9,15, $p = 0,004$).

Da questi dati si evince che non solo la prevalenza dell'AOAI sintomatica ma anche delle patologie cardiovascolari ad essa associate sono inferiori in Italia rispetto a quanto osservato negli altri paesi occidentali. Infatti, a fronte del 32% osservato nel nostro studio, una coesistente malattia coronarica era presente nel 71% dei claudicanti dell'Edinburgh study (2) e nel 43,5% dei pazienti sintomatici del Limburg study (17). Il Rotterdam study riporta la prevalenza di comorbilità cardiovascolare in tutti i pazienti con ABI < 0,90 comprendendo,

quindi, anche i soggetti asintomatici (1). Considerando che in questi ultimi la prevalenza di comorbilità cardiovascolare è simile o inferiore a quella dei pazienti sintomatici (1), il dato relativo alla prevalenza di un precedente infarto miocardio (21,5%) e di precedente ictus cerebrale (8,6%) è sicuramente superiore a quanto osservato nello studio PACE, in cui la prevalenza delle due malattie era, rispettivamente, del 12% e del 5% (12).

Il dato che circa la metà dei pazienti dello studio PACE non era a conoscenza della malattia concorda con quanto osservato nella letteratura internazionale (6, 16, 17), ed è verosimilmente dovuto al fatto che pazienti e medici attribuiscono i sintomi della claudicatio ad altre malattie molto comuni in età geriatrica quali ad esempio le malattie muscolo-scheletriche.

Questo ampio gruppo di pazienti arteriopatici “non riconosciuti” non riceveva l’adeguata terapia di prevenzione, rimanendo, pertanto, esposto ad un rischio cardiovascolare molto elevato. Va inoltre segnalato che, anche quando la diagnosi era stata posta dal medico di base, i pazienti non erano adeguatamente trattati per quanto riguarda il rischio cardiovascolare. Anche il dato relativo al ridotto trattamento degli arteriopatici ipertesi e dislipidemici è in accordo con quanto osservato in medicina generale in altri paesi occidentali (6, 12, 13). A tale riguardo uno studio nord americano ha messo in evidenza che la terapia antiaggregante era assunta dal 93% dei pazienti arteriopatici seguiti da un cardiologo e solo dal 52% dei pazienti seguiti da un medico di medicina generale (13).

L’osservazione che dopo un periodo mediano di 24 mesi il 15% della popolazione dello studio PACE andò incontro a morte per tutte le cause e l’8% a morte per cause cardiovascolari è in accordo con gli studi nord europei e nord americani che hanno arruolato un numero di pazienti arteriopatici paragonabile a quello dello studio PACE. L’Edinburgh Artery Study (25) ha riportato che in 73 pazienti claudicanti la mortalità per tutte le cause e la

mortalità cardiovascolare a 5 anni era pari al 19,2% ed al 13,7%, rispettivamente. In uno studio nord americano, Criqui ed altri hanno riscontrato che in 67 soggetti affetti da AOAI, il tasso di mortalità a 10 anni era del 61,8%, con un rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali 6 volte superiore a quello di una popolazione di controllo (8). In uno studio irlandese (26), condotto in 112 pazienti arteriopatici, il 33% andò incontro a morte, e di questi il 24% per cause cardiovascolari, dopo un periodo di follow-up pari a 82 mesi.

Si può quindi dedurre, con una certa cautela, che in Italia l'aterosclerosi ha una minore aggressività per quel che concerne lo sviluppo dell'AOAI, mentre non presenta differenze rispetto agli altri Paesi per quel che concerne la storia naturale della malattia. Ciò potrebbe attribuirsi al fatto che nei pazienti claudicanti i classici fattori aterogenici giocano un ruolo rilevante nello sviluppo della malattia aterosclerotica a livello degli arti inferiori, ma influenzano minimamente la progressione dell'aterosclerosi negli altri distretti vascolari. A sostegno di tale ipotesi è utile sottolineare come il fumo di sigarette ed il diabete mellito, che sono molto importanti per lo sviluppo dell'AOAI sintomatica (23, 27), influenzino poco il rischio cardiovascolare sistemico dei pazienti arteriopatici, come si osserva nello studio PACE e negli altri studi nord europei e nord americani (23).

Un altro aspetto da non sottovalutare è che gli specialisti ed i medici generici hanno approcci differenti nella cura, in generale, del paziente con patologia cardiovascolare (28-30). I medici di base forniscono un'assistenza che è meno intensiva a livello di risorse e, quindi, potenzialmente più economica, oltre ad essere meno informati e meno preparati sugli standard diagnostici ed i progressi terapeutici. Tutto ciò potrebbe condurre a risultati peggiori per i pazienti in termini di mortalità, come ampiamente documentato per pazienti colpiti da sindromi coronariche acute seguiti in medicina generale (28-30).

