- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

Studio osservazionale

La claudicatio intermittens in Italia. Lo studio *Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events* (PACE)

Gregorio Brevetti, Gabriella Oliva, Giusy Sirico, Giuseppe Giugliano, Massimo Chiariello

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:
Epidemiology; General practice; Intermittent claudication; Mortality; Peripheral arterial disease; Prevalence.

Background. **The epidemiology of intermittent claudication in the primary care settings has been studied almost exclusively in northern European and northern American populations. This article compares the results of the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) study, the first survey in Italy to assess the prevalence, comorbidity and natural history of intermittent claudication, with those observed in other western countries.**

Methods. **From the lists of seven general practioners, all patients aged 40-80 years (n = 4352) received a Rose questionnaire. In those reporting leg pain while leg pain while walking (n = 760), Doppler examination was performed. Internittent claudication was defined as an ankle/branchial index of <0.90, or reduced flow velocity. For each claudicant, three age- and sex-matched controls were randomly selected from patients negative to the questionnaire.**

Results. **The prevalence of both intermittent claudication (1.6%) and associated cardiovascular disease (34%) tended to be lower in Italy than in the United Kingdom, Netherlands, and North America. Conversely, no between country difference was observed with respect to mortality, which was very high (relative risk 4.08; 95% confidence interval 1.50-10.84, p = 0.006) in the PACE claudicants.**

Conclusions. **In this regard it is noteworthy that these patients, who were managed almost exclusively by their general practitioner were undertreated with respect to the use of antiplatelet therapy and correction of risk factors. There is need to alert them to this topic.**

(G Ital Cardiol 2007; 8 (1): 34-42)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 17 ottobre 2006; accettato il 19 gennaio 2007.

Per la corrispondenza:
Prof. Gregorio Brevetti
Via G. Iannelli, 45/A
80131 Napoli
E-mail: brevetti@unina.it

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% e aumenta fino al 20% nei soggetti di età >70 anni[1-3]. In base a questi dati si ritiene che in Europa e 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 cardiovascolari[6,7]. 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, che variano da popolazione a popolazione. È pertanto verosimile che, nei paesi del sud Europa, la prevalenza dell'AOAI e il rischio cardiovascolare associato siano differenti da quelli osservati nei paesi del nord Europa e in Nord America. Queste differenze possono avere una grande rilevanza per quanto riguarda le strategie da adottare da parte degli organi sanitari dei diversi paesi. Lo studio *Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events* (PACE)[8,9] ha fornito per la prima volta in Italia dati sull'epidemiologia dell'AOAI sintomatica. Lo scopo di questo articolo è quello di riportare i risultati relativi alla prevalenza della malattia, ai fattori di rischio, alla comorbilità e al rischio cardiovascolare ad essa associati, confrontandoli con quelli osservati in altri paesi occidentali.

Materiali e metodi

Lo studio Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events

Lo studio PACE, patrocinato dalla Società Italiana di Cardiologia e dalla Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

stato condotto in Irpinia, un'area ben definita della regione Campania. Sette medici di medicina generale su 21 furono selezionati in maniera casuale e accettarono di partecipare allo studio. Il questionario di Rose (QR)[10], utilizzato per la caratterizzazione dei sintomi agli arti inferiori che si manifestano durante il cammino, fu inviato tramite posta a tutti i soggetti di età compresa tra i 40 e gli 80 anni inseriti negli elenchi anagrafici forniti dalle Aziende Sanitarie Locali. A distanza di 1 mese, coloro che non risposero al questionario furono 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 ± 11 anni), 487 furono esclusi o rifiutarono di collaborare e 3865 (1773 maschi e 2092 femmine, età media 57.8 ± 11 anni) risposero al questionario (Figura 1). Allo scopo di non sottovalutare la reale prevalenza della claudicatio furono utilizzati criteri allargati rispetto a quelli originali di Rose. Pertanto, furono 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 furono considerati Rose positivi 760 soggetti (329 maschi e 431 femmine, età media 62.8 ± 10 anni) che furono invitati a sottoporsi a visita angiologica per confermare o meno la diagnosi di arteriopatia periferica. La visita, effettuata da tre medici specialisti e 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; 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, salire le scale e camminare ad una determinata velocità[11]. Cinquecentonovantaquattro soggetti furono sottoposti alla visita angiologica e 166, che non differivano da questi ultimi per età, sesso, fattori di rischio e prevalenza di concomitanti malattie cardiovascolari, furono esclusi per le ragioni esposte in Figura 1. La diagnosi di AOAI sintomatica fu confermata in presenza di ABI <0.90 o riduzione delle velocità di flusso ≤20 cm/s sulla femorale comune, o ≤10 cm/s sulla tibiale posteriore, in almeno un arto[12]. Per ogni paziente affetto da AOAI sintomatica, 3 soggetti di controllo, omogenei per sesso ed età, furono selezionati in maniera casuale tra i 3105 risultati negativi al QR. Quattro di essi furono esclusi in quanto l'ABI risultò <0.90. I rimanenti 176 furono sottoposti alle stesse indagini dei pazienti affetti da AOAI.

