

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
“FEDERICO II”**



**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA**

**CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE**

**XXVIII CICLO**

*Indirizzo Scienze Cardiovascolari*

**Coordinatore Prof. Gianni Marone**

**Tesi di Dottorato**

*Effetti della rivascolarizzazione percutanea degli  
arti inferiori sul profilo infiammatorio sistemico  
e sul rischio cardiovascolare dei pazienti  
affetti da claudicatio intermittens.*

*Uno studio prospettico*

**TUTORE**

Chiar.mo Prof.

Giovanni Esposito

**CANDIDATO**

Dott.

Giuseppe Giugliano

**ANNO ACCADEMICO 2014-2015**

## INDICE

|  |         |
|--|---------|
| 1. INTRODUZIONE.....   | pag. 4  |
| 1.1 Premessa.....  | pag. 6  |
| 2. OBIETTIVI.....  | pag. 9  |
| 3. PAZIENTI E METODI.....  | pag. 10 |
| 3.1 Popolazione dello studio.....  | pag. 10 |
| 3.2 Valutazione clinica.....   | pag. 13 |
| 3.3 Calcolo dell'indice pressorio caviglia/braccio e valutazione<br>della massima distanza di marcia ..... | pag. 14 |
| 3.4 Marcatori infiammatori .....   | pag. 15 |
| 3.5 Descrizione della procedura endovascolare .....  | pag. 16 |
| 3.6 Valutazione degli eventi cardiovascolari.....  | pag. 16 |
| 3.7 Analisi statistica.....  | pag. 17 |
| 4. RISULTATI.....  | pag. 20 |
| 4.1 Caratteristiche di base dei pazienti.....  | pag. 20 |
| 4.2 Trattamento endovascolare e rischio cardiovascolare.....   | pag. 20 |

|  |         |
|--|---------|
| 4.3 Rivascolarizzazione delle arterie gli arti inferiori e<br>infiammazione..... | pag. 23 |
| 5. DISCUSSIONE.....  | pag. 24 |
| 5.1 Limiti dello studio.....   | pag. 28 |
| 5.2 Conclusioni.....   | pag. 30 |
| 6. BIBLIOGRAFIA.....   | pag. 31 |
| 7. TABELLE.....  | pag. 42 |
| 7.1 Tabella 1.....   | pag. 42 |
| 7.2 Tabella 2.....   | pag. 44 |
| 7.3 Tabella 3.....   | pag. 45 |
| 8. FIGURE .....  | pag. 46 |
| 8.1 Figura 1.....  | pag. 46 |
| 8.2 Figura 2.....  | pag. 47 |
| 8.3 Figura 3.....  | pag. 48 |
| 8.4 Legenda alle figure.....   | pag. 49 |

## 1. INTRODUZIONE

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI), definita dalla presenza di un'ostruzione parziale o completa a livello del distretto arterioso iliaco-femoro-popliteo-tibiale, rappresenta una delle principali manifestazioni della malattia aterosclerotica. La sua prevalenza nella popolazione generale è di circa il 5%, ma aumenta notevolmente, fino al 20% e oltre, negli anziani di età superiore a 70 anni [1-5]. In base a questi dati è stato calcolato che il numero di soggetti affetti da questa patologia in Europa e nel Nord America sia di circa 27 milioni [6].

Classicamente suddivisa nei 4 stadi della classificazione di Fontaine, l'AOAI può essere asintomatica (I stadio), può manifestarsi come claudicatio intermittens (II stadio), o può essere severa al punto tale da indurre dolore a riposo (III stadio) e lesioni trofiche nell'arto affetto (IV stadio). Delle manifestazioni sintomatiche, la più comune è certamente la claudicatio intermittens. Equivalente all'angina da sforzo nei pazienti con malattia coronarica, la claudicatio intermittens non costringe in realtà il paziente a zoppicare, ma piuttosto ad interrompere il cammino a causa di un dolore insostenibile evocato

dall'esercizio dell'arto affetto. Si tratta quindi di una patologia di notevole rilevanza non solo in termini di prevalenza, ma anche perché risulta essere una importante causa di disabilità, riducendo considerevolmente la qualità di vita del paziente che ne è affetto [4, 5]. Ma la rilevanza socio-economica dell'AOAI risiede soprattutto nel fatto che si associa ad un'elevata incidenza di eventi cardiovascolari ischemici fatali e non [7-16]. Nei pazienti che ne sono affetti la mortalità annua è infatti di circa il 5% [8-11], il che implica che, dopo 10 anni, il 50% di essi andrà incontro a morte e, nella maggior parte dei casi, la causa sarà un infarto miocardico o un ictus cerebrale. L'aterosclerosi è infatti una malattia sistemica e quindi, molto spesso, lo stesso individuo può presentare contemporaneamente, anche se in maniera asintomatica, placche ateromasiche più o meno stenosanti e più o meno vulnerabili in diversi distretti arteriosi. È interessante notare che l'elevato rischio cardiovascolare cui sono esposti i pazienti affetti da AOAI appare essere indipendente dalla presenza e severità dei classici fattori di rischio e dalle comorbilità cardiovascolari (5,8,13,17). Quest'aspetto particolare suggerisce che altri fattori siano coinvolti nel condizionare la prognosi di questi pazienti, ed a tal proposito, negli ultimi anni, sono emerse sempre maggiori evidenze

sul ruolo centrale sia della disfunzione endoteliale sia dell'infiammazione nella patogenesi e nella storia naturale della malattia arteriosa periferica (18,19).

## **1.1 Premessa**

Per ridurre l'enorme impatto sociale di questa patologia sono state sviluppate molte strategie terapeutiche, sia farmacologiche che invasive (20). Per quanto riguarda la disabilità e la ridotta capacità di marcia che caratterizzano la patologia allo stadio II della classificazione di Fontaine (claudicatio intermittens), le procedure di rivascolarizzazione periferica degli arti inferiori rappresentano la strategia di scelta quando l'esercizio supervisionato e/o la terapia farmacologica hanno fallito nel produrre un miglioramento dei sintomi (4,5,8,20-22). Sia le tecniche di chirurgia tradizionale (bypass o endoarteriectomia) che l'angioplastica transluminale percutanea (*percutaneous transluminal angioplasty*, PTA) sono strategie di rivascolarizzazione efficaci e la scelta si basa generalmente su numero, lunghezza e localizzazione delle stenosi e/o occlusioni, ma

anche sul rischio chirurgico e sulle preferenze del paziente (5). I vantaggi della PTA sulle tecniche chirurgiche tradizionali sono rappresentati dalla minore invasività della procedura, dall'assenza di ricorso all'anestesia generale, dalla ridotta degenza ospedaliera e, in generale, dalla minore morbilità e mortalità. Quando è tecnicamente eseguibile, la PTA deve essere considerata quindi la strategia di rivascolarizzazione di prima linea perché presenta un basso rischio di complicanze e quasi mai preclude la possibilità di eseguire un successivo intervento di chirurgia vascolare (23,24).