I medici di base rappresentano il primo punto di contatto per i pazienti claudicanti sono, quindi, i maggiori responsabili della diagnosi e del trattamento conservativo della AOAI sintomatica, una condizione associata ad elevata frequenza di eventi ischemici e ad elevata mortalità (8, 25, 27). Ci sono comunque forti indicazioni che la conoscenza della AOAI sintomatica e delle sue conseguenze, così come la gestione di tale condizione sia in termini diagnostici che terapeutici, siano insoddisfacenti nella medicina generale. Infatti, sebbene il dolore alle gambe durante la marcia possa essere tanto invalidante da influire negativamente sulla qualità della vita (5, 31), circa la metà degli individui affetti resta senza diagnosi (12, 6, 17). Nella pratica comune, inoltre, la AOAI non è adeguatamente trattata in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare (6, 12, 13). È pertanto presumibile che, a meno che non si affidino ad un cardiologo o ad uno specialista vascolare, questi pazienti sottotrattati rimangano esposti ad alto rischio cardiovascolare. Sorprendentemente, nulla si conosce riguardo il destino dei pazienti con AOAI seguiti dai medici di base nei confronti di quello dei pazienti seguiti dagli specialisti cardiologi. Anche questa rappresenta una lacuna senz'altro da colmare in quanto maggiori conoscenze a riguardo potrebbero aiutare le autorità sanitarie a sviluppare strategie tese a ridurre la morbilità e la mortalità in una popolazione ad alto rischio come quella affetta da AOAI.

1. OBIETTIVO

L'obbiettivo dello studio è stato quello di analizzare la mortalità dei pazienti con AOAI sintomatica in relazione al tipo di medico che provvede alla loro assistenza (medico di base o cardiologo). A tale scopo, i risultati dello studio Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) (12), in cui i pazienti erano seguiti esclusivamente dai loro medici generici, sono stati confrontati con i dati di un gruppo di pazienti che erano regolarmente osservati dai cardiologi del nostro ambulatorio di angiologia.

2. PAZIENTI E METODI

Nel periodo compreso tra Febbraio 2002 e Gennaio 2003, abbiamo arruolato 142 pazienti (60 dello studio PACE seguiti dai medici di base ed 82 seguiti dai cardiologi presso il nostro ambulatorio di angiologia) con diagnosi di AOAI al II stadio della classificazione di Fontaine (claudicatio intermittens).

2.1. Identificazione dei pazienti seguiti dai medici di medicina generale

Lo studio PACE, patrocinato dalla Società Italiana di Cardiologia e dalla Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, è stato condotto in Irpinia, una ben definita area della regione Campania. Sette medici di medicina generale su ventuno, selezionati in maniera casuale, accettarono di partecipare allo studio. Il questionario di Rose (QR) (32), utilizzato per la caratterizzazione dei sintomi agli arti inferiori che si manifestano durante il cammino, è stato inviato tramite posta a tutti i soggetti di età compresa tra i 40 e gli 80 anni inseriti negli elenchi anagrafici forniti dalle ASL. A distanza di un mese, coloro che non risposero al questionario sono stati contattati telefonicamente o visitati presso il proprio domicilio dai rispettivi medici di base. Dei 4352 soggetti identificati (2006 maschi, 2346 femmine, età media $57,9 \pm 11$ anni), 487 sono stati esclusi o rifiutarono di collaborare e, 3865 (1773 maschi e 2092 femmine, età media $57,8 \pm 11$ anni) risposero al questionario (figura 1). Allo scopo di non sottovalutare la reale prevalenza della claudicatio sono stati utilizzati criteri allargati rispetto a quelli originali di Rose. Pertanto, sono stati definiti come affetti da "possibile" AOAI sintomatica non solo i soggetti che presentavano dolore al polpaccio che iniziava durante il cammino e non scompariva continuando a camminare, ma anche tutti quelli che presentavano altri sintomi localizzati al polpaccio, coscia o gluteo (ma non al ginocchio) che mostravano tale pattern ischemico. In base a questi criteri sono stati considerati Rose positivi

760 soggetti (329 maschi e 431 femmine, età media $62,8 \pm 10$ anni) che sono stati invitati a sottoporsi a visita angiologica per confermare o meno la diagnosi dell'arteriopatia periferica. La visita, effettuata da tre medici specialisti ed in presenza del medico di base, comprendeva: 1) la misurazione sia dell'indice pressorio caviglia/braccio (ABI), sia delle velocità di flusso nell'arteria femorale e tibiale posteriore di entrambi gli arti, mediante metodica Doppler, 2) un prelievo ematico a digiuno e, 3) la somministrazione del Walking Impairment Questionnaire (WIQ), strumento ampiamente utilizzato negli studi sulla claudicatio per valutare l'intensità del dolore del claudicante ed il grado di difficoltà a percorrere una certa distanza, a salire le scale e a camminare ad una determinata velocità (33). 594 soggetti sono stati sottoposti alla visita angiologica e 166, che non differivano da questi ultimi per età, sesso, fattori di rischio e prevalenza di concomitanti malattie cardiovascolari, sono stati esclusi per le ragioni esposte in figura. 1. L'AOAI sintomatica è risultata essere presente nell'1,6% della popolazione (60 soggetti su 3699). Dopo la prima visita vascolare ciascuno dei pazienti affetti da AOAI è stato seguito dal proprio medico di base. La prescrizione di farmaci cardiovascolari da parte dei medici di base è stata da noi verificata durante la prima visita e dopo 6 mesi.

2.2. Identificazione dei pazienti seguiti dagli specialisti in cardiologia

Per confrontare la sopravvivenza dei pazienti con AOAI dello studio PACE con quella dei pazienti seguiti dai cardiologi, abbiamo arruolato, durante lo stesso periodo dello studio PACE, tutti i soggetti, di età compresa tra i 40 e gli 80 anni, che effettuavano una visita angiologica presso il nostro ambulatorio ed in cui veniva posta diagnosi di AOAI al II stadio della classificazione di Fontaine. Basandosi sugli stessi criteri dello studio PACE, la presenza di AOAI è stata individuata in 82 soggetti. Tutti questi pazienti sono stati, successivamente, sottoposti ad esame eco color Doppler dell'aorta addominale e delle arterie carotidi come

previsto dal nostro protocollo di routine. I pazienti senza sintomi o storia clinica di coronaropatia sono stati sottoposti a scintigrafia miocardica perfusionale con test al dipiridamolo per verificare la presenza o l'assenza di cardiopatia ischemica. Dopo la prima visita, è stata prescritta un'appropriata terapia cardiovascolare ad ognuno di questi pazienti e è stata valutata la compliance al trattamento ad ogni visita di follow-up.

