

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**



**DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE
XXV CICLO**

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

**Effetto della rivascularizzazione percutanea
periferica sull'incidenza di eventi cardiovascolari
nei pazienti diabetici affetti da Arteriopatia
Obliterante degli Arti Inferiori**

RELATORE

**Ch.mo Prof.
Giovanni Esposito**

CANDIDATO

Dott.ssa Giusy Sirico

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

1.	INTRODUZIONE	pg. 3
2.	MATERIALI E METODI	
2.1	<i>SELEZIONE DEI PAZIENTI</i>	pg. 6
2.2	<i>VALUTAZIONE CLINICA</i>	pg. 8
2.3	<i>VALUTAZIONE DELL'ABI E DELLA CAPACITA' DI CAMMINO</i>	pg.8
2.4	<i>PROCEDURA ENDOVASCOLARE</i>	pg. 9
2.5	<i>VALUTAZIONE DEGLI EVENTI CV</i>	pg. 10
2.6	<i>ANALISI STATISTICA</i>	pg. 11
3.	RISULTATI	
3.1	<i>POPOLAZIONE IN STUDIO</i>	pg. 12
3.2	<i>TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE ED OUTCOME</i>	pg. 12
4.	DISCUSSIONE	pg. 14
5.	CONCLUSIONI	pg. 17
6.	BIBLIOGRAFIA	pg. 18
7.	FIGURE E TABELLE	pg. 25

1. INTRODUZIONE

La patologia cardiovascolare (CV) rappresenta la principale causa di morte nei Paesi Occidentali, specialmente tra i pazienti di età media (1-3). Uno dei principali fattori di rischio è rappresentato dal diabete mellito che è ampiamente riconosciuto come fattore prognostico indipendente di mortalità CV (4,5). Infatti il diabete ed i disturbi metabolici che ne conseguono, sembrano accelerare la progressione della patologia aterosclerotica e di conseguenza più della metà dei pazienti affetti da diabete muore per un evento CV di tipo ischemico (6-8).

L'Arteriopatia Ostruttiva degli Arti Inferiori (AOAI), una delle principali espressioni cliniche della patologia aterosclerotica, è una condizione molto frequente nei pazienti diabetici e si associa ad una ridotta capacità deambulatoria e ad un'alta incidenza di eventi ischemici CV (9 – 14).

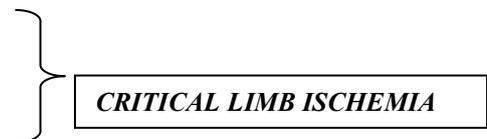
L'AOAI ha differenti presentazioni cliniche che sono categorizzate dalla classificazione di Fontaine o Rutherford (Fig.1) :

- Stadio I → Asintomatico

-Stadio II → Claudicatio Intermittens (lieve , moderata , severa)

-Stadio III → Dolore a riposo

-Stadio IV → Presenza di ulcera o gangrena



Molti studi hanno mostrato che la claudicatio intermittens (CI) è due volte più frequente tra i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici e che un aumento dell'1% dell'HbA1c corrisponde ad un rischio aumentato del 26% di sviluppare l'AOAI (15).

E' ormai evidente il fatto che l'insulino-resistenza giochi un ruolo chiave nello sviluppo dell' AOAII anche in soggetti non diabetici determinando un aumento del rischio CV del 40 – 50 % (15).

L'AOAI nei pazienti diabetici si presenta in maniera più aggressiva, con precoce interessamento dei grossi vasi associata ad una neuropatia sensitiva distale simmetrica: sulla base di queste osservazioni, l'American Diabetes Association (ADA) raccomanda in un recente *Consensus* lo screening per AOAII in tutti i pazienti diabetici con la misurazione dell'Ankle Brachial Index (ABI) ogni 5 anni (16) .

Mentre la rivascolarizzazione è mandatoria nei pazienti affetti da ischemia critica dell'arto, il management della CI deve essere modulato sulla base dell'impatto che ha la ridotta capacità di camminare sulla vita quotidiana del paziente (17).

In accordo con le più recenti Linee Guida dell' European Society of Cardiology (ESC) (17), i pazienti affetti da CI dovrebbero essere indirizzati ad una procedura di rivascolarizzazione (chirurgica o percutanea trans-luminale [PTA]) se la terapia medica e l'esercizio fisico regolare non portano ad un miglioramento dei sintomi; la scelta è essenzialmente basata sul tipo, sulla sede

e sul numero delle lesioni ostruttive e sul rischio chirurgico del paziente (17 – 23) (figg.2 – 3).

Vari studi hanno dimostrato come la PTA degli arti inferiori sia una procedura efficace non solo nel migliorare la situazione locale e funzionale nei pazienti con CI (21,23), ma determina anche una riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare (9).