Raccolta dati

I dati relativi alle caratteristiche di base dei pazienti furono ottenuti mediante l'utilizzo delle cartelle cliniche elettroniche (in dotazione a circa 8000 medici di base italiani), che codificano tutte le patologie in accordo alla IX edizione dell'International Classification of Disease (ICD-9) e tutte le prescrizioni farmacologiche in accordo all'Anatomical Therapeutical Chemical Classification.

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari, l'ipertensione fu diagnosticata in presenza di livelli di

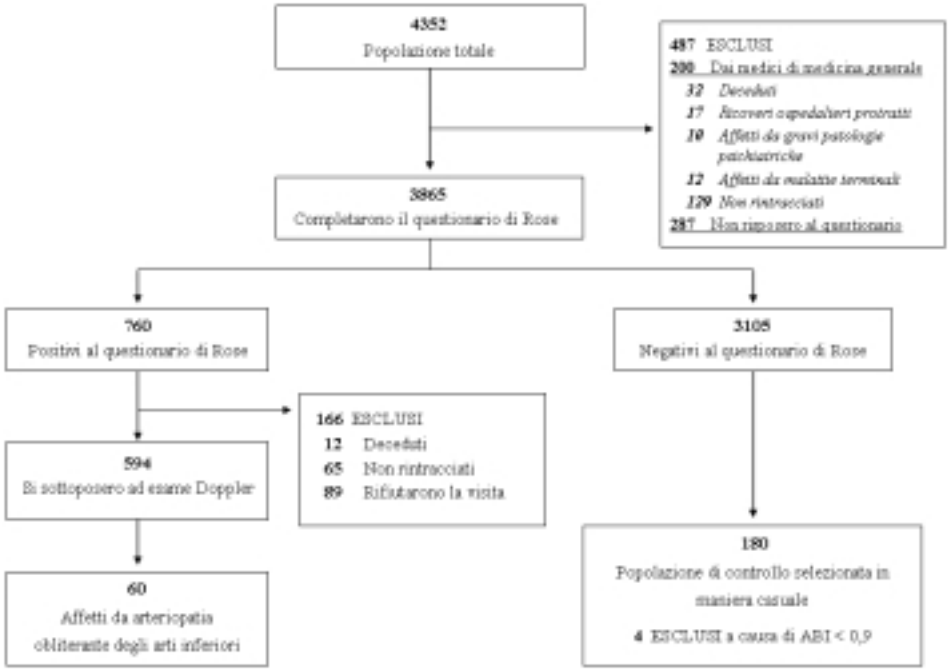

Figura 1. *Diagramma di flusso dello studio Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events. ABI = indice pressorio caviglia/braccio.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

pressione arteriosa sistolica >140 mmHg o pressione arteriosa diastolica >90 mmHg, o assunzione di farmaci antipertensivi; la dislipidemia in presenza di valori di colesterolo totale plasmatico >200 mg/dl, o di colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità <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 furono considerati sia i fumatori correnti sia gli ex fumatori. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche di proteina C reattiva (PCR) e fibrinogeno furono misurate nel prelievo ottenuto nel corso della visita angiologica.