Nonostante sia ormai ampiamente dimostrato che la PTA delle arterie degli arti inferiori sia una procedura efficace nel migliorare la capacità di camminare e la qualità di vita del paziente affetto da claudicatio intermittens (21,22), non vi sono al momento dati riguardanti il suo impatto sul rischio cardiovascolare globale di questi pazienti. A questo proposito è importante sottolineare che la PTA nei pazienti affetti da AOAI comporta un significativo miglioramento dell'indice pressorio caviglia/braccio (*ankle/brachial index*, ABI) (25), che risulta ad oggi essere l'indice prognostico più potente e validato nei pazienti affetti da questa patologia (26). Inoltre, la PTA nei pazienti affetti da AOAI migliora la disfunzione endoteliale (27),

che gioca un ruolo importante nella fisiopatologia e nella storia naturale della patologia arteriosa degli arti inferiori (18), e riduce il danno da ischemia-riperfusion e che promuove infiammazione sistemica (28), altro noto fattore prognostico negativo in questi pazienti (19,29-36).



## **2. OBIETTIVI**

Nel presente progetto di studio abbiamo quindi ipotizzato che un'efficace rivascolarizzazione delle arterie degli arti inferiori mediante PTA nei pazienti affetti da AOAI e claudicatio intermittens possa produrre, oltre ad un miglioramento della sintomatologia, altri effetti favorevoli capaci di influenzare positivamente l'elevato rischio ischemico di questi pazienti e condurre, in ultima analisi, ad una riduzione degli eventi cardiovascolari futuri rispetto alla sola terapia medica. Per testare questa ipotesi abbiamo condotto, in un gruppo omogeneo di pazienti affetti da AOAI allo stadio II della classificazione di Fontaine, uno studio prospettico teso a valutare se la correzione dell'ischemia agli arti inferiori mediante rivascolarizzazione endovascolare efficace possa produrre un miglioramento del profilo infiammatorio sistemico e possa essere associata con una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori durante il follow-up.

### **3. PAZIENTI E METODI**

#### **3.1 Popolazione dello studio**

Sono stati valutati per l'arruolamento nel presente progetto di ricerca tutti i pazienti che sono stati visitati consecutivamente presso il Laboratorio di Angiologia e Patologia Vascolare del Dipartimento di Cardiologia, Cardiochirurgia ed Emergenze Cardiovascolari per sospetta claudicatio intermittens da giugno 2007 a giugno 2009 (n = 678). I criteri per l'inclusione nello studio erano tutti i seguenti: 1) la diagnosi di AOAI allo stadio II della classificazione di Fontaine (claudicatio intermittens); 2) un  $ABI \leq 0,90$ ; 3) la presenza all'ecocolorDoppler di una o più stenosi  $>50\%$  in almeno una delle arterie degli arti inferiori.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a raccolta dell'anamnesi e valutazione clinica per documentare la presenza di cardiopatia ischemica e/o malattia cerebrovascolare. In particolare, al momento dell'arruolamento, nei pazienti senza storia di cardiopatia ischemica è stata valutata, in base alla sintomatologia, l'indicazione ad eseguire ulteriori test diagnostici non invasivi e/o invasivi. I criteri di

esclusione erano invece i seguenti: 1) la diagnosi di ischemia critica degli arti inferiori (stadio III e IV della classificazione di Fontaine); 2) una storia di precedente rivascolarizzazione degli arti inferiori, chirurgica o endovascolare; 3) una recente sindrome coronarica acuta o un recente evento cerebrovascolare (da meno di 6 mesi); 4) una recente procedura di rivascolarizzazione coronarica o carotidea, chirurgica o endovascolare (da meno di 6 mesi); 5) un test di ischemia miocardica inducibile positivo all'arruolamento; 6) la presenza di scompenso cardiaco congestizio; 7) la presenza di una neoplasia maligna o di una malattia renale, epatica o infiammatoria significative.

In accordo con i sopracitati criteri di inclusione ed esclusione sono stati selezionati 544 pazienti consecutivi affetti da claudicatio intermittens. Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia medica massimale ed incoraggiati ad iniziare un programma di regolare esercizio fisico per almeno 3 mesi. Dopo questo periodo di tempo, i pazienti che continuavano a lamentare una severa disabilità causata dalla claudicatio, non capaci di sostenere la normale attività lavorativa o con seria limitazione delle proprie attività quotidiane nonostante una terapia medica massimale e regolare training fisico (n = 329), sono stati selezionati per essere sottoposti ad angiografia ed eventualmente

a rivascolarizzazione, mentre i rimanenti 215 pazienti sono stati trattati solamente con terapia medica massimale (gruppo terapia medica, gruppo TM). Tra i pazienti inizialmente selezionati per essere sottoposti a rivascolarizzazione, 15 si sono rifiutati di sottoporsi ad angiografia e sono stati quindi esclusi dallo studio. Sulla base dell'angiografia, altri 34 pazienti che mostravano lesioni classificabili come TASC D sono stati esclusi dallo studio, mentre 280 sono stati sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare mediante PTA. Dopo la PTA, solo 264 pazienti mostravano un buon risultato angiografico finale (16 pazienti mostravano una stenosi residua >30%), e quindi sono stati inclusi nello studio (gruppo PTA).

Tutti i pazienti sono stati trattati secondo le più recenti linee guida internazionali (4,5), e la risposta alla terapia (inclusi gli effetti collaterali) è stata valutata ad intervalli regolari con visite cliniche durante il follow-up; quando necessario durante tali visite sono stati effettuati aggiustamenti terapeutici e/o posologici. Tutte le donne incluse nello studio erano in menopausa e nessuna assumeva terapia ormonale sostitutiva. Tutti i pazienti arruolati nello studio, che è stato approvato dal comitato etico dell'Università degli Studi di Napoli

“Federico II”, hanno dato il consenso alla partecipazione firmando l'apposito modulo di consenso informato.

### **3.2 Valutazione clinica**

Alla visita di arruolamento per ciascun paziente è stata accuratamente raccolta l'anamnesi ed è stata presa visione della precedente documentazione clinica e delle analisi ematochimiche al fine di accertare i fattori di rischio cardiovascolare e le comorbilità cardiovascolari. Sono stati considerati fumatori i soggetti con storia attuale o pregressa di tabagismo. L'ipertensione arteriosa è stata diagnosticata nei pazienti con valori di pressione sistolica superiore o uguale a 140 mmHg e/o di pressione diastolica superiore o uguale a 90 mmHg o in quelli che assumevano farmaci anti-ipertensivi. La presenza di diabete mellito è stata definita da valori di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o dall'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina. L'ipercolesterolemia è stata diagnosticata nei pazienti con concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale superiori o uguali a 200 mg/dl, o con valori di colesterolo LDL superiori o uguali a 130

mg/dl, o in quelli che assumevano farmaci ipolipemizzanti per storia clinica di ipercolesterolemia. La presenza all'anamnesi di un precedente evento cardiovascolare è stata confermata prendendo visione delle cartelle cliniche e dei certificati di dimissione di precedenti ricoveri ospedalieri.

### **3.3 Calcolo dell'indice pressorio caviglia/braccio e valutazione della distanza di marcia massima**

L'ABI è stato ottenuto utilizzando la metodica Doppler (sonda 8-MHz e sfigmomanometro). La pressione sistolica è stata misurata ad entrambe le arterie brachiali ed alle arterie tibiali anteriore e posteriore di entrambi gli arti a paziente supino da almeno 5 minuti. L'ABI di ogni gamba è stato quindi calcolato dividendo il più alto dei valori pressori ottenuti dall'arteria tibiale anteriore e dall'arteria tibiale posteriore di ciascun arto per il più alto valore rilevato tra le due arterie brachiali. Il valore di ABI più basso ottenuto tra le due gambe è stato quindi utilizzato per scopi diagnostici e come predittore di eventi cardiovascolari. La distanza di marcia massima (*maximum walking*

*distance*, MWD) è stata anch'essa valutata alla prima visita mediante test al tappeto rotante (con velocità 3 km/h e pendenza del 10%).