Lo scopo dello studio presentato è definire se tali vantaggi siano rilevabili anche in pazienti diabetici affetti da CI.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Selezione dei pazienti

Tutti i pazienti diabetici che afferivano all'ambulatorio di Angiologia presso il Policlinico Universitario "Federico II" per sospetta CI sono stati valutati per essere arruolati nello studio.

I Criteri di inclusione erano:

- Diagnosi di Diabete mellito;
- AOAI allo stadio II della classificazione di Fontaine;
- $ABI \leq 0.90$
- Presenza allo studio eco-doppler B-mode di una stenosi emodinamicamente significativa di almeno una delle arterie dell'asse arterioso iliaco – femoro – popliteo.

I Criteri di esclusione erano:

- Ischemia critica dell'arto;
- Pregressa procedura di rivascularizzazione dell'arto inferiore;
- Evento ischemico coronarico o cerebrovascolare nei 6 mesi precedenti;
- Recente (6 mesi) procedura di rivascularizzazione coronarica o carotidea;
- Anormale risposta ischemica miocardica indotta dal test da sforzo;
- Insufficienza cardiaca in fase di scompenso;

- Presenza di neoplasia maligna o di significativa patologia sistemica epatica, renale o infiammatoria.

In accordo ai criteri di inclusione/esclusione sono stati selezionati 252 pazienti diabetici affetti da CI. Tutti i pazienti sono stati trattati per almeno 3 mesi con terapia medica ed incoraggiati a praticare un regolare esercizio fisico.

Dopo 3 mesi di terapia i pazienti che accusavano una sintomatologia severa e per i quali la CI ostacolava le normali attività della vita quotidiana (n=139) venivano sottoposti ad uno studio angiografico ed eventualmente rivascularizzati (PTA group), mentre i restanti 113 pazienti erano trattati solo con terapia medica (MT group).

Tra i pazienti inizialmente selezionati per la rivascularizzazione (n=139), 2 pazienti rifiutarono l'esame angiografico e furono quindi esclusi dallo studio. Inoltre, sulla base degli angiogrammi, 12 pazienti mostrarono lesioni TASC-D e furono quindi esclusi dallo studio, mentre 125 pazienti furono sottoposti a rivascularizzazione con tecnica endovascolare (PTA). Di questi, in seguito all'angioplastica 123 pazienti mostrarono un risultato angiografico soddisfacente e furono inclusi nello studio, mentre 2 pazienti risultavano avere una stenosi residua $> 30\%$ e furono quindi esclusi. (Fig. 4)

Tutti i partecipanti allo studio hanno firmato un consenso informato approvato dal Comitato Etico del nostro Istituto.

2.2 Valutazione clinica

Ogni paziente arruolato è stato sottoposto ad una prima visita durante la quale venivano raccolte la storia clinica e valutati i fattori di rischio CV. *Fumatori* erano considerati coloro che facevano uso attuale o pregresso di sigarette. L'*ipertensione arteriosa* veniva diagnosticata sulla base di una pressione sistolica > 140 mmHg o di una pressione diastolica > 90 mmHg durante misurazioni ripetute o se il paziente faceva uso di farmaci anti-ipertensivi. L'*ipercolesterolemia* era diagnosticata sulla base di valori di colesterolo totale > 200 mg/dl, di LDL-c > 130 mg/dl o se il paziente assumeva farmaci ipocolesterolemizzanti.

Ulteriori note di patologia cardiovascolare venivano registrate sulla base di precedenti ricoveri o cartelle cliniche.

2.3 Valutazione dell' ABI e della capacità di cammino

L' ABI è stato misurato alla prima visita dopo che i partecipanti avevano riposato in posizione supina per 5 minuti. La pressione arteriosa sistolica in entrambe le arterie brachiali e la pressione sistolica alla caviglia per entrambe le arterie tibiali posteriori e dorsali del piede sono state misurate utilizzando una sonda Doppler.

L'ABI per ogni gamba è stato quindi determinato utilizzando il maggiore dei due valori tra arteria tibiale posteriore o dorsale del piede, e il più alto delle due

misurazioni brachiali. L'ABI inferiore tra le due gambe è stato usato per scopi diagnostici e come predittore di futuri eventi cardiovascolari.

La distanza massima di cammino (MWD) è stata testata dal test di treadmill (velocità 3 km / h, inclinazione 10%) alla prima visita.

2.4 Procedura endovascolare

L'Angioplastica Transluminale Percutanea (PTA) è stata eseguita dopo un'angiografia diagnostica e l'iniezione endovenosa di eparina non frazionata alla dose di 70 U/Kg. La procedura veniva considerata riuscita se la stenosi residua all'angiogramma finale era $< 30\%$. Si è proceduto, inoltre, al posizionamento di uno stent di salvataggio al Nitinolo auto-espandibile se si otteneva un risultato angiografico sub-ottimale dopo la PTA.