Follow-up

Il follow-up fu effettuato ad intervalli di 6 mesi. Gli eventi registrati furono morte per tutte le cause, morte cardiovascolare, eventi cardiovascolari non fatali: cardiaci (infarto del miocardio, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica), cerebrali (ictus, attacco ischemico transitorio, procedure di rivascolarizzazione carotidea), periferici (ischemia critica e rivascolarizzazione periferica). Le informazioni relative a questi eventi furono ottenute dalle cartelle cliniche dei ricoveri ospedalieri e dai certificati di morte, che venivano registrati dai medici di base nelle cartelle mediche elettroniche. I dati di follow-up furono ottenuti per tutti i pazienti affetti da AOAI, contrariamente ai controlli di cui 9 uscirono dallo studio, poiché non rintracciati a causa del cambio di residenza. Pazienti arteriopatici e controlli furono seguiti per un periodo medio di 22.1 ± 8 mesi (mediana 24 mesi).

Risultati

Prevalenza

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 con il crescere dell'età[8] (Figura 2). Gli studi condotti in popolazioni del nord Europa e in Nord America riportano prevalenze maggiori di quella da noi osservata (Tabella 1). In Finlandia la prevalenza dell'AOAI è del 7.7% negli uomini di età compresa tra i 55 e i 74 anni[13]. 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[14]. L'Edinburgh Study, riporta una prevalenza del 4.5%[2]. Sempre nel Regno Unito, Hughson et al.[15] hanno rilevato una prevalenza del 2.2%, ma in una popolazione più giovane (45-69 anni). In Olanda, il Limburg Study[16], utilizzando per valutare la presenza di CI criteri simili a quelli dello studio PACE, ha registrato, in una popolazione di età compresa tra i 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 ≥55 anni, 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[15,16,17]. Nello studio PACE, utilizzando gli stessi criteri del Rotterdam Study, la prevalenza dell'AOAI sintomatica risulta dimezzata, essendo pari allo 0.8%[8]. Sulla base di tutti questi risultati possiamo concludere che in Italia la pre-

Tabella 1. Prevalenza dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori in diverse popolazioni occidentali.

Studio	Paese	Età (anni)	Prevalenza (%)
PACE[8]	Italia	40-80	1.6
Heliovaara et al.[13]	Finlandia	55-74	7.7
Pasternak et al.[14]	Stati Uniti	40-80	2.7
Edinburgh Study[2]	Regno Unito	55-74	4.5
Hughson et al.[15]	Regno Unito	45-69	2.2
Limburg Study[16]	Olanda	40-78	3.8
Rotterdam Study[1]	Olanda	≥55	1.6

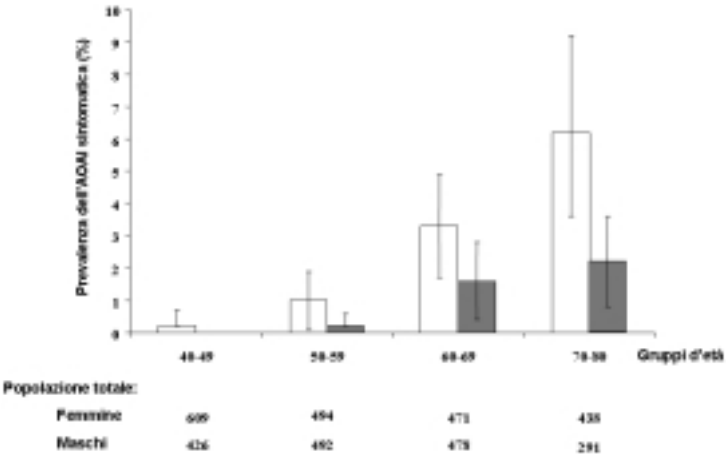

Figura 2. *Prevalenza dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI) sintomatica negli uomini* (barra bianca) *e nelle donne* (barra grigia) *distinti per gruppi di età.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

valenza dell'AOAI sintomatica risulta inferiore a quella riportata nei paesi del nord Europa e in Nord America. Ciò rispecchia quanto osservato per la cardiopatia ischemica[18] e conferma la minore aggressività della malattia aterosclerotica nella popolazione italiana.

Per quel che concerne la severità della malattia valutata mediante l'ABI, il 22% della popolazione presentava un ABI <0.50, il 25% un ABI compreso tra 0.50 e 0.69, il 42% un ABI compreso tra 0.70 e 0.89, e il 15% un ABI >0.90 (in questi ultimi la diagnosi di AOAI è stata posta in presenza della riduzione delle velocità di flusso nell'arto affetto).