2.3. Raccolta dati

Per quanto riguarda i pazienti seguiti dai propri medici di base, i dati riguardanti le caratteristiche demografiche, l'abitudine al fumo ed altri fattori di rischio cardiovascolare, la presenza di cardiopatia ischemica, di patologia cerebrovascolare, la realizzazione di procedure vascolari e la terapia effettuata, sono stati ottenuti grazie al sistema informatico fornito dalla ASL. Tale sistema faceva riferimento alla Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-9). Per i pazienti seguiti nel nostro ambulatorio di angiologia, abbiamo ottenuto notizie riguardo i fattori di rischio cardiovascolare e la presenza di comorbilità dalle cartelle cliniche ospedaliere e da colloqui personali effettuati durante la prima visita.

L'indice pressorio caviglia/braccio è stato misurato in posizione supina dopo 5 minuti di riposo. La pressione sistolica è stata misurata con la metodica Doppler (sonda 8-MHz e sfigmomanometro) nel seguente ordine: braccio destro, pedidia destra, tibiale posteriore destra, pedidia sinistra, tibiale posteriore sinistra, e braccio sinistro. La pressione sistolica è stata quindi misurata nuovamente in ciascun arto in ordine inverso. Se si registrava una differenza maggiore di 10 mmHg tra le due misurazioni, ne veniva effettuata una terza. Per il calcolo dell'indice pressorio caviglia/braccio è stata utilizzata la pressione sistolica più elevata misurata tra le due braccia. La velocità del flusso ematico è stata misurata a livello delle arterie femorale e tibiale posteriore.

Tutti i 142 soggetti in cui è stata posta diagnosi di arteriopatia periferica sono stati sottoposti, a digiuno, ad un prelievo ematico per la determinazione dei fattori di rischio cardiovascolare. I livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR) sono stati misurati mediante ELISA (Dade Behring Diagnostics, Marburg, Germany).

Tutti i 142 pazienti firmarono il consenso informato allo studio, il quale è stato approvato dal nostro Comitato Etico del nostro Dipartimento. Nessuno dei pazienti, in entrambi i gruppi, era in fase terminale di malattia.

2.4. Criteri diagnostici e definizioni

La diagnosi di arteriopatia periferica è stata posta in presenza di indice pressorio caviglia/braccio < 0,90 o di velocità di picco sistoliche ≤ 20 cm/s sulla femorale, o ≤ 10 cm/sulla tibiale posteriore (34).

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari l'ipertensione è stata diagnosticata in presenza di pressione arteriosa sistolica superiore a 140 mmHg e/o diastolica superiore a 90 mmHg, o assunzione di farmaci antipertensivi; dislipidemia in presenza di valori di colesterolo totale plasmatico > 200 mg/dl, o di HDL colesterolo < 35 mg/dl, o assunzione di farmaci ipolipemizzanti; il diabete mellito se i valori di glicemia erano > 126 mg/dl, o in caso di trattamento con farmaci ipoglicemizzanti o insulina; fumatori sono stati considerati sia i fumatori correnti sia gli ex fumatori.

La coesistenza di coronaropatia (angina stabile ed instabile, infarto del miocardio, bypass coronarico e angioplastica coronarica transluminale percutanea) e cerebrovasculopatia (attacchi ischemici transitori, ictus cerebrale e interventi carotidei) è stata valutata sulla base dei dati delle cartelle cliniche ospedaliere. Una storia di angina pectoris non documentata da

resoconti medici è stata confermata dal questionario dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, effettuato durante la prima visita.

2.5. Follow-up

I 142 arteriopatici sono stati seguiti per un periodo mediano di 32,0 (23,7 - 40,0) mesi. Endpoint dello studio è stato l'incidenza di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari (morte per infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa ed ictus cerebrale). Per ottenere notizie riguardo gli eventi fatali nella coorte dello studio PACE, ogni 6 mesi veniva riesaminato l'archivio medico informatico dei pazienti che il medico generico aggiornava sulla base delle cartelle cliniche ospedaliere e dei certificati di morte.

I pazienti seguiti dai cardiologi sono stati contattati per visite di follow-up ogni 3 mesi. Per coloro che avevano subito un evento fatale, quest'ultimo è stato documentato mediante i certificati di morte o le cartelle cliniche ospedaliere, le quali erano esaminate da due cardiologi del nostro dipartimento non a conoscenza degli scopi dello studio.

2.6. Analisi statistiche

La mortalità osservata durante il periodo di follow-up è stata confrontata mediante curve di sopravvivenza, seguite dal test di Wilcoxon.

Un'analisi multivariata è stata inizialmente eseguita per verificare se età e sesso influenzassero il risultato. Successivamente, una seconda analisi è stata compiuta correggendo per fattori confondenti quali l'indice pressorio caviglia/braccio, i fattori di rischio cardiovascolare (fumo, diabete mellito, ipertensione, ipercolesterolemia e PCR), la presenza di pregresso infarto del miocardio e pregresso ictus cerebrale. L'analisi è stata infine corretta

anche per l'utilizzo di agenti antiaggreganti piastrinici, beta bloccanti e statine per valutare se le differenze nel trattamento influenzassero la sopravvivenza nei due gruppi.