2.5 Valutazione degli Eventi Cardiovascolari

I pazienti afferenti allo studio venivano sottoposti ad un esame clinico ogni 3 mesi presso il nostro Ambulatorio.

In tale occasione si raccoglievano dati in maniera prospettica circa l'insorgenza di : morte per patologia cardiovascolare, infarto miocardico, stroke ischemico e procedure di rivascularizzazione miocardica e/o carotidea.

Le cause di morte per patologia CV erano: infarto miocardico fatale, stroke fatale, morte improvvisa e morte secondaria ad aritmia o scompenso refrattario.

Il periodo minimo di follow-up è stato di 6 mesi.

Gli eventi cardiovascolari venivano registrati dalle cartelle cliniche dei pazienti o dai certificati di morte e poi validate da un medico che non era a conoscenza del trattamento vascolare.

Per i pazienti per i quali si registrava più di un evento, solo il primo veniva considerato per l'analisi nello studio.

2.6 Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando SPSS 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Le variabili elencate sono state espresse come: numeri assoluti, percentuali o $\text{media} \pm \text{SD}$, con l'eccezione della conta leucocitaria che è stata espressa come mediana e range interquartile per la sua distribuzione asimmetrica.

I confronti sono stati fatti utilizzando il t-test per campioni non appaiati, il χ^2 test o il Mann-Whitney U test in caso opportuno.

Il tasso di eventi cumulativo nel gruppo della PTA vs MT è stato stimato utilizzando le curve di Kaplan-Meier e i valori di probabilità sono stati valutati con il log-rank test.

L'analisi di Cox è stata utilizzata per verificare se il trattamento endovascolare era associato ad una ridotta incidenza di futuri eventi cardiovascolari.

Le seguenti co-variabili, noti fattori di rischio CV, sono state incluse nel modello: età, sesso, fumo, ipercolesterolemia, ipertensione, ABI, massima distanza di cammino e conta leucocitaria.

Tutti i test statistici erano a due code. Per tutti i test, è stato considerato statisticamente significativo un valore della $p < 0,05$.

3. RISULTATI

3.1 Popolazione in studio

Le caratteristiche di base dei pazienti nel gruppo PTA (angioplastica) e MT (terapia medica) sono elencati nella tabella 1.

Come si vede, ci sono meno pazienti di sesso maschile nel gruppo PTA rispetto al gruppo trattato con terapia medica (MT) (74.8% vs. 85.8%, $p=0.034$) e , come prevedibile, nel gruppo MT i pazienti avevano una migliore capacità di cammino (distanza massima percorsa: 378.4 ± 552.3 vs. 108.7 ± 300.9 metri, $p<0.001$).

Invece, nessuna differenza tra i due gruppi è stata osservata rispetto alla prevalenza dei fattori di rischio CV, la prevalenza di co – morbidità CV e l'ABI.

3.2 Trattamento endovascolare ed outcome

Durante un follow-up mediano di 20.0 mesi (range interquartile 12.0 – 29.0), 34 pazienti su 236 (14.4%) hanno presentato un evento CV: di questi, 25 (22.1%) si sono verificati nel gruppo MT e solo 9 (7.3%) nel gruppo PTA ($p < 0.001$).

Una osservazione importante è che il gruppo PTA era caratterizzato da un minore tasso di morti per cause CV, in particolare di infarto fatale del

miocardio (dato non mostrato). Sulla base di questi risultati, le curve di Kaplan-Meier hanno mostrato che l'incidenza durante il follow-up di eventi CV era significativamente più bassa nel gruppo PTA rispetto al gruppo MT (figura 5).

All'analisi di Cox i pazienti nel gruppo MT avevano un rischio aumentato di 2.68 volte (1.24 – 5.74 , IC 95% p=0.011) rispetto al gruppo PTA di sviluppare un evento CV durante il follow-up.

Da notare che questa associazione rimaneva statisticamente significativa anche dopo correzione per potenziali variabili confondenti (adjusted HR= 3.92, 95% CI 1.10-15.30, p = 0.049).

4. DISCUSSIONE

Lo studio condotto dimostra che una rivascolarizzazione efficace delle arterie degli arti inferiori nei pazienti diabetici affetti da claudicatio intermittens è associato ad una ridotta incidenza di eventi CV maggiori. Inoltre, quest'associazione rimane inalterata anche dopo la correzione per possibili fattori confondenti come pregresso IMA o stroke, massima distanza percorsa, conta leucocitaria ed ABI, che allo stato è il fattore prognostico più potente nell'AOAI (24,25).