Fattori di rischio

Nello studio PACE fumo, ipertensione, diabete, e livelli plasmatici di PCR >3 mg/l sono risultati significativamente associati alla AOAI (Tabella 2)[8]. All'analisi multivariata, fumo, diabete e ipertensione rimanevano associati all'AOAI, mentre l'associazione della PCR approcciava la significatività statistica[8]. Questi risultati concordano con quelli della letteratura internazionale che riporta come fumo, ipertensione, diabete, ma non ipercolesterolemia, siano significativamente associati all'AOAI[19-23]. Già Erb[19] nel 1911 identificò il fumo come fattore di rischio strettamente correlato allo sviluppo di AOAI, avendo i fumatori un rischio 3 volte maggiore di sviluppare tale malattia rispetto ai non fumatori. Nel Framingham Study[20], il rischio di sviluppare l'arteriopatia periferica era doppio nei fumatori rispetto ai non fumatori ed era correlato al numero di sigarette fumate. Anche l'ipertensione rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di arteriopatia periferica. In particolare nel Framingham Study gli uomini ipertesi presentavano un rischio da 2 a 5 volte maggiore di sviluppare l'AOAI e le donne da 3 a 9 volte[20]. Questi risultati sono simili a quelli riportati nel Limburg Study[16] per i pazienti sintomatici. Per quel che concerne il diabete mellito la sua associazione con l'AOAI è universalmente riconosciuta[22,23]. Dato rilevante dello studio PACE è che più di tre fattori di rischio erano presenti nel 65.3% degli arteriopatici e solo nel 39.9% dei controlli (p = 0.003). Ciò spiega, verosimilmente, perché la prevalenza di sindrome metabolica sia molto elevata nei pazienti affetti da AOAI[24,25].

Per quanto riguarda i marker infiammatori, l'osservazione che, rispetto ai controlli, un numero maggiore di pazienti affetti da AOAI presentava livelli plasmatici di PCR >3 mg/l è in accordo con uno studio precedente che mostrava elevati livelli di PCR in associazione con il rischio di sviluppare AOAI tra uomini apparentemente sani[26]. Di contro, l'assenza di associazione tra l'AOAI e il fibrinogeno è in contrasto con i risultati di altri studi condotti nel nord Europa[15,27,28]. Le ragioni di questa discrepanza non sono chiare, tuttavia uno studio che ha confrontato i parametri emostatici in uomini anziani in Italia e nei Paesi Bassi ha riscontrato che i soggetti olandesi presentano livelli più elevati di fibrinogeno[29].

Comorbilità

Nello studio PACE il 34% dei pazienti e solo l'11% dei controlli (p <0.001) presentavano una coesistente malattia cardiovascolare[8]. 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) (Tabella 3)[8]. L'a-

Tabella 2. Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione dello studio Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events[8].

	AOAIs (n=60)	Controlli (n=176)	OR (IC 95%)	p
Fumo (%)	65	44	2.3 (1.1-3.8)	0.029
Ipercolesterolemia (%)	71	72	0.4 (0.5-1.9)	0.860
HDL <35 mg/dl (%)	50	37	1.3 (0.8-3.6)	0.180
Ipertrigliceridemia (%)	43	53	0.6 (0.3-1.2)	0.240
Ipertensione (%)	80	61	2.59 (1.3-5.2)	0.007
Diabete mellito (%)	47	22	3.17 (1.7-5.9)	0.001
Fibrinogeno >350 mg/dl (%)	31	24	1.40 (0.7-2.9)	0.710
PCR >3 mg/l (%)	60	41	2.14 (1.1-15)	0.025

AOAIs = arteriopatia obliterante degli arti inferiori sintomatica; HDL = lipoproteine ad alta densità; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; PCR = proteina C reattiva.

Tabella 3. Comorbilità cardiovascolare nello studio Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events[8].

Eventi	AOAIs (n=60)	Controlli (n=176)	OR (IC 95%)	p
Almeno un pregresso evento cardiovascolare	34%	11%	4.8 (2.2-10.9)	0.001
Almeno un pregresso evento coronarico	32%	9%	4.4 (2.1-9.4)	0.001
Almeno un pregresso evento cerebrovascolare	10%	3%	3.7 (1.0-12.7)	0.035

AOAIs = arteriopatia obliterante degli arti inferiori sintomatica; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

nalisi multivariata, corretta per i fattori di rischio, dimostrò che solo l'AOAI sintomatica era associata ad un precedente evento cardiovascolare (odds ratio 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[16]. Il Rotterdam Study[1] riporta la prevalenza di comorbilità cardiovascolare in tutti i pazienti con ABI <0.90 comprendendo, quindi, anche i soggetti asintomatici. 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 miocardico (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%[8].