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (normalmente distribuite) ovvero mediana e 25° e 75° percentile (non normalmente distribuite).

I confronti tra le caratteristiche di base dei due gruppi sono stati eseguiti con il test del χ^2 , il test t di Student per campioni indipendenti o il test di Mann-Whitney, secondo necessità.

3. RISULTATI

Caratteristiche di base dei pazienti

Come mostrato in tabella 1, i pazienti seguiti dai cardiologi sono più giovani, comprendevano una percentuale più alta di maschi ed un numero più elevato di fumatori. Non ci sono invece differenze per quanto riguarda gli altri fattori di rischio cardiovascolare, i livelli plasmatici di PCR o l'indice pressorio caviglia/braccio. I pazienti seguiti dai cardiologi avevano una prevalenza di cardiopatia ischemica e di pregresso infarto del miocardio significativamente più elevata dei pazienti seguiti dai medici di base. Al contrario, la prevalenza di patologie cerebrovascolari e pregresso ictus cerebrale tendeva ad essere più alta nel gruppo di questi ultimi che nel gruppo seguito dai cardiologi.

Procedure diagnostiche eseguite prima del follow-up

Per quanto riguarda le procedure diagnostiche, 29 pazienti seguiti dai cardiologi senza sintomi o storia clinica di coronaropatia sono stati sottoposti a scintigrafia miocardica perfusionale con test al dipiridamolo. Una scintigrafia anormale è stata riscontrata in 4 di questi pazienti (13,8%), i quali sono stati classificati come aventi una coesistente cardiopatia ischemica. Nessun paziente seguito dal medico di base è stato sottoposto a scintigrafia miocardica, come è emerso da una revisione degli archivi medici informatici effettuata alla prima visita ed alla fine del periodo di follow-up. Tutti i pazienti seguiti nel nostro ambulatorio di angiologia sono stati sottoposti ad esame eco color Doppler delle arterie carotidi e dell'aorta addominale. Nel gruppo seguito dai medici di base, questi due esami diagnostici sono stati effettuati solo in 19 (31,7%) ed 1 (1,7%) pazienti, rispettivamente.

Terapia medica e procedure interventistiche

Sono state osservate profonde differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il trattamento. E' presente, infatti, una maggiore frequenza di utilizzo di farmaci cardiovascolari nei pazienti seguiti dai cardiologi. Come mostrato nella tabella 2, l'uso di antiaggreganti piastrinici e statine nel gruppo di questi ultimi è circa doppio rispetto al gruppo dei medici di base ($p = 0,001$ per entrambi i farmaci). I beta bloccanti sono usati in una minoranza di pazienti in entrambi i gruppi, ma con una frequenza significativamente minore da parte dei medici di base (3% contro 29%, $p = 0,001$). Il trattamento non appropriato della AOAI da parte dei medici di base è confermato dal fatto che, tra gli ipertesi, 10 su 47 (21,3%) non sono trattati contro 4 su 66 (6,0%, $p = 0,057$) nel gruppo dei cardiologi. Tra i pazienti con ipercolesterolemia seguiti dal medico di base 28 su 38 (73,7%) non sono trattati contro 14 su 57 (24,6%, $p < 0,001$) tra quelli seguiti dai cardiologi. Lo scarso utilizzo di farmaci cardiovascolari nel gruppo seguito dai medici di base potrebbe essere stato dovuto al fatto che essi erano all'oscuro della presenza di AOAI in circa la metà dei pazienti, sebbene questi ultimi fossero sintomatici (12). Quindi, abbiamo controllato l'eventuale prescrizione di farmaci 6 mesi dopo la prima visita (cioè quando la AOAI era stata diagnosticata anche nei casi precedentemente sconosciuti al medico generico). Tuttavia la terapia cardiovascolare è risultata sostanzialmente invariata (tabella 2).

Il numero di procedure interventistiche non differiva tra i due gruppi. Una rivascolarizzazione miocardica (by-pass coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) è stata eseguita nel 4% dei pazienti seguiti dai cardiologi e nel 5% di quelli seguiti dai medici generici ($p = 0,695$). Per quanto riguarda la chirurgia carotidea, i corrispondenti valori sono stati del 4% e 0% ($p = 0,134$).

Mortalità

I dati del follow-up sono stati ottenuti per tutti i 142 pazienti. Si sono verificate 18 morti: 4 (4,9%) nel gruppo dei cardiologi e 14 (23,3%, $p = 0,002$) in quello dei medici di medicina generale. I corrispondenti valori per le morti per cause cardiovascolari sono stati 2 (2,4%) e 10 (16,7%, $p = 0,004$). Le curve di sopravvivenza hanno mostrato che la mortalità sia per tutte le cause sia per cause cardiovascolari è significativamente più bassa nei pazienti seguiti dai cardiologi ($p < 0,001$ per entrambi gli endpoint) (figura 2). L'analisi multivariata corretta per età e sesso ha rivelato che la sopravvivenza è significativamente maggiore nel gruppo seguito dai cardiologi (tabella 3). Una sopravvivenza maggiore in tale gruppo si confermava anche quando i modelli statistici di rischio proporzionale venivano corretti per l'indice pressorio caviglia/braccio, i fattori di rischio e la comorbilità cardiovascolare (tabella 3).