### **3.4 Marcatori infiammatori**

Alla prima visita in tutti i pazienti partecipanti allo studio è stato praticato un prelievo venoso per la valutazione della conta leucocitaria. Inoltre, in 30 pazienti del gruppo PTA ed in 30 pazienti del gruppo TM, sono stati dosati alla prima visita anche i valori sierici di proteina C-reattiva (PCR) e di mieloperossidasi (MPOx) e, solamente negli stessi 30 pazienti del gruppo PTA, i valori di PCR e MPOx sono stati dosati anche 3 mesi dopo l'esecuzione dell'angioplastica periferica. Per la PCR è stato usato un saggio ad alta sensibilità (Dade Behring Diagnostics) mentre per la MPOx un saggio ELISA (Calbiochem).

### **3.5 Descrizione della procedura endovascolare**

La PTA è stata eseguita in tutti i casi dopo l'angiografia diagnostica e dopo iniezione endovenosa di 70 U/kg di eparina non frazionata. L'impianto di stent in nitinolo autoespandibili è stato eseguito solo in caso di risultato angiografico subottimale dopo angioplastica con pallone (bailout stenting). La PTA è stata considerata efficace in caso di angiografia finale che mostrava una stenosi residua <30%. La terapia farmacologica è rimasta invariata durante il follow-up, quando possibile, ad eccezione dell'aggiunta del clopidogrel per almeno 1 mese in tutti i pazienti sottoposti ad impianto di stent.

### **3.6 Valutazione degli eventi cardiovascolari**

I pazienti inclusi nello studio sono stati seguiti presso l'ambulatorio di Angiologia e Patologia Vascolare con cadenza trimestrale valutando prospetticamente l'incidenza di morte per cause cardiovascolari, di infarto del miocardio, di ictus ischemico e di



rivascolarizzazione coronarica o carotidea. Le morti per causa cardiovascolare comprendevano l'infarto miocardico fatale, l'ictus fatale, la morte improvvisa e la morte secondaria ad eventi aritmici e scompenso cardiaco refrattario. Il minimo periodo di follow-up è stato di 6 mesi. Le cartelle cliniche, le lettere di dimissione ed i certificati di morte dei pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare al follow-up sono stati verificati da un unico cardiologo non a conoscenza della strategia di trattamento della claudicatio intermittens. Per i pazienti che hanno avuto più di un evento cardiovascolare al follow-up, solo il primo è stato considerato per le analisi.

### **3.7 Analisi statistica**

Le analisi statistiche sono state eseguite con il programma SPSS 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili sono state espresse come numeri assoluti e percentuali oppure come medie  $\pm$  deviazione standard (SD), ad eccezione della conta leucocitaria, della PCR e della MPOx, che sono state espresse come mediana e 25° e 75° percentile

poiché variabili non-normalmente distribuite. I confronti sono stati eseguiti utilizzando in maniera appropriata il test  $\chi^2$ , il test t di Student per campioni indipendenti o il test U di Mann-Whitney.

L'incidenza di eventi cardiovascolari nel gruppo PTA e nel gruppo TM è stata valutata con le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier confrontate mediante log-rank test.

La regressione di Cox è stata utilizzata per verificare se il trattamento endovascolare della claudicatio fosse associato ad una più bassa incidenza di eventi cardiovascolari futuri. Le seguenti variabili, che possono influenzare il rischio cardiovascolare, sono state aggiunte nel modello corretto: età, sesso, fumo, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, precedente infarto del miocardio o ictus cerebrale, ABI all'arruolamento, MWD all'arruolamento e conta leucocitaria. Per valutare se differenze nell'utilizzo di farmaci tra i due gruppi potessero influenzare il rischio cardiovascolare è stato inoltre creato un secondo modello corretto che includeva i farmaci cardiovascolari che è noto abbiano un effetto sugli eventi cardiovascolari nel paziente arteriopatico.

Inoltre, per correggere anche per possibili differenze sistematiche tra i gruppi trattati mediante PTA o TM, che avrebbero

potuto influenzare il confronto del rischio cardiovascolare, è stata eseguita una regressione logistica considerando il trattamento endovascolare come variabile dipendente (37). Questo modello “di propensione” (38) includeva tutte le caratteristiche demografiche e cliniche sopra riportate. Il modello “di propensione” è stato sviluppato usando l’intera popolazione, e forniva per ogni paziente la probabilità stimata di essere trattato con terapia endovascolare, espressa come una variabile continua tra 0 e 1. Questa probabilità (indice di propensione) è stata poi inclusa come un’ulteriore variabile indipendente nel modello di Cox corretto per consentire di correggere specificamente per il bias di selezione.

Tutti i test statistici erano a due code e per tutti i test è stato considerato come statisticamente significativo un valore di  $p < 0,05$ .

## **4. RISULTATI**

### **4.1 Caratteristiche di base dei pazienti**

La Tabella 1 riporta le caratteristiche di base dei pazienti del gruppo PTA e del gruppo TM. Ovviamente, i pazienti del gruppo TM mostravano una migliore capacità funzionale rispetto ai pazienti del gruppo PTA (MWD  $403,0 \pm 532,1$  metri contro  $123,6 \pm 306,5$  metri,  $p < 0,001$ ). Al contrario non vi era nessun'altra differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, le comorbilità cardiovascolari, l'ABI all'arruolamento, e l'utilizzo di farmaci cardiovascolari.

### **4.2 Trattamento endovascolare e rischio cardiovascolare**

Una rivascolarizzazione efficace mediante PTA è stata ottenuta in 264 pazienti. Nello specifico sono state trattate 139 arterie iliache (114 con impianto di stent), 134 arterie femorali (98 con impianto di

stent), e 41 arterie poplitee (25 con impianto di stent). In 47 pazienti sono stati trattati due o più segmenti vascolari.

La Tabella 2 riporta gli eventi cardiovascolari che si sono verificati nella popolazione dello studio durante il follow-up. Durante un follow-up mediano di 21,0 mesi (scarto interquartile 12,0 – 29,0 mesi), 52 dei 479 pazienti (10,9%) hanno avuto un evento cardiovascolare maggiore. In particolare, 35 eventi si sono verificati nel gruppo TM (16,3%), mentre solo 17 (6,4%) si sono verificati nel gruppo PTA ( $p = 0,001$ ). Sulla base di questa differenza di rischio cardiovascolare di 9,9 punti percentuali, il nostro campione ha una potenza statistica di almeno il 90% (con  $\alpha = 0,05$ , a due code).

È importante evidenziare inoltre che nel gruppo PTA si sono verificate meno morti cardiovascolari, soprattutto per una minore incidenza di infarto miocardico fatale (Tabella 2). Sebbene la morte per cause cardiovascolari nel nostro studio comprendesse l'infarto miocardico fatale, l'ictus cerebrale fatale, la morte improvvisa e la morte dovuta ad aritmia o scompenso cardiaco refrattario, durante il follow-up, in entrambi i gruppi, si sono verificati solamente infarti del miocardio fatali, ictus cerebrali fatali e morti improvvise (Tabella 2). Una rivascolarizzazione coronarica è stata eseguita in 10 pazienti su

15 con infarto miocardico fatale ed in 10 pazienti su 12 con infarto miocardico non fatale.