Mortalità

L'AOAI è associata ad elevata mortalità sia per tutte le cause sia per cause cardiovascolari[30]. È stato calcolato che a 5 anni il 5-10% di questi pazienti svilupperà eventi cardiovascolari non fatali e ben il 30% andrà incontro a morte[31]. Dal follow-up dello studio PACE è emerso che, rispetto ai controlli, i pazienti claudicanti presentavano un rischio 4 volte maggiore di morte per tutte le cause e 8 volte maggiore di morte per cause cardiovascolari. L'incidenza di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari è riportata in Figura 3. Dopo correzione per fumo, ipertensione, diabete mellito, precedente infarto del miocardio e precedente ictus cerebrale (fattori confondenti identificati all'analisi univariata), la presenza di AOAI sintomatica rimaneva l'unico fattore predittivo indipendentemente associato sia alla mortalità per tutte le cause (rischio relativo [RR] 4.03, IC 95% 1.50-10.84, p = 0.006), sia alla mortalità cardiovascolare (RR 7.77, IC 95% 1.51-40.16, p = 0.014)[9]. I risultati erano simili quando dall'analisi venivano esclusi i soggetti con un precedente infarto del miocardio o ictus cerebrale, essendo il RR 4.38 (IC 95% 1.34-14.3, p = 0.0015) per la morte per ogni causa, e 7.96 (IC 95% 1.33-47.63, p = 0.023) per la mortalità cardiovascolare[9]. Quest'ultimo risultato è in accordo con studi precedenti[32] e suggerisce che la maggiore mortalità osservata nell'arteriopatia periferica può essere solo parzialmente spiegata dalla prevedibile associazione dell'AOAI con la malattia coronarica e cerebrovascolare.

L'osservazione che dopo un periodo mediano di 24 mesi il 15% della nostra popolazione 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[33] 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% e al 13.7%, rispettivamente. In uno studio nord americano, Criqui et al.[32] 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. In uno studio irlandese[34], 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,

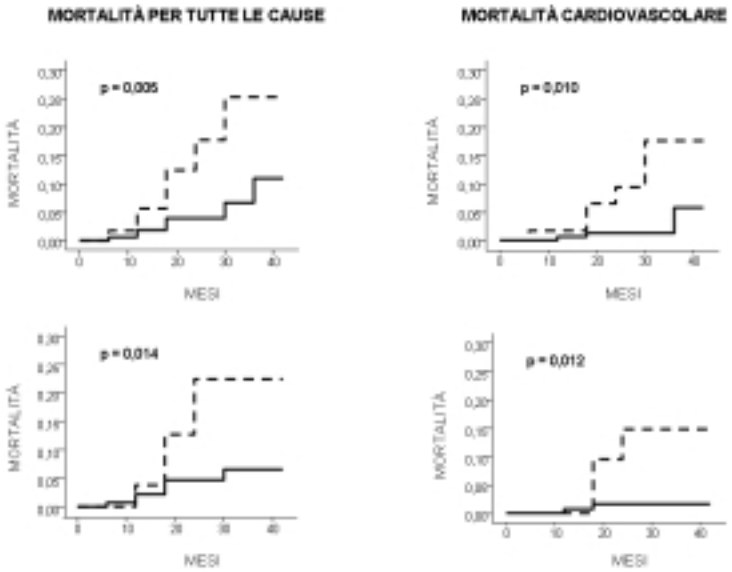

Figura 3. *Incidenza di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari nei pazienti arteriopatici* (linea tratteggiata) *e nei controlli* (linea continua). *I* riquadri superiori *si riferiscono a tutti i soggetti; i* riquadri inferiori *si riferiscono a tutti i soggetti, esclusi quelli che non presentavano comorbilità cardiovascolare all'inizio dello studio.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

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 giochino 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 e il diabete mellito, che sono molto importanti per lo sviluppo dell'AOAI sintomatica[35,23], 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]. In questa patologia, in realtà, il fattore prognostico più importante è la severità della malattia[36,37]. Nel nostro studio la mortalità fu del 4.7% nei pazienti con ABI compreso tra 0.89 e 0.70, del 8.3% in coloro con ABI compreso tra 0.69 e 0.50, e del 54.5% in quelli con un ABI <0.50.