Al contrario, la sopravvivenza è risultata fortemente influenzata dalle differenze nel trattamento farmacologico attuato dai cardiologi e dai medici di base. Infatti, le differenze di mortalità tra i due gruppi di pazienti non erano più statisticamente significative una volta che l'utilizzo di agenti antiaggreganti piastrinici, beta bloccanti e statine era aggiunto al modello di rischio proporzionale (tabella 3).

L'analisi multivariata ha mostrato che l'uso di statine è significativamente associato con un rischio ridotto di mortalità per tutte le cause [rischio relativo (RR) = 0,09; intervallo di confidenza (IC) al 95% = 0,03 - 0,33, $p = 0,011$] e di mortalità cardiovascolare (RR = 0,02; IC al 95% = 0,01 - 0,52, $p = 0,021$). L'uso di antiaggreganti piastrinici o beta bloccanti, invece, non è risultato associato con un incremento della sopravvivenza.

4. DISCUSSIONE

I risultati di questo studio dimostrano che i pazienti affetti da AOAI sintomatica seguiti dai cardiologi hanno una mortalità a tre anni nettamente inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti seguiti dai medici di medicina generale. Dato rilevante è che i pazienti seguiti dai cardiologi continuavano ad avere una ridotta mortalità, sia per tutte le cause che per cause cardiovascolari, anche dopo correzione per l'indice pressorio caviglia/braccio, i fattori di rischio e la comorbilità cardiovascolare (fattori cioè che possono confondere l'associazione tra tipo di medico e sopravvivenza, o che sono noti per influenzare la sopravvivenza).

Teoricamente, i nostri risultati potrebbero essere spiegati da almeno tre ordini di fattori. La prima possibile spiegazione è che le differenze nei fattori di rischio e nei livelli plasmatici di PCR, che è un marker di rischio cardiovascolare nei pazienti con AOAI (35, 36), abbiano portato ad una mortalità più bassa nei pazienti seguiti dai cardiologi. Tuttavia, dopo correzione per questi possibili fattori confondenti, le differenze nella sopravvivenza permanevano.

Una seconda spiegazione per le differenze nella mortalità tra i due gruppi è che queste potrebbero essere dovute a differenze nella severità della AOAI o nella prevalenza di coesistenti patologie cardiovascolari. Tuttavia, l'indice pressorio caviglia/braccio, che è un indice sensibile della severità dell'insufficienza arteriosa periferica ed un forte predittore del rischio cardiovascolare (31, 37, 38), è simile nelle due coorti. Inoltre, la prevalenza di pregresso infarto del miocardio è 3 volte maggiore nel gruppo seguito dai cardiologi. Nonostante ciò, l'incidenza di eventi fatali è stata 4 volte maggiore nei pazienti seguiti dai medici generici. In ogni caso, la migliore sopravvivenza associata con la gestione del cardiologo rimaneva dopo correzione per presenza di pregresso infarto miocardico ed ictus

cerebrale. La prevalenza più elevata di pregresso infarto del miocardio nella coorte seguita dai cardiologi potrebbe essere dovuta al fatto che i pazienti con AOAI e coesistente coronaropatia sono più propensi ad afferire ad uno specialista cardiologo.

La terza possibilità, che può giustificare le differenze di mortalità osservate, è che aspetti specifici dell'assistenza fornita dai cardiologi siano responsabili della maggiore sopravvivenza. I cardiologi hanno più esperienza con i pazienti affetti da patologie cardiovascolari e più tempo da dedicare alla formazione continua. Dovrebbero avere, quindi, una maggiore dimestichezza rispetto ai medici generici nell'approccio diagnostico e terapeutico della AOAI e delle sue comorbilità coronarica e carotidea. Infatti, i pazienti visti dai cardiologi senza storia clinica documentata di coronaropatia sono stati sottoposti, all'inizio dello studio, a scintigrafia miocardica perfusionale con test al dipiridamolo, poiché quest'ultima mostra anormali pattern di captazione in un'elevata percentuale di pazienti con AOAI senza storia clinica o sintomi di cardiopatia ischemica (39). Questo approccio diagnostico non è stato messo in atto dai medici di base per i loro pazienti, come è emerso dalla revisione degli archivi medici informatici al momento della prima visita e durante il follow-up. Allo stesso modo, tutti i pazienti seguiti nel nostro ambulatorio di angiologia sono stati sottoposti ad esame eco color Doppler delle arterie carotidi, cosa che è stata fatta solo nel 32% dei pazienti seguiti dal medico di base. È quindi credibile che, nella coorte seguita dai medici di base, la patologia coronarica e carotidea asintomatiche siano rimaste misconosciute e, quindi, non trattate in alcuni pazienti. I cardiologi, inoltre, hanno mostrato una maggiore tendenza a trattare i propri pazienti con agenti antiaggreganti piastrinici, beta bloccanti e statine, farmaci che riducono il rischio cardiovascolare nella AOAI (40-43). Il trattamento inadeguato della AOAI da parte dei medici generici è stato ampiamente documentato (6, 12, 13). Quindi, i nostri risultati di una maggiore sopravvivenza nel gruppo

di pazienti seguiti dai cardiologi, e di una maggiore mortalità in quello seguito dai medici di base, potrebbero essere correlati all'utilizzo, o alla mancanza di utilizzo di un'appropriata terapia cardiovascolare. Infatti, quando nell'analisi multivariata è stato aggiunto anche l'utilizzo della terapia cardiovascolare, le differenze nella mortalità scomparivano e le statine si sono dimostrate associate ad una migliore sopravvivenza. Questo risultato, insieme a quello di un recente studio sull'efficacia della terapia cardiovascolare nella AOAI (43), indica la necessità che nei pazienti affetti da tale patologia siano strettamente adottate le indicazioni terapeutiche delle linee guida.