Questi risultati hanno importanti implicazioni cliniche e potrebbero aprire un nuovo scenario per i pazienti diabetici affetti da CI in cui l'indicazione a praticare una rivascolarizzazione degli arti inferiori potrebbe essere estesa a migliorare la prognosi cardiovascolare globale del paziente.

Infatti, a questo proposito, è importante ricordare che ad oggi la PTA degli arti inferiori è una procedura sicura ed ampiamente efficace (26).

Sebbene i pazienti sottoposti a PTA erano caratterizzati da una peggiore capacità funzionale di base rispetto al gruppo MT (tabella 1), abbiamo osservato che i primi presentavano al follow-up una migliore prognosi cardiovascolare.

Differenti meccanismi possono essere proposti per spiegare gli effetti benefici della rivascolarizzazione di un arto ischemico. Primo, la PTA aumenta la capacità di cammino (20, 22) e questo miglioramento funzionale potrebbe

essere responsabile almeno in parte, della riduzione del rischio CV osservato nei nostri pazienti. Infatti, i pazienti affetti da CI possono essere severamente limitati nella loro attività fisica quotidiana (27,28) e sappiamo come una vita sedentaria sia un fattore di rischio per eventi CV futuri (29 – 31).

Un altro possibile meccanismo per gli effetti favorevoli osservati nel gruppo di pazienti sottoposti a PTA potrebbe essere legato all'aumento dell'ABI che è il più potente indicatore prognostico nei pazienti affetti da AOAI (24,25).

Inoltre, la PTA degli arti inferiori è anche associata ad un miglioramento della funzione endoteliale (32), che gioca un ruolo importante nella fisiopatologia e storia naturale della malattia aterosclerotica degli arti inferiori (33), e potrebbe ridurre il danno di ischemia–riperfusion che promuove la risposta infiammatoria sistemica (34).

Infatti, la disfunzione endoteliale è il risultato di uno squilibrio tra i fattori che regolano le funzioni dell'endotelio, che si viene a creare per riduzione di produzione o rilascio dei fattori protettivi (NO, PGI₂) o per aumento dei fattori che inducono vasocostrizione e/o coagulazione.

Il risultato è un'attivazione delle cellule endoteliali che determina lo sviluppo di uno stato infiammatorio locale che pone le basi per la formazione della placca aterosclerotica (32).

A questo proposito, è importante ricordare che un aumentato stato infiammatorio è associato allo sviluppo ed al peggioramento

dell'arteriosclerosi e che l'aumento in circolo dei markers infiammatori aumenta il rischio di eventi ischemici CV in pazienti con AOAI. (13)

5. CONCLUSIONI

In conclusione, il presente studio fornisce l'evidenza che una rivascularizzazione efficace degli arti inferiori con PTA o PTA + stent nei pazienti diabetici affetti da CI non solo migliora lo stato funzionale e allevia la sintomatologia locale, ma è anche associato ad un miglioramento del rischio cardiovascolare rispetto alla sola terapia medica.

Ulteriori studi sono comunque necessari per capire i meccanismi alla base di questi risultati.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, et al: **Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events.** *N Engl J Med* 2012, **366**:1404-1413.
2. Cassese S, Esposito G, Mauro C, Varbella F, Carraturo A, Montinaro A, Cirillo P, Galasso G, Rapacciuolo A, Piscione F: **MGUard versus bAre-metal stents plus manual thRombectomy in ST-elevation myocarDial infarction pAtieNts-(GUARDIAN) trial: study design and rationale.** *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2012, **79**:1118-1126.
3. Amato B, Iuliano GP, Markabauoi AK, Piscitelli V, Masone S, Compagna R, Esposito G, Piscione F: **Endovascular procedures in critical leg ischemia of elderly patients.** *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2005, **76 Suppl 1**:11-15.
4. Perrino C, Scudiero L, Petretta MP, Schiattarella GG, De Laurentis M, Ilardi F, Magliulo F, Carotenuto G, Esposito G: **Total occlusion of the abdominal aorta in a patient with renal failure and refractory hypertension: a case report.** *Monaldi archives for chest disease =Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and]Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universita di Napoli, Secondoateneo* 2011, **76**:43-46.
5. Esposito G, Cassese S, Gargiulo G, Sannino A, Schiattarella GG, Piscione F, Chiariello M: **Balancing hemorrhagic and thrombotic complications in a**

patient with a very late paclitaxel-eluting stent thrombosis: a clinical case report. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011, **12**:366-369.

6. Vamos EP, Harris M, Millett C, Pape UJ, Khunti K, Curcin V, Molokhia M, Majeed A: **Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study.** *BMJ* 2012, **345**:e5567.