In Figura 1 sono riportate le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier che riportano l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori totali e delle morti per causa cardiovascolare. Come si può notare, la sopravvivenza libera da eventi è significativamente più alta nel gruppo PTA rispetto al gruppo TM (Figura 1).

All'analisi di Cox i pazienti del gruppo TM mostravano un rischio 2,3 volte più elevato (intervallo di confidenza [IC] al 95% 1,30-4,15,  $p = 0,004$ ) di sviluppare un evento cardiovascolare rispetto ai pazienti del gruppo PTA (Tabella 3). Inoltre è importante evidenziare che questa associazione rimaneva statisticamente significativa anche dopo correzione per i possibili fattori confondenti e l'indice di propensione (hazard ratio [HR] corretto = 4,10, IC al 95% 1,22-13,57,  $p = 0,023$ , Tabella 3, Modello 1). Risultati sovrapponibili si ottenevano quando il modello di Cox veniva corretto per l'utilizzo dei farmaci cardiovascolari che è noto influenzano il rischio cardiovascolare del paziente affetto da AOAI e l'indice di propensione (HR corretto = 3,71, IC al 95% CI 1,13-12,20,  $p = 0,031$ , Tabella 3, Modello 2).

### **4.3 Rivascolarizzazione delle arterie gli arti inferiori e infiammazione**

Al fine di valutare gli effetti della rivascolarizzazione degli arti inferiori sul profilo infiammatorio sistemico, abbiamo misurato i livelli sierici di PCR e MPOx in 30 pazienti del gruppo TM all'arruolamento ed in 30 pazienti del gruppo PTA all'arruolamento e 3 mesi dopo la rivascolarizzazione. Come mostrato nella Figura 2 e nella Figura 3, i livelli sierici di PCR e MPOx erano simili nei due gruppi all'arruolamento (per la PCR: 6,6 [2,9 - 9,6] mg/l nel gruppo TM contro 5,1 [3,8 - 9,5] mg/l nel gruppo PTA,  $p = 0,550$ ; per la MPOx: 93,1 [50,0 - 144,0] ng/ml nel gruppo TM contro 107,6 [69,9 - 155,8] ng/ml nel gruppo PTA,  $p = 0,615$ ), ma si riducevano in maniera statisticamente significativa nel gruppo PTA 3 mesi dopo la rivascolarizzazione (per la PCR: 2,2 [1,6 - 4,4] mg/l contro 5,1 [3,8 - 9,5] mg/l,  $p < 0,001$ ; per la MPOx: 28,7 [19,9 - 40,1] ng/ml contro 107,6 [69,9 - 155,8] ng/ml,  $p < 0,001$ ), suggerendo che la rivascolarizzazione efficace delle arterie degli arti inferiori riduceva questi importanti e ben noti marcatori di infiammazione sistemica.

## 5. DISCUSSIONE

Il presente studio prospettico mostra per la prima volta che una rivascolarizzazione efficace delle arterie degli arti inferiori nel paziente affetto da claudicatio intermittens non solo migliora lo stato funzionale e la qualità di vita (21,22), ma è anche associata ad una riduzione dell'incidenza di futuri eventi cardiovascolari maggiori. È importante sottolineare che questa associazione rimane significativa anche dopo correzione per possibili fattori confondenti come i fattori di rischio cardiovascolare classici, la presenza in anamnesi di precedenti eventi cardiovascolari quali infarto del miocardico e ictus cerebrale, la MWD, la conta leucocitaria, e l'ABI, ad oggi il più potente indicatore prognostico nei pazienti affetti da AOAI (26). Questi risultati potrebbero avere importanti implicazioni cliniche e potrebbero condurre ad un ampliamento delle indicazioni ad eseguire una rivascolarizzazione mediante PTA degli arti inferiori nei pazienti affetti da AOAI.

La PTA delle arterie degli arti inferiori è una strategia di rivascolarizzazione nel paziente affetto da AOAI molto efficace (39). Al fine di verificare se la riperfusione delle arterie degli arti inferiori



nel paziente affetto da claudicatio intermittens possa avere un impatto anche sul rischio cardiovascolare, abbiamo seguito in maniera prospettica due gruppi di pazienti che sono stati assegnati o a ricevere la sola terapia medica massimale o ad eseguire PTA degli arti inferiori. Nonostante il fatto che i pazienti sottoposti a PTA erano caratterizzati da un peggiore stato funzionale all'arruolamento rispetto ai pazienti del gruppo TM (Tabella 1), il loro rischio cardiovascolare è risultato essere significativamente migliorato dalla strategia di riperfusione (Tabella 2). Differenti meccanismi potrebbero essere chiamati in causa per spiegare questi effetti benefici "a distanza" prodotti dalla PTA periferica nel paziente affetto da claudicatio intermittens. Innanzitutto, la PTA degli arti inferiori migliora la capacità di camminare (4,20,21), ed il solo miglioramento della capacità funzionale di questi pazienti potrebbe di per sé essere responsabile, almeno in parte, della riduzione degli eventi cardiovascolari osservata nel presente studio. Sfortunatamente, non è stato effettuato un ulteriore test al tappeto rotante alla fine dello studio e, quindi, questa ipotesi non può essere provata o esclusa nella presente popolazione. Un altro possibile meccanismo per gli effetti favorevoli osservati nel gruppo PTA potrebbe risiedere nel

miglioramento dell'ABI. Infatti, è stato dimostrato che una rivascularizzazione efficace migliora l'ABI, che è un marcatore sensibile di severità della malattia arteriosa periferica ed è il più potente indicatore prognostico nei pazienti affetti da AOAI (26).

È inoltre dimostrato che la PTA delle arterie degli arti inferiori produce un miglioramento della disfunzione endoteliale (27), che gioca un ruolo fisiopatologico chiave nella storia naturale della patologia aterosclerotica (18), e riduce il danno da ischemia-riperfusion che promuove infiammazione sistemica (28). È ben noto che l'infiammazione partecipa in tutte le fasi del processo aterosclerotico, dall'inizio, alla progressione, fino allo sviluppo di complicanze trombotiche, e che una più elevata espressione di proteine circolanti della fase acuta prodotte dall'infiammazione vascolare indica un rischio aumentato di eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da AOAI (19). Quindi, l'estensione dell'aterosclerosi (ABI) e l'attività dell'aterosclerosi (infiammazione) possono essere considerati marcatori indipendenti del rischio cardiovascolare correlato a questa patologia. Questo probabilmente spiega il fatto che, generalmente, l'aggiunta dei marcatori infiammatori all'ABI migliora la stratificazione prognostica nei pazienti affetti da AOAI