Il limite maggiore del nostro studio è che i pazienti non sono stati assegnati in maniera randomizzata alla gestione dello specialista cardiologo o a quello di medicina generale. Comunque, la mancata randomizzazione in studi osservazionali condotti in maniera appropriata non rappresenta necessariamente un bias (44). Inoltre, la severità della AOAI simile nei pazienti della coorte dei cardiologi ed in quella dei medici di base (media dell'indice caviglia/braccio = 0,65 e 0,63, rispettivamente), ed i due gruppi appartenevano alla stessa area geografica (Campania), cosa che esclude differenze genetiche, etniche e, in parte, di stile di vita.

Le due popolazioni differivano rispetto alla comorbilità cardiaca. Comunque, nonostante i pazienti seguiti dai cardiologi avessero una prevalenza significativamente maggiore di coesistente cardiopatia ischemica ed infarto miocardico, la mortalità è risultata inferiore in questo gruppo.

Un secondo limite del nostro studio è che i nostri risultati non possono essere generalizzati ai pazienti con AOAI asintomatica, che costituiscono la maggioranza della popolazione con AOAI.

Aspetti qualificanti dello studio sono l'oggettiva determinazione della presenza di AOAI in entrambe le coorti e i dati del follow-up ottenuti per tutti i 142 pazienti.

4.1 Conclusioni

Abbiamo documentato che i pazienti con AOAI sintomatica seguiti dai cardiologi hanno una maggiore sopravvivenza rispetto a quelli seguiti dai medici di base. Abbiamo identificato, inoltre, uno dei possibili meccanismi che potrebbe contribuire al vantaggio in termini di sopravvivenza osservato nel gruppo dei pazienti seguiti dai cardiologi. Questo è rappresentato dal più frequente e più appropriato utilizzo di farmaci cardiovascolari da parte di questi ultimi. Le cure del cardiologo sono inoltre associate ad una più frequente esecuzione di procedure cardiovascolari. Infatti, è ben documentato che la AOAI è scarsamente diagnosticata e non adeguatamente trattata nei medici di base (6, 12, 13). I nostri dati indicano che questo approccio clinico non ottimale può condurre ad una maggiore mortalità. Sebbene i risultati di questo studio da soli non giustifichino una politica che richieda che tutti i pazienti con AOAI sintomatica siano tenuti in cura da un cardiologo, essi indicano la necessità di iniziative formative volte ad aumentare, nell'ambito della medicina generale, la conoscenza della AOAI, delle sue conseguenze e dei trattamenti realmente efficaci nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti che ne sono affetti.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 185-92.
2. 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.
3. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002; 143: 961-5.
4. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE, Taylor ML. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996; 94: 3026-49.
5. Barletta G, Perna S, Sabba C, Catalano A, O'Boyle C, Brevetti G. Quality of life in patients with intermittent claudication: relationship with laboratory exercise performance *Vasc Med.* 1996; 1: 3-7.
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001; 286: 1317-24.
7. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, et al. Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 884-92.

8. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992; 326: 381-6.
9. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 1993; 270: 487-9.
10. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270: 465-9.
11. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, Bousser MG, Clement D, Coffman J, Deutshinoff A. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 50-7.
12. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004; 175: 131-138.
13. McDermott MM, Mehta 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: 209-215.
14. Heliovaara M, Karvonen MJ, Vilhunen R, Punsar S. Smoking, carbon monoxide and atherosclerotic disease. *Br Med J.* 1978; 1: 268-70.
15. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, McCullough PA, Wolf PA, Zheng ZJ American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group I: Epidemiology. *Circulation.* 2004; 109: 2605-12.

16. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J.* 1978; 1: 1379–81.
17. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 282-90.
18. McDermott MM, Mehta S, Greenland P. Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 387-92.
19. 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.
20. Erb W. Klinische Beiträge zur Pathologie des Intermittierenden Hinkens. *Munch Med Wochenschr* 1911; 2:2487.
21. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiological features of intermittent claudication. *J Am Geriatric Soc.* 1985; 33: 13-8
22. Criqui MH, Browner D, Fronek A, Klauber MR, Coughlin SS, Barrett-Connor E, Gabriel S. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors. *Am J Epidemiol.* 1989; 129: 1110-9.
23. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997; 96: 44-9.
24. 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.

25. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 1172-1181.
26. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg.* 1991; 78: 861-3.
27. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 538-545.
28. Schreiber TL, Elkhatab A, Grines CL, O'Neill WW. Cardiologist versus internist management of patients with unstable angina: treatment patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 577-82.
29. Jollis JG, DeLong ER, Peterson ED, Muhlbaier LH, Fortin DF, Califf RM, Mark DB. Outcome of acute myocardial infarction according to the specialty of the admitting physician. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1880-7.
30. Abubakar I, Kanka D, Arch B, Porter J, Weissberg P. Outcome after acute myocardial infarction: a comparison of patients seen by cardiologists and general physicians. *BMC Cardiovasc Disord.* 2004; 4: 14.
31. Breek JC, Hamming JF, De Vries J, Aquarius AE, van Berge Henegouwen DP. Quality of life in patients with intermittent claudication using the World Health Organisation (WHO) questionnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 21: 118-122.
32. Rose GA, Blackburn H, Gillium RF, et al. *Cardiovascular survey methods.* Geneva, Switzerland: World Health Organization 1982.