7. Marciano C, Galderisi M, Gargiulo P, Acampa W, D'Amore C, Esposito R, Capasso E, Savarese G, Casaretti L, Lo Iudice F, et al: **Effects of type 2 diabetes mellitus on coronary microvascular function and myocardial perfusion in patients without obstructive coronary artery disease.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012, **39**:1199-1206.

8. Indolfi C, Torella D, Cavuto L, Davalli AM, Coppola C, Esposito G, Carriero MV, Rapacciuolo A, Di Lorenzo E, Stabile E, et al: **Effects of balloon injury on neointimal hyperplasia in streptozotocin-induced diabetes and in hyperinsulinemic nondiabetic pancreatic islet-transplanted rats.** *Circulation* 2001, **103**:2980-2986.

9. Giugliano G, Di Serafino L, Perrino C, Schiano V, Laurenzano E, Cassese S, De Laurentis M, Schiattarella GG, Brevetti L, Sannino A, et al: **Effects of successful percutaneous lower extremity revascularization on cardiovascular outcome in patients with peripheral arterial disease.** *International journal of cardiology* 2012.

10. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE, Jr., Taylor LM: **Diagnosis and treatment of chronic arterial**

insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996, **94**:3026-3049.

11. 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**:185-192.

12. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, et al: **Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care.** *JAMA* 2001, **286**:1317-1324.

13. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR: **Inflammation in peripheral artery disease.** *Circulation*, **122**:1862-1875.

14. Schiano V, Sirico G, Giugliano G, Laurenzano E, Brevetti L, Perrino C, Brevetti G, Esposito G: **Femoral plaque echogenicity and cardiovascular risk in claudicants.** *JACC Cardiovascular imaging* 2012, **5**:348-357.

15. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005;**28**(8):1981-1987.

16. ADA. **Peripheral arterial disease in people with diabetes.** *Diabetes Care* 2003;**26**(12):3333-3341.

17. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, et al: **ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document**

covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011, **32**:2851- 2906.

18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG: **Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).** *J Vasc Surg* 2007, **45 Suppl S**:S5-67.

19. 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**:381-386.

20. Rockson SG, Cooke JP: **Peripheral arterial insufficiency: mechanisms, natural history, and therapeutic options.** *Adv Intern Med* 1998, **43**:253-277.

21. Cook TA, O'Regan M, Galland RB: **Quality of life following percutaneous transluminal angioplasty for claudication.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, **11**:191-194.

22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, et al: **ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task**

Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006, **113:e463-654.**

23. Keeling AN, Naughton PA, O'Connell A, Lee MJ: **Does percutaneous transluminal angioplasty improve quality of life?** *J Vasc Interv Radiol* 2008, **19**:169-176.

24. 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.**

25. McKenna M, Wolfson S, Kuller L: **The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991, **87**:119-128.**

26. Allaqaband S, Kirvaitis R, Jan F, Bajwa T: **Endovascular treatment of peripheral vascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2009, **34**:359-476.**

27. 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.**

28. 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.
29. Leon AS, Connett J, Jacobs DR, Jr., Rauramaa R: **Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *JAMA* 1987, **258**:2388-2395.
30. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al.: **Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine.** *JAMA* 1995, **273**:402-407.
31. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB: **The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men.** *N Engl J Med* 1993, **328**:538-545.
32. Husmann M, Dorffler-Melly J, Kalka C, Diehm N, Baumgartner I, Silvestro A: **Successful lower extremity angioplasty improves brachial artery flow-mediated dilation in patients with peripheral arterial disease.** *J Vasc Surg* 2008, **48**:1211-1216.
33. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M: **Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease?** *Atherosclerosis* 2008, **197**:1-11.

34. Khaira HS, Nash GB, Bahra PS, Sanghera K, Gosling P, Crow AJ, Shearman CP:

Thromboxane and neutrophil changes following intermittent claudication suggest ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995, **10**:31-35.

7. FIGURE E TABELLE

Table 5 Clinical staging of LEAD

Fontaine classification			Rutherford classification		
Stage	Symptoms	↔	Grade	Category	Symptoms
I	Asymptomatic	↔	0	0	Asymptomatic
II	Intermittent claudication	↔	I	1	Mild claudication
			I	2	Moderate claudication
			I	3	Severe claudication
III	Ischaemic rest pain	↔	II	4	Ischaemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	↔	III	5	Minor tissue loss
			III	6	Major tissue loss

LEAD = lower extremity artery disease.