(31,34,36,40). Una cosa molto interessante che si evince dal presente studio è che all'arruolamento non vi erano differenze significative nello stato infiammatorio tra i pazienti del gruppo PTA e del gruppo TM ma che si è verificata una riduzione significativa nei livelli di PCR e MPOx 3 mesi dopo la procedura nei pazienti affetti da claudicatio che sono stati sottoposti a PTA. A tale proposito è importante notare che il nostro gruppo ha precedentemente dimostrato che, in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica, la presenza di una concomitante AOAI non necessariamente comporta una più severa aterosclerosi coronarica (41), ma che solo i pazienti con uno stato infiammatorio attivo dell'arto inferiore affetto presentano una più severa malattia coronarica (41) o una maggiore disfunzione endoteliale coronarica (42). Questi risultati concordano con precedenti studi che mostrano come, nel paziente affetto da AOAI, l'esercizio ischemico promuove l'attivazione dei neutrofili ed è associato con un' aumentata permeabilità endoteliale anche in siti arteriosi distanti (43-47). Nell'insieme questi dati potrebbero suggerire che la presenza di malattia arteriosa degli arti inferiori può attivare segnali patologici sistemici, come uno stato infiammatorio patologico (19), che può essere responsabile di un aumentato rischio cardiovascolare, e che

questi segnali possano essere inibiti da una efficace rivascularizzazione percutanea delle arterie degli arti inferiori, conducendo quindi alla fine ad un miglioramento del rischio cardiovascolare di questi pazienti. Questi risultati del tutto nuovi potrebbero rappresentare le basi per un nuovo scenario per i pazienti affetti da claudicatio intermittens, per i quali le aspettative da una rivascularizzazione percutanea mediante PTA, per ora limitate al controllo della sintomatologia, possono essere estese ad un miglioramento del rischio cardiovascolare globale. Inoltre è importante enfatizzare che la PTA delle arterie degli arti inferiori è ormai una procedura sicura ed efficace nella stragrande maggioranza dei pazienti (5,39). Infatti, dei pazienti che sono stati sottoposti ad angiografia e PTA nel presente studio, più del 90% ha mostrato un buon risultato angiografico finale.

## **5.1 Limiti dello studio**

Ci sono alcune limitazioni da riconoscere per il presente studio. Innanzitutto, per ragioni etiche, l'assegnazione di un paziente ad uno

specifico gruppo di trattamento della claudicatio intermittens (gruppo PTA o gruppo TM) non è stato di tipo randomizzato. Infatti, a causa della variabilità dei sintomi ischemici alle gambe ed il variabile impatto che questi possono avere sulla qualità di vita e in accordo con le più recenti linee guida (4,5), i pazienti del presente studio sono stati selezionati per essere sottoposti a rivascolarizzazione sulla base della severità dei sintomi lamentati, il livello di disabilità (valutato dal paziente), la mancata/scarsa risposta alla terapia medica e tenendo anche conto del rapporto rischio/beneficio. Inoltre, è importante riconoscere che, per il disegno stesso dello studio che coinvolge una singola istituzione, la rappresentatività dei pazienti risulta limitata e così anche la generalizzazione dei risultati. Un'altra limitazione riguarda il fatto che, sebbene la quasi totalità dei pazienti inclusi nello studio erano in terapia antiaggregante (Tabella 1), quelli che sono stati sottoposti ad angioplastica hanno ricevuto una doppia terapia antiaggregante per almeno un mese dopo la procedura. Non possiamo escludere che questo trattamento aggiuntivo, sebbene effettuato per un breve periodo di tempo, possa aver avuto un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare a lungo termine.

## **5.2 Conclusioni**

In conclusione, il presente studio fornisce per la prima volta una dimostrazione che la rivascolarizzazione efficace degli arti inferiori mediante PTA nei pazienti affetti da claudicatio intermittens non solo migliora la capacità funzionale ed i sintomi ma è anche associata con un miglioramento significativo del rischio cardiovascolare globale di questi pazienti. Il presente studio fornisce quindi il razionale per futuri studi clinici randomizzati su larga scala tesi a verificare se le indicazioni per la PTA nel paziente affetto da AOAI e claudicatio intermittens debbano essere ampliate.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. 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; 20:384-392.
2. 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.
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; 143:961-965.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B.

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.

5. 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.
6. 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.

7. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg* 1991; 78:861-863.
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; 326:381-386.
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; 270:487-489.
10. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270:465-469.
11. 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.

12. 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.
13. Brevetti G, Martone VD, Perna S, Cacciatore F, Corrado S, Di Donato A, Di Iorio A. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. *Angiology* 1998; 49:843-848.
14. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297:1197-1206.
15. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, van Domburg RT, Bax JJ, van Sambeek MR, Poldermans D. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1588-1596.
16. Sabouret P, Cacoub P, Dallongeville J, Krempf M, Mas JL, Pinel JF, Priollet P, Steg G, Taminou D, Montalescot G. REACH: international prospective observational registry in

- patients at risk of atherothrombotic events. Results for the French arm at baseline and one year. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101:81-88.
17. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006; 114:688-699.
  18. 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.
  19. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation* 122:1862-1875.
  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. 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.

23. Becquemin JP, Cavillon A, Allaire E, Haiduc F, Desgranges P. Iliac and femoropopliteal lesions: evaluation of balloon angioplasty and classical surgery. *J Endovasc Surg* 1995; 2:42-50.
24. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, Harrington DP. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making* 1994; 14:71-81.
25. Balzer JO, Thalhammer A, Khan V, Zangos S, Vogl TJ, Lehnert T. Angioplasty of the pelvic and femoral arteries in PAOD: results and review of the literature. *Eur J Radiol* 2010; 75:48-56.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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; 105:800-803.
30. Vainas T, Stassen FR, de GR, Twiss EL, Hergreen SB, Welten RJ, van den Akker LH, van Diejen-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; 42:243-251.
31. Beckman JA, Preis O, Ridker PM, Gerhard-Herman M. Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, and death). *Am J Cardiol* 2005; 96:1374-1378.

32. Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Pearce WH, Greenland P, Green D, Tan J, Garside DB, Guralnik J, Ridker PM, Rifai N, McDermott MM. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2008; 148:85-93.
33. Høgh AL, Joensen J, Lindholt JS, Jacobsen MR, Ostergaard L. C-reactive protein predicts future arterial and cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg* 2008; 42:341-347.
34. Brevetti G, Schiano V, Laurenzano E, Giugliano G, Petretta M, Scopacasa F, Chiariello M. Myeloperoxidase, but not C-reactive protein, predicts cardiovascular risk in peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2008; 29:224-230.
35. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Miller JP, McCollum CN. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral artery disease and hypercholesterolaemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events. *Thromb Haemost* 1998; 79:1080-1085.

36. Giugliano G, Brevetti G, Lanero S, Schiano V, Laurenzano E, Chiariello M. Leukocyte count in peripheral arterial disease: a simple, reliable, inexpensive approach to cardiovascular risk prediction. *Atherosclerosis* 2010; 210:288-293.
37. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70:41-55.
38. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984; 79:516-554.
39. Allaqaband S, Kirvaitis R, Jan F, Bajwa T. Endovascular treatment of peripheral vascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2009; 34:359-476.
40. Silvestro A, Brevetti G, Schiano V, Scopacasa F, Chiariello M. Adhesion molecules and cardiovascular risk in peripheral arterial disease: soluble vascular cell adhesion molecule-1 improves risk stratification. *Thromb Haemost* 2005; 93:559-563.
41. Brevetti G, Piscione F, Schiano V, Galasso G, Scopacasa F, Chiariello M. Concomitant coronary and peripheral arterial

disease: relationship between the inflammatory status of the affected limb and the severity of coronary artery disease. *J Vasc Surg* 2009; 49:1465-1471.