La severità della malattia ha un importante impatto sul rischio cardiovascolare non soltanto se misurata in base all'ABI, ma anche come intolleranza allo sforzo. Dai dati dello studio PACE, infatti, è emerso che la limitazione funzionale valutata mediante il WIQ è predittiva di eventi cardiovascolari[38]. La Figura 4, infatti, mostra come i pazienti affetti da AOAI sintomatica con punteggi ai vari domini del WIQ superiori alla mediana avevano un'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali maggiore rispetto ai controlli, ma la prognosi peggiore era osservata nei pazienti con punteggi al WIQ inferiori alla mediana. Dopo correzione per età, sesso, ABI e comorbilità cardiovascolare, risultavano indipendentemente associati ad una peggiore prognosi punteggi al WIQ inferiori alla mediana relativi alla difficoltà a salire le scale (RR 2.94; IC 95% 1.04-8.35, p = 0.043) e alla difficoltà a camminare ad una certa velocità (RR 3.73; IC 95% 1.33-1.042, p = 0.012)[38]. Questi dati sono in accordo con quanto riportato da Garg et al.[39], i quali hanno dimostrato che i pazienti arteriopatici inclusi nel quartile caratterizzato da attività fisica quotidiana più bassa mostravano una mortalità più elevata di coloro inclusi nel quartile contraddistinto da attività fisica quotidiana più alta (RR 3.48; IC 95% 1.23-9.87, p = 0.019). Sulla base di questi risultati sembra logico ritenere che il training potrebbe migliorare la prognosi dei pazienti arteriopatici. In effetti, la terapia riabilitativa riduce il rischio cardiovascolare nei diabetici[40] e nei pazienti con cardiopatia ischemica[41], patologie la cui prevalenza è elevata negli arteriopatici. Non esistono purtroppo dati relativi all'effetto del training sul rischio cardiovascolare nei pazienti claudicanti, ma è noto che esso induce un miglioramento dell'attività fisica[42], modifica favorevolmente il profilo del rischio cardiovascolare[43] e migliora la funzione endoteliale[44], la cui compromissione ha forte valore predittivo nei pazienti claudicanti[45,46].

Discussione

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori in medicina generale

Dato rilevante dello studio PACE è che nell'ambito della medicina generale la CI è ampiamente sottostimata sia dal punto di vista diagnostico sia per quanto concerne la prevenzione del rischio cardiovascolare. Nello studio PACE il 44% dei pazienti ignorava di essere affetto dalla malattia, benché presentasse la classica sintomatologia dolorosa durante la marcia. Questo dato, concorde con quanto osservato nella letteratura interna-

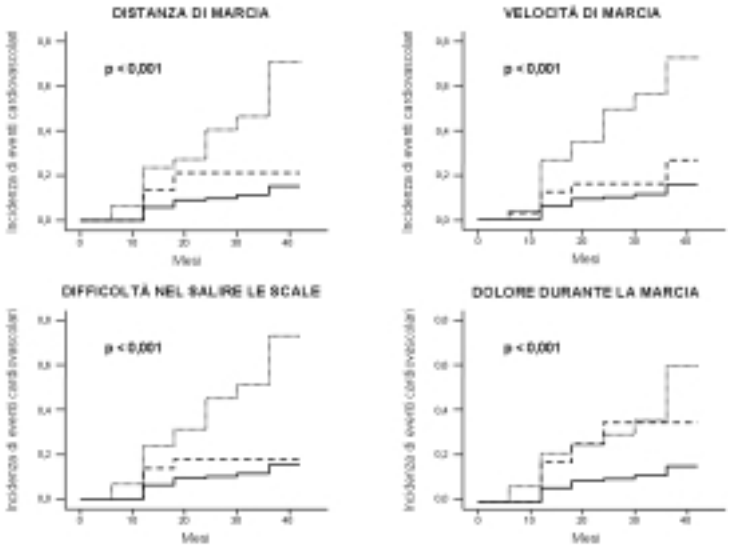

Figura 4. *Incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei soggetti di controllo* (linea continua) *e nei pazienti arteriopatici che presentavano in ciascun dominio del Walking Impairment Questionnaire un punteggio inferiore alla mediana* (linea punteggiata) *e un punteggio superiore alla mediana* (linea tratteggiata).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