33. 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: 142-152.
34. 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: 510-15.
35. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, Angiolillo DJ, Grieco G, Liuzzo G, Maseri A. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation.* 2002; 105: 800-3.
36. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Herngreen SB, Welten RJ, van den Akker LH, van Dieijen-Visser MP, Bruggeman CA, Kitslaar PJ. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg.* 2005; 42: 243-51.
37. Fowkes FG, Allan PL, Tsampoulas C, Smith FB, Donnan PT. Validity of duplex scanning in the detection of peripheral arterial disease in the general population. *Eur J Vasc Surg.* 1992; 6: 31-5.
38. Vogt MT, McKenna M, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle brachial index, other atherosclerotic disease, diabetes, smoking and mortality in older men and women. *Atherosclerosis.* 1993; 101: 191-202
39. Darbar D, Gillespie N, Main G, Bridges AB, Kennedy NS, Pringle TH, McNeill GP. Prediction of late cardiac events by dipyridamole thallium scintigraphy in patients with intermittent claudication and occult coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 736-40.

40. 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.
41. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Marder VJ, Ridker PM, Krone RJ, Lichstein E. Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events (Thrombo) Investigators. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 440-446.
42. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Muellner M, Rumpold H, Wagner O, Minar E. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J*. 2004; 25: 742-8.
43. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O, Galal W, Vidakovic RV, Tangelder MJ, Poldermans D. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J AM Coll Cardiol*. 2006; 47: 1182-7.
44. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1887-92.

6. TABELLE

Caratteristiche di base della popolazione

	Pazienti seguiti dai cardiologi (n = 82)	Pazienti seguiti dai medici di base (n = 60)	p
Indice caviglia/braccio	0,65 ± 0.16	0,63 ± 0.15	0,371
Fattori di rischio			
Età (anni)	64,8 ± 10	69,0 ± 8	0,007
Maschi (%)	70 (85)	43 (72)	0,045
Ex fumatori (%)	42 (51)	22 (37)	0,101
Fumatori (%)	33 (40)	15 (25)	0,067
Ipercolesterolemici (%)	57 (70)	43 (72)	0,786
Diabetici (%)	38 (46)	30 (50)	0,666
Ipertesi (%)	66 (80)	47 (78)	0,753
PCR (mg/l)	2,8 (1,7 – 6,0)	3,4 (1,3 – 7,5)	0,550
Comorbilità			
Coronaropatia (%)	48 (58)	20 (33)	0,001
Pregresso IMA (%)	34 (41)	7 (12)	0,001
Cerebrovasculopatia (%)	12 (15)	16 (27)	0,067
Pregresso ictus (%)	2 (2)	3 (5)	0,402

Tabella 1

PCR = proteina C reattiva; IMA = infarto miocardico acuto.

Utilizzo di farmaci cardiovascolari nella popolazione

	Pazienti seguiti dai cardiologi (n = 82)		Pazienti seguiti dai medici di base (n = 60)		p*
	all'inizio dello studio	dopo 6 mesi di follow-up	all'inizio dello studio	dopo 6 mesi di follow-up	
Beta bloccanti (%)	24 (29)	23 (28)	2 (3)	2 (3)	0,001
ACE inibitori (%)	41 (50)	43 (52)	26 (43)	26 (43)	0,432
Calcio antagonisti (%)	38 (46)	38 (46)	33 (55)	33 (55)	0,308
Antiaggreganti (%)	76 (93)	76 (93)	35 (58)	37 (61)	0,001
Statine (%)	49 (60)	51 (62)	12 (20)	15 (25)	0,001

Tabella 2

* la p si riferisce al confronto dell'utilizzo dei farmaci nei due gruppi dopo 6 mesi di follow-up; ACE = angiotensin converting enzyme.

Rischio relativo (intervallo di confidenza al 95%) di mortalità per tutte le cause e mortalità per cause cardiovascolari (l'analisi mette a confronto cardiologi contro medici di base)

	Mortalità per tutte le cause	p	Mortalità cardiovascolare	p
Analisi univariata	0,17 (0,06 – 0,52)	0,002	0,11 (0,02 – 0,52)	0,005
Analisi corretta per età e sesso	0,09 (0,02 – 0,41)	0,002	0,13 (0,03 – 0,62)	0,010
Analisi multivariata (modello 1)	0,04 (0,01 – 0,34)	0,003	0,07 (0,01 – 0,65)	0,020
Analisi multivariata (modello 2)	0,02 (0,01 – 1,50)	0,074	0,04 (0,01 – 3,71)	0,161

Tabella 3

Modello 1: analisi corretta per età, sesso, indice pressorio caviglia/braccio, fumo, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione, PCR, pregresso IMA e pregresso ictus;

Modello 2: l'uso di antiaggreganti piastrinici, beta bloccanti e statine è stato aggiunto alle covariate del modello 1.