42. Brevetti G, Piscione F, Cirillo P, Galasso G, Schiano V, Barbato E, Scopacasa F, Chiariello M. In concomitant coronary and peripheral arterial disease, inflammation of the affected limbs predicts coronary artery endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 2008; 201:440-446.
43. Edwards AT, Blann AD, Suarez-Mendez VJ, Lardi AM, McCollum CN. Systemic responses in patients with intermittent claudication after treadmill exercise. *Br J Surg* 1994; 81:1738-1741.
44. Belch JJ, McLaren M, Khan F, Hickman P, Muir AH, Stonebridge PA. The inflammatory process in intermittent claudication. *Eur Heart J* 2002; 4:B31-B34.
45. Silvestro A, Scopacasa F, Oliva G, De Cristofaro T, Iuliano L, Brevetti G. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2002; 165:277-283.



46. 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; 18:434-438.
47. Brevetti G, Corrado S, Martone VD, Di Donato A, Silvestro A, Vanni L. Microcirculation and tissue metabolism in peripheral arterial disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21:245-254.

## 7. TABELLE

### 7.1 Tabella 1

Caratteristiche di base della popolazione dello studio (n = 479).

|                           | Gruppo PTA<br>(n = 264) | Gruppo TM<br>(n = 215) | p     |
|---------------------------|-------------------------|------------------------|-------|
| Età (anni)                | 64,3 ± 10,0             | 65,8 ± 10,0            | 0,087 |
| Maschi                    | 207 (78,4)              | 183 (85,1)             | 0,060 |
| Altezza (cm)              | 167,1 ± 7,7             | 166,8 ± 8,0            | 0,607 |
| Peso (Kg)                 | 74,3 ± 13,2             | 74,5 ± 12,4            | 0,807 |
| <i>Fattori di rischio</i> |                         |                        |       |
| Ipercolesterolemia        | 192 (72,7)              | 150 (69,8)             | 0,494 |
| Diabete mellito           | 111 (42,0)              | 102 (47,4)             | 0,255 |
| Ipertensione arteriosa    | 227 (86,0)              | 183 (85,1)             | 0,899 |
| Fumo                      | 237 (89,8)              | 182 (84,7)             | 0,077 |
| BMI                       | 26,5 ± 4,2              | 26,9 ± 4,9             | 0,347 |
| <i>Severità dell'AOAI</i> |                         |                        |       |
| AOAI bilaterale           | 138 (52,3)              | 125 (58,1)             | 0,404 |
| ABI                       | 0,68 ± 0,19             | 0,66 ± 0,17            | 0,486 |
| ABI <0,75                 | 189 (71,6)              | 148 (68,8)             | 0,512 |
| ABI <0,50                 | 39 (14,8)               | 24 (11,2)              | 0,245 |
| MWD (metri)               | 123,6 ± 305,5           | 403,0 ± 532,1          | 0,001 |
| Fontaine IIA              | 20 (7,6)                | 92 (42,8)              | 0,001 |
| Fontaine IIB              | 244 (92,4)              | 123 (57,2)             | 0,001 |
| Rutherford 1              | 20 (7,6)                | 92 (42,8)              | 0,001 |
| Rutherford 2              | 20 (7,6)                | 43 (20,0)              | 0,001 |
| Rutherford 3              | 224 (84,8)              | 80 (37,2)              | 0,001 |

***Comorbilità cardiovascolare***

|                           |           |           |       |
|---------------------------|-----------|-----------|-------|
| Pregresso IMA             | 56 (21,2) | 56 (26,0) | 0,214 |
| Pregresso ictus cerebrale | 4 (1,5)   | 1 (0,5)   | 0,263 |

***Farmaci cardiovascolari***

|                        |            |            |       |
|------------------------|------------|------------|-------|
| Antiaggreganti         | 260 (98,5) | 212 (98,6) | 0,913 |
| Acido acetilsalicilico | 241 (91,3) | 204 (94,9) | 0,127 |
| Clopidogrel            | 85 (32,2)  | 65 (30,2)  | 0,645 |
| ACE-inibitori          | 157 (59,5) | 131 (60,9) | 0,745 |
| Statine                | 201 (76,1) | 161 (74,9) | 0,751 |
| β-bloccanti            | 84 (31,8)  | 74 (34,4)  | 0,547 |

***Stato infiammatorio***

|  |                 |                 |       |
|--|-----------------|-----------------|-------|
| Conta leucocitaria (x 10 <sup>3</sup> /μl) | 7,7 [6,4 – 9,1] | 7,4 [6,1 – 9,1] | 0,373 |
|--|-----------------|-----------------|-------|

---

I valori sono espressi come numero assoluto (%) o media ± SD o mediana [25° - 75° percentile].

PTA = *percutaneous transluminal angioplasty*, angioplastica transluminale percutanea; TM = terapia medica; AOAI = arteriopatia obliterante degli arti inferiori; ABI = *ankle/brachial index*, indice pressorio caviglia/braccio; MWD = *maximum walking distance*, distanza massima di marcia; IMA = infarto miocardico acuto; ACE = *angiotensin converting enzyme*, enzima di conversione dell'angiotensina.

## 7.2 Tabella 2

**Eventi cardiovascolari durante il follow-up nei pazienti del gruppo PTA e nei pazienti del gruppo TM.**

|  | <b>Gruppo PTA<br/>(n = 264)</b> | <b>Gruppo TM<br/>(n = 215)</b> | <b>p</b> |
|--|---------------------------------|--------------------------------|----------|
| <b>Eventi totali</b>                       | 17 (6,4)                        | 35 (16,3)                      | 0,001    |
| <b>Morti per cause<br/>cardiovascolari</b> | 6 (2,3)                         | 14 (6,5)                       | 0,021    |
| Morte improvvisa                           | 1 (0,4)                         | 1 (0,5)                        | 0,884    |
| IMA  | 8 (3,0)                         | 19 (8,8)                       | 0,006    |
| Fatale                                     | 3 (1,1)                         | 12 (5,6)                       | 0,005    |
| Non fatale                                 | 5 (1,9)                         | 7 (3,3)                        | 0,343    |
| Ictus cerebrale                            | 3 (1,1)                         | 3 (1,4)                        | 0,800    |
| Fatale                                     | 2 (0,8)                         | 1 (0,5)                        | 0,687    |
| Non fatale                                 | 1 (0,4)                         | 2 (0,9)                        | 0,447    |
| PTCA                                       | 2 (0,8)                         | 5 (2,3)                        | 0,155    |
| CABG                                       | 3 (1,1)                         | 5 (2,3)                        | 0,312    |
| PTA carotidea                              | 0                               | 2 (0,9)                        | 0,116    |

I valori sono espressi come numero assoluto (%).

PTA = *percutaneous transluminal angioplasty*, angioplastica transluminale

percutanea; TM = terapia medica; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA =

*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, angioplastica coronarica

transluminale percutanea; CABG = *coronary artery bypass graft*, by-pass aorto-coronarico.