zionale[6,15,16], 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. 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[47]. Nella nostra esperienza un antiaggregante era assunto dal 58% dei pazienti dello studio PACE e dal 93% dei pazienti regolarmente seguiti presso il nostro ambulatorio di angiologia. Inoltre nello studio PACE il 21.3% degli arteriopatici con elevati valori pressori non assumeva alcuna terapia antipertensiva così come il 65% dei dislipidemici non assumeva terapia ipolipemizzante[8]. Questi dati sono in accordo con quanto osservato in medicina generale in altri paesi occidentali[6,8,47]. La sottovalutazione del rischio cardiovascolare di questi pazienti da parte dei medici generici è, quindi, uno dei fattori responsabili dell'elevato tasso di mortalità associato alla malattia. A tale riguardo va segnalato che, dopo un follow-up medio di 24 mesi, nello studio PACE la mortalità per cause cardiovascolari risultò pari al 8.3%, mentre in uno studio precedente condotto su pazienti del nostro ambulatorio il corrispondente valore era solo del 2.7%[48]. È necessario, tuttavia, uno studio randomizzato per confrontare con precisione il rischio cardiovascolare di arteriopatici seguiti da medici di medicina generale con quello di arteriopatici seguiti da specialisti.

Conclusioni

Lo studio PACE rappresenta il primo studio epidemiologico sull'AOAI in Italia. I risultati indicano che in Italia la prevalenza dell'AOAI sintomatica è inferiore a quella delle popolazioni del nord Europa e del Nord America, ma che i pazienti claudicanti presentano un rischio di mortalità sia per tutte le cause, sia per cause cardiovascolari simile a quello riportato nelle popolazioni di altri paesi occidentali. Dati rilevanti dello studio in termini di rischio cardiovascolare sono: 1) circa il 50% dei pazienti risultati positivi per AOAI all'indagine Doppler non sapeva di essere affetto da malattia, benché sintomatici; 2) molti pazienti, in cui la presenza di malattia era nota ai medici di medicina generale, non assumevano antiaggreganti e non ricevevano un adeguato trattamento per la correzione dei fattori di rischio. La mancata diagnosi e l'inadeguato trattamento di prevenzione del rischio cardiovascolare giustificano l'elevata mortalità osservata negli arteriopatici seguiti dai medici di medicina generale. Questi ultimi sono il primo riferimento per i soggetti con CI e, pertanto, hanno un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce della malattia e nella riduzione del rischio cardiovascolare ad essa associato. È necessario, quindi, che campagne informative siano ad essi rivolte affinché tengano in dovuto conto tale patologia e il rischio che essa comporta.

Riassunto

Razionale. La nostra conoscenza sulla prevalenza e la storia naturale della claudicatio intermittens in medicina generale deriva pressoché esclusivamente da studi condotti in nord Europa e Nord America. Lo scopo di questo articolo è di confrontare i risultati dello studio *Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events* (PACE), il primo ad esaminare l'epidemiologia dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori in Italia, con quelli osservati in altri paesi occidentali.

Metodi. A tutti i soggetti appartenenti alle liste di sette medici di medicina generale, di età compresa tra i 40 e gli 80 anni (n = 4352), fu somministrato il questionario di Rose. Coloro che riportavano dolore alle gambe durante il cammino (n = 760), furono sottoposti ad esame Doppler e la diagnosi di claudicatio intermittens fu confermata da un valore di indice pressorio caviglia/braccio <0.90 o velocità di flusso ridotte. Per ogni paziente, tre controlli, omogenei per età e sesso, furono selezionati in maniera casuale tra i soggetti negativi al questionario.

Risultati. La prevalenza della claudicatio (1.6%) e delle patologie cardiovascolari ad essa associate (34%) in Italia sono risultate più basse che nel Regno Unito, in Olanda e nel Nord America. Nessuna differenza, invece, è stata osservata per quel che concerne la mortalità, che è stata molto elevata (rischio relativo 4.08; intervallo di confidenza 1.50-10.84, p = 0.006).