7. FIGURE

Studio PACE

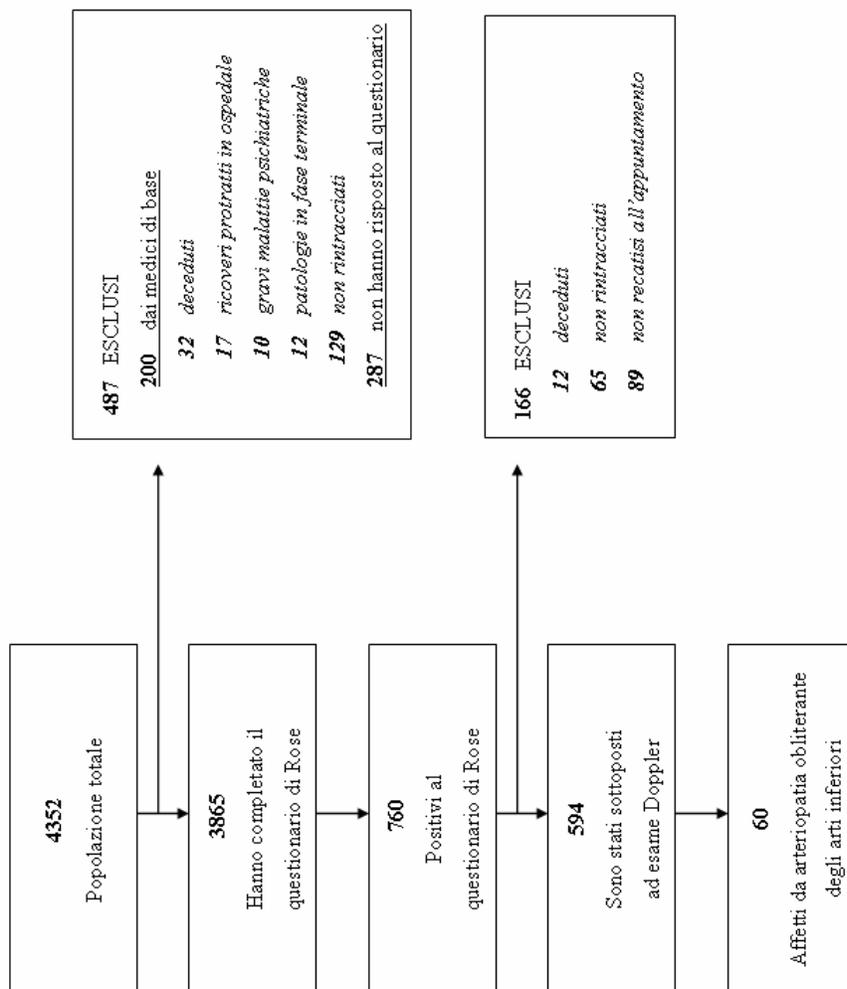


Figura 1

PAZIENTI SEGUITI DAI CARDIOLOGI

--- PAZIENTI SEGUITI DAI MEDICI DI BASE

MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE

MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

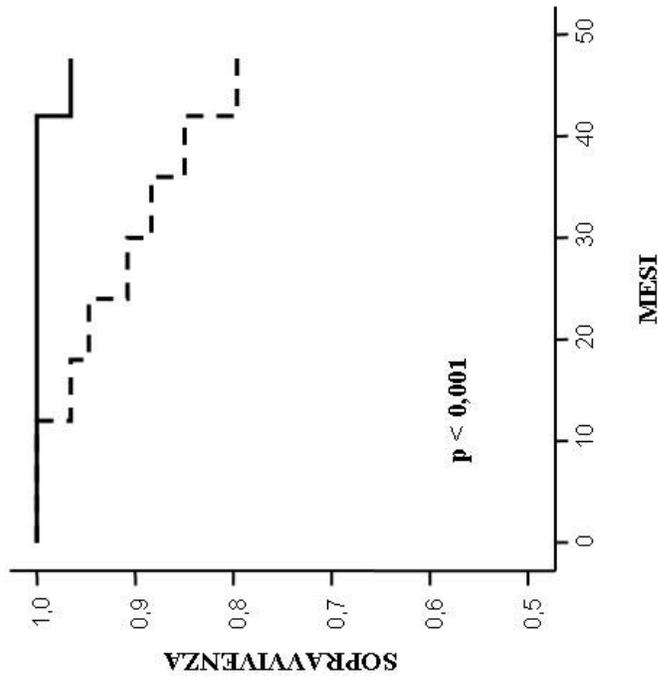
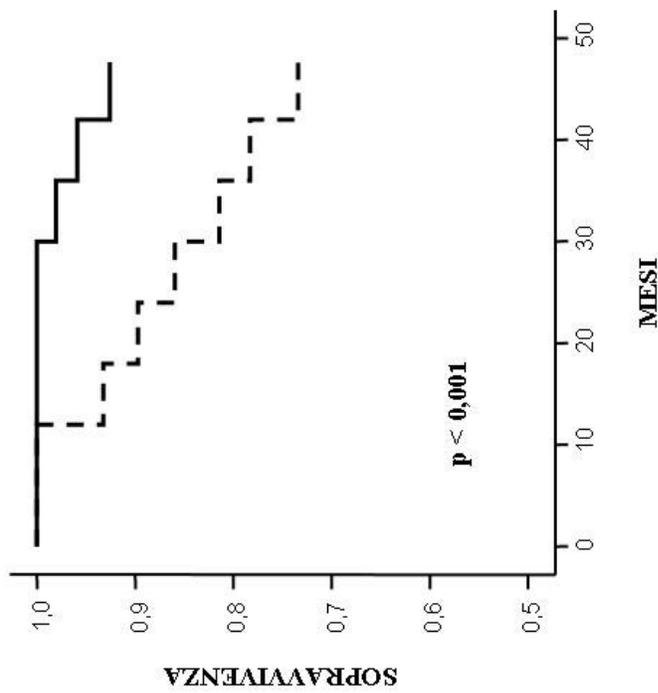


Figura 2

Legenda alle figure

Figura 1. Diagramma dello studio PACE.

Figura 2. Curve di sopravvivenza nei pazienti con AOAI seguiti dai cardiologi (linea continua) e dai medici di base (linea discontinua). Riquadro di sinistra: mortalità per tutte le cause; riquadro di destra: mortalità cardiovascolare.