### 7.3 Tabella 3

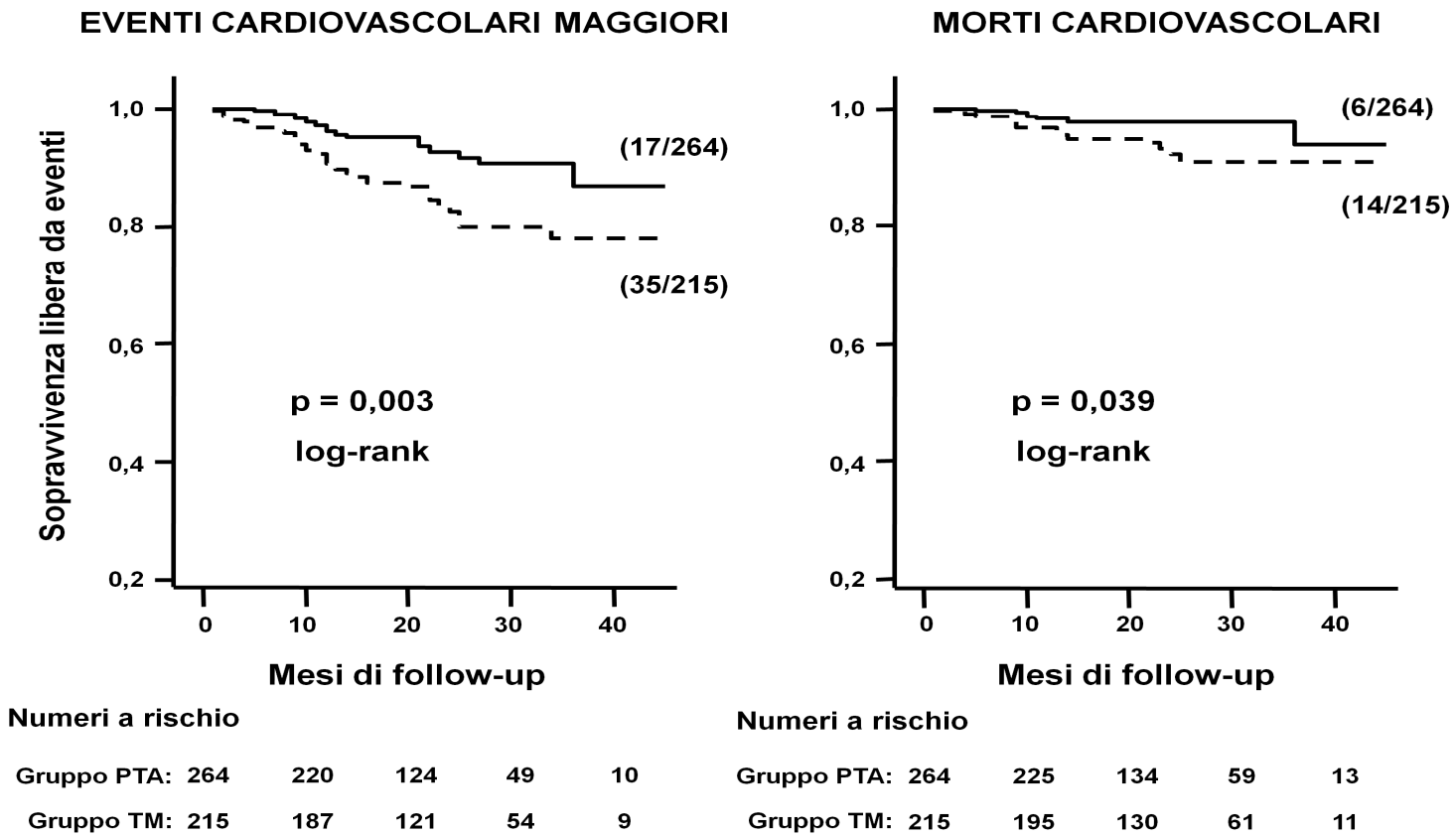
**Predittori di eventi cardiovascolari alla regressione di Cox univariata e multivariata.**

|                        |      |           |       | Modello 1 |            |       | Modello 2 |            |       |
|------------------------|------|-----------|-------|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|
|                        | HR   | IC al 95% | p     | HR        | IC al 95%  | p     | HR        | IC al 95%  | p     |
| TM                     | 2,32 | 1,30-4,15 | 0,004 | 4,10      | 1,22-13,57 | 0,023 | 3,71      | 1,13-12,20 | 0,031 |
| Età                    |      |           |       | 1,02      | 0,96-1,08  | 0,588 |           |            |       |
| Sesso maschile         |      |           |       | 1,19      | 0,27 -5,26 | 0,821 |           |            |       |
| Ipercolesterolemia     |      |           |       | 0,94      | 0,31-2,85  | 0,910 |           |            |       |
| Diabete mellito        |      |           |       | 1,16      | 0,37-3,67  | 0,799 |           |            |       |
| Ipertensione           |      |           |       | 1,43      | 0,06-32,76 | 0,823 |           |            |       |
| Fumo                   |      |           |       | 1,60      | 0,04-70,84 | 0,809 |           |            |       |
| ABI                    |      |           |       | 0,82      | 0,01-53,21 | 0,927 |           |            |       |
| MWD                    |      |           |       | 1,00      | 0,99-1,01  | 0,832 |           |            |       |
| Precedente IMA o ictus |      |           |       | 2,75      | 0,25-30,50 | 0,410 |           |            |       |
| Conta leucocitaria     |      |           |       | 1,00      | 1,00-1,00  | 0,941 |           |            |       |
| Antiaggreganti         |      |           |       |           |            |       | 0,92      | 0,25-3,42  | 0,903 |
| ACE-inibitori          |      |           |       |           |            |       | 0,65      | 0,18-2,31  | 0,507 |
| Statine                |      |           |       |           |            |       | 0,98      | 0,30-3,23  | 0,973 |
| β-bloccanti            |      |           |       |           |            |       | 2,93      | 0,90-9,53  | 0,074 |

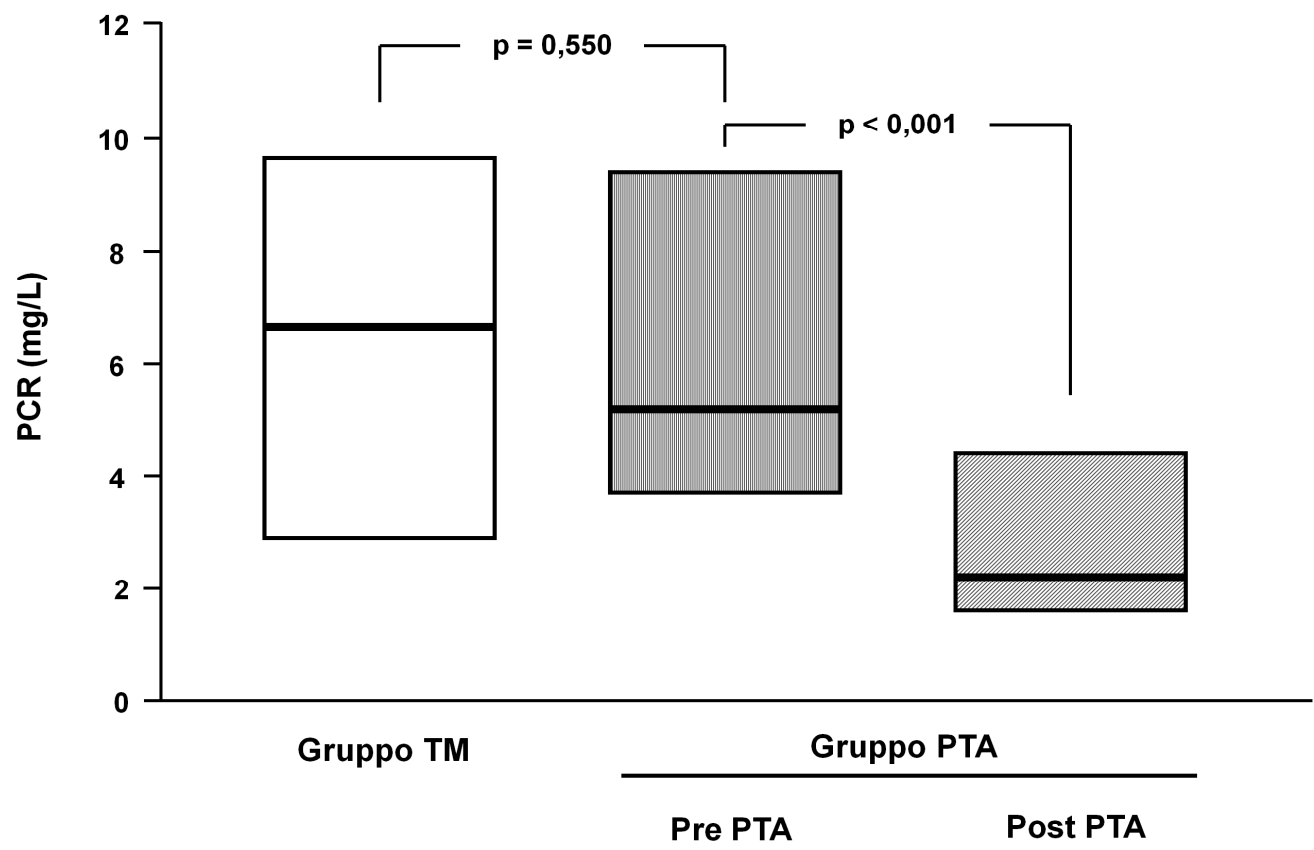
HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; TM = terapia medica; ABI = *ankle/brachial index*, indice pressorio caviglia/braccio; MWD = *maximum walking distance*, distanza massima di marcia; IMA = infarto miocardico acuto; ACE = *angiotensin converting enzyme*, enzima di conversione dell'angiotensina.