FIG 1 – Classificazione di Fontaine e Rutherford dell'Arteriopatia degli Arti Inferiori

[da Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) – 2011]

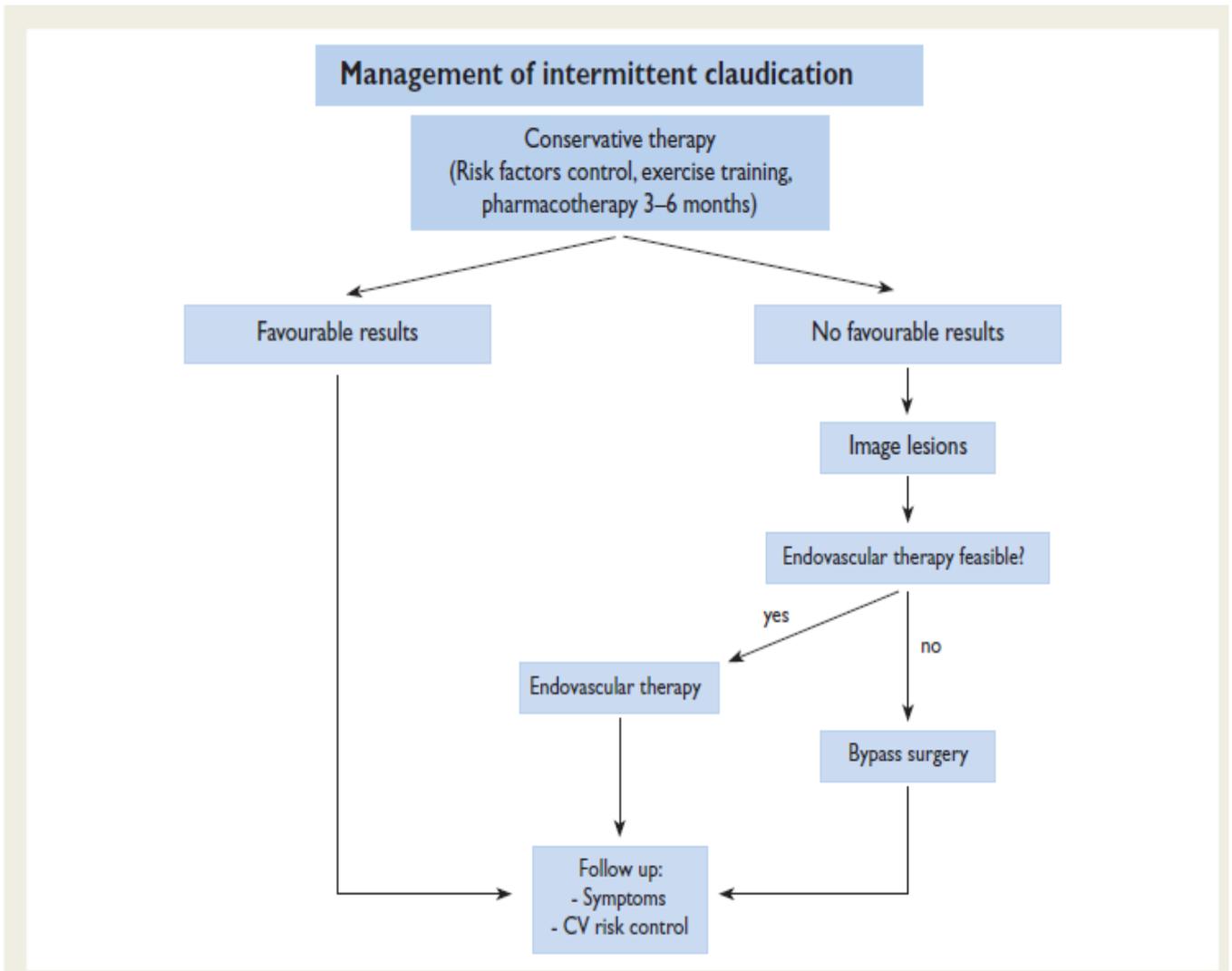


Fig. 2 – Management della Claudicatio Intermittens

[da Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) – 2011]

Recommendations for revascularization in patients with aortoiliac lesions

Recommendations	Class ^a	Level ^b
When revascularization is indicated, an endovascular-first strategy is recommended in all aortoiliac TASC A–C lesions.	I	C
A primary endovascular approach may be considered in aortoiliac TASC D lesions in patients with severe comorbidities, if done by an experienced team.	IIb	C
Primary stent implantation rather than provisional stenting may be considered for aortoiliac lesions.	IIb	C

Recommendations for revascularization in patients with infrapopliteal lesions

Recommendations	Class ^a	Level ^b
When revascularization in the infrapopliteal segment is indicated, the endovascular-first strategy should be considered.	IIa	C
For infrapopliteal lesions, angioplasty is the preferred technique, and stent implantation should be considered only in the case of insufficient PTA.	IIa	C