## 8. FIGURE

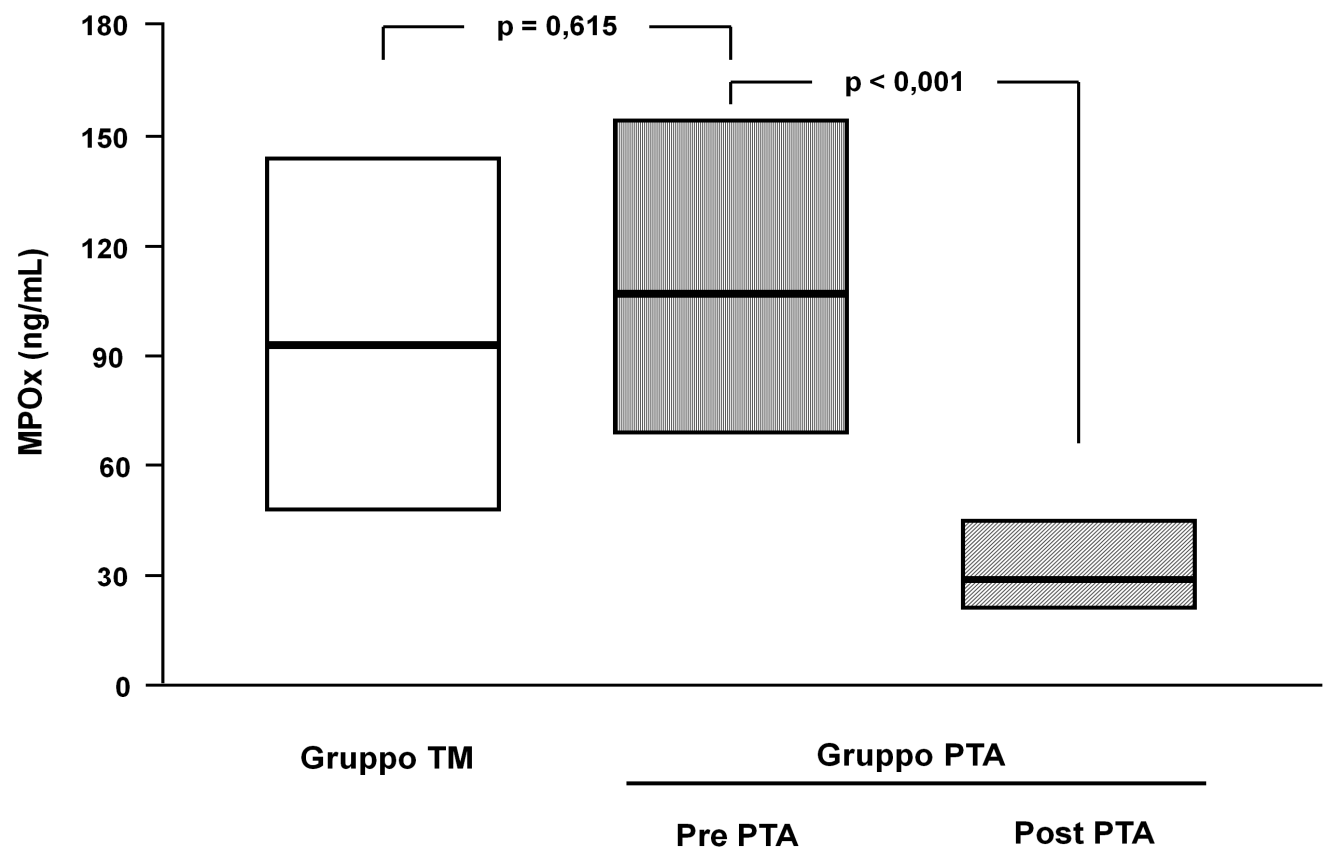
### 8.1 Figura 1



8.2 Figura 2



8.3 Figura 3





## 8.4 Legenda alle figure

### **Figura 1: Prognosi dei pazienti secondo la strategia di trattamento.**

In figura sono riportate le curve di Kaplan-Meier che mostrano la sopravvivenza libera da eventi nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione degli arti inferiori (gruppo PTA, linea continua) e nei pazienti trattati con sola terapia medica (gruppo TM, linea tratteggiata).

Riquadro a sinistra: analisi considerando gli eventi cardiovascolari totali.

Riquadro a destra: analisi considerando solamente le morti per causa cardiovascolare.

In parentesi è riportato il numero di eventi / numero di pazienti in ogni sottogruppo.

Il numero dei soggetti a rischio è riportato sotto le curve di sopravvivenza.

**Figura 2: Livelli sierici di proteina C-reattiva nel gruppo sottoposto a terapia medica e nel gruppo sottoposto ad angioplastica periferica.**

Nella figura sono riportati i livelli sierici di proteina C-reattiva (PCR) di 30 pazienti del gruppo sottoposto a sola terapia medica (gruppo TM) e di 30 pazienti del gruppo sottoposto ad angioplastica periferica (gruppo PTA) all'arruolamento e 3 mesi dopo la procedura.

**Figura 3: Livelli sierici di mieloperossidasi nel gruppo sottoposto a terapia medica e nel gruppo sottoposto ad angioplastica periferica.**

Nella figura sono riportati i livelli sierici di mieloperossidasi (MPOx) di 30 pazienti del gruppo sottoposto a sola terapia medica (gruppo TM) e di 30 pazienti del gruppo sottoposto ad angioplastica periferica (gruppo PTA) all'arruolamento e 3 mesi dopo la procedura.