Recommendations for revascularization in patients with femoropopliteal lesions

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
When revascularization is indicated, an endovascular-first strategy is recommended in all femoropopliteal TASC A–C lesions.	I	C	-
Primary stent implantation should be considered in femoropopliteal TASC B lesions.	IIa	A	285, 286, 291
A primary endovascular approach may also be considered in TASC D lesions in patients with severe comorbidities and the availability of an experienced interventionist.	IIb	C	-

FIG 3 – Raccomandazioni sulle modalità di rivascolarizzazione in base al tipo ed alla localizzazione della/e lesione/i

[da Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) – 2011]

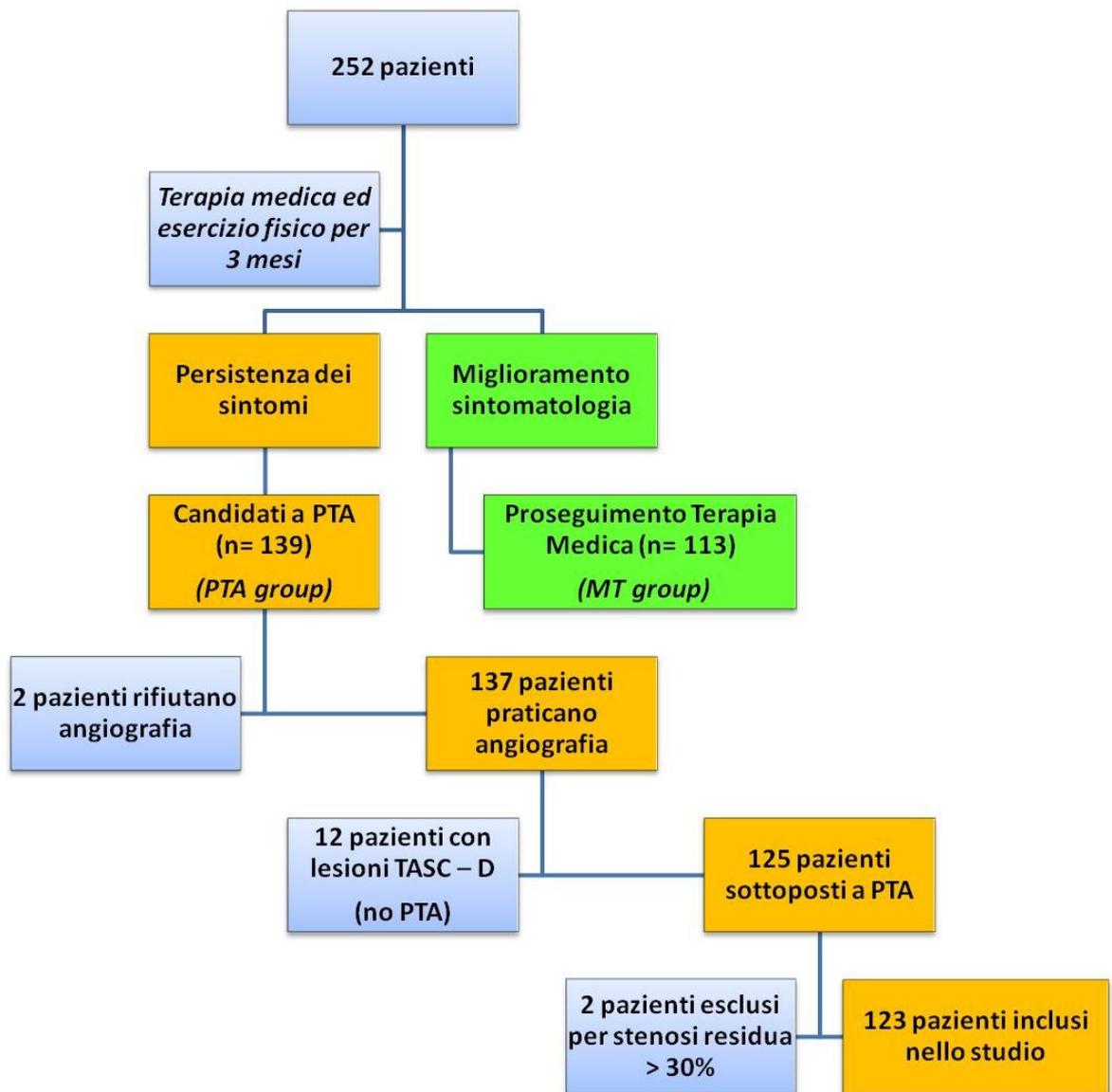


Fig. 4 – Diagramma dello studio

	PTA group (n= 123)	MT group (n= 113)	p
Età	64.7 ± 9.7	66.2 ± 8.9	0.323
Maschi	92 (74.8)	97 (85.8)	0.034
Fattori di rischio			
Ipercolesterolemia	98 (79.6)	79 (69.9)	0.152
Ipertensione	112 (91.0)	183 (92.0)	0.757
Fumo	107 (87.0)	91 (80.5)	0.239
BMI	27.6 ± 5.3	26.5 ± 5.2	0.831
Severità AOAI			
ABI	0.66 ± 0.18	0.62 ± 0.17	0.580
Massima distanza percorsa (mt)	108.7 ± 300.9	378.4 ± 552.3	0.001
Comorbidità			
Pregresso IM	32 (26.0)	33 (29.2)	0.584
Pregresso stroke	3 (2.4)	1 (0.9)	0.360
Stato infiammatorio			
Conta leucocitaria	7.9 [6.6 – 9.3]	7.4 [5.9 – 9.1]	0.150

Tab.1 – Caratteristiche di base della popolazione in studio

I valori sono indicati come n (%) or mean ± SD or median [interquartile range].

PTA = percutaneous transluminal angioplasty; MT = medical therapy; BMI = body mass index;

AOAI = arteriopatia obliterante arti inferiori; ABI = ankle/brachial index; IM = Infarto Miocardico

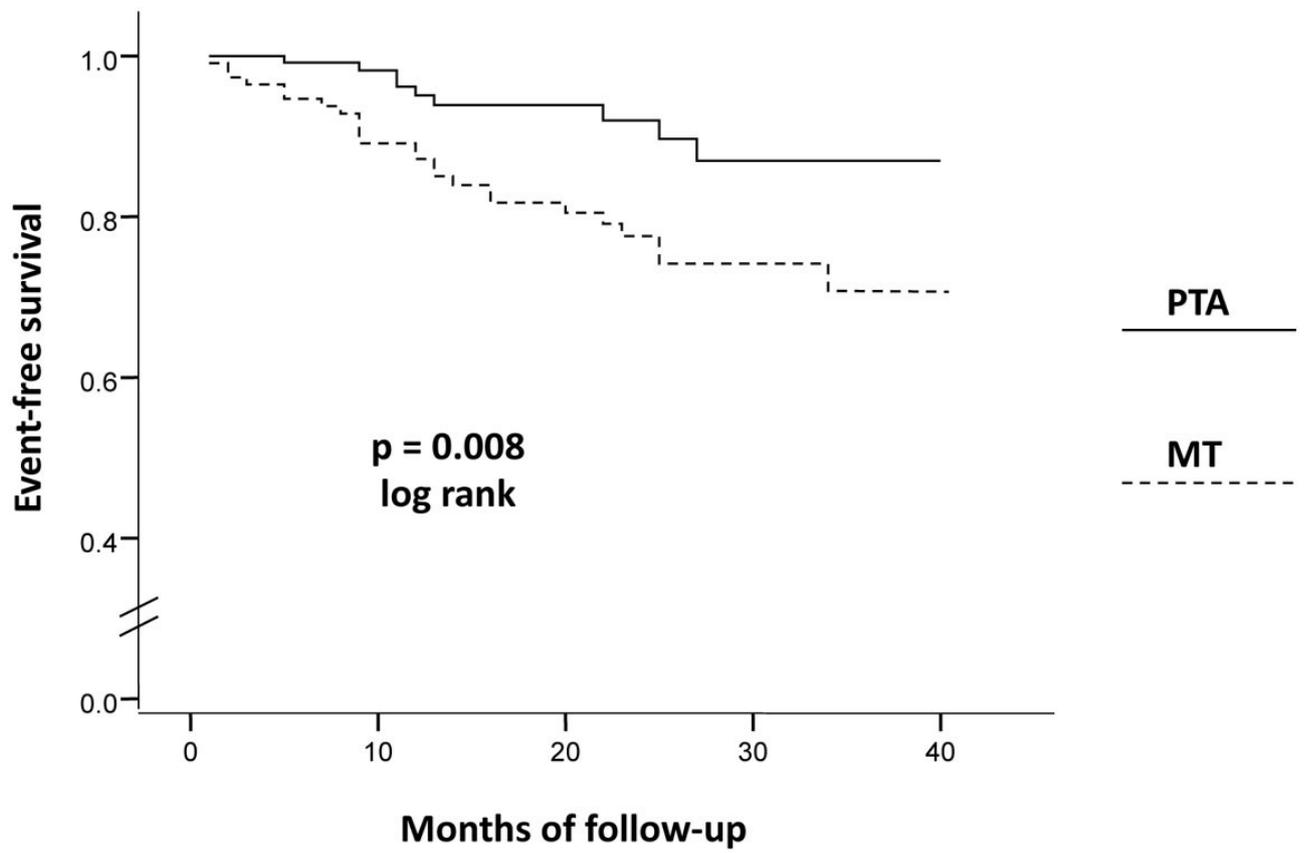


FIG 5 – Curve di sopravvivenza libera da eventi CV