Conclusioni. A tale riguardo è importante il dato che i pazienti dello studio PACE, i quali furono seguiti esclusivamente dal loro medico di medicina generale per tutta la durata del follow-up, non ricevevano un adeguato trattamento del rischio cardiovascolare. I medici di medicina generale sono il primo riferimento per i soggetti con claudicatio intermittens e, pertanto, hanno un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce della malattia e nella riduzione del rischio cardiovascolare ad essa associato. È necessario, quindi, che campagne informative siano ad essi rivolte affinché non sottovalutino tale patologia e il rischio che essa comporta.

Parole chiave: Arteriopatia obliterante degli arti inferiori; Claudicatio intermittens; Epidemiologia; Medicina generale; Mortalità; Prevalenza.

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.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

4. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. Circulation 1996; 94: 3026-49.
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, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001; 286: 1317-24.
7. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, et al, for the 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. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M, for the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. Atherosclerosis 2004; 175: 131-8.
9. Brevetti G, Schiano V, Verdoliva S, et al. Peripheral arterial disease and cardiovascular risk in Italy. Results of the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study. J Cardiovasc Med 2006; 7: 608-13.
10. Rose GA, Blackburn H, Gillium RF, et al. Cardiovascular survey methods. Genevra, Switzerland: World Health Organization, 1982.
11. 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: 142-52.
12. Fronek A, Coel M, Berstein EF. Quantitative ultrasonographic studies of lower extremity flow velocities in health and disease. Circulation 1976; 53: 957-60.
13. Heliovaara M, Karvonen MJ, Vilhunen R, Punsar S. Smoking, carbon monoxide and atheroslcerotic disease. BMJ 1978; 1: 268-70.
14. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, et al, for the American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Writing Group I: Epidemiology. Circulation 2004; 109: 2605-12.
15. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. BMJ 1978; 1: 1379-81.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Erb W. Klinische Beitrage zur Pathologie des Intermittierenden Hinkens. Munch Med Wochenschr 1911; 2: 2487.
20. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. J Am Geriatric Soc 1985; 33: 13-8.
21. Criqui MH, Browner D, Fronek A, et al. 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.
22. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. Am J Epidemiol 1992; 135: 331-40.
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. Brevetti G, Schiano V, Sirico G, Giugliano G, Laurenzano E, Chiariello M. Metabolic syndrome in peripheral arterial disease: relationship with severity of peripheral circulatory insufficiency, inflammatory status, and cardiovascular comorbidity. J Vasc Surg 2006; 44: 101-7.
25. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL, for the SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis 2004; 173: 363-9.
26. 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.
27. Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. Blood Coagul Fibrinolysis 2000; 11: 43-50.
28. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. Arch Intern Med 2000; 160: 2934-8.
29. Bijnen FC, Feskens EJ, Giampaoli S, et al. Haemostatic parameters and lifestyle factors in elderly men in Italy and The Netherlands. Thromb Haemost 1996; 76: 411-6.
30. Eberhardt RT, Coffman JD. Cardiovascular morbidity and mortality in peripheral arterial disease. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2004; 4: 209-17.
31. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31 (Suppl 1): S1-S296.
32. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992; 326: 381-6.
33. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol 1996; 25: 1172-81.
34. O'Riordain DS, O'Donnell JA. Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. Br J Surg 1991; 78: 861-3.
35. Newman AB, Shemanski L, Manolio T, et al. 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: 538-45.
36. 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.
37. 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.
38. Schiano V, Brevetti G, Sirico G, Silvestro A, Giugliano G, Chiariello M. Functional status measured by walking impairment questionnaire and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: results of the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study. Vasc Med 2006; 11: 147-54.
39. Garg PK, Tian L, Criqui MH, et al. Physical activity during daily life and mortality in patients with peripheral arterial disease. Circulation 2006; 114: 242-8.
40. Hu G, Eriksson J, Barengo NC, et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. Circulation 2004; 110: 666-73.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.36.203 Sun, 28 Apr 2024, 21:09:00

41. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004; 116: 682-92.
42. Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg 1996; 23: 104-15.
43. Izquierdo-Porrera AM, Gardner AW, Powell CC, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Surg 2000; 31: 670-7.
44. Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzel LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. Am J Cardiol 2001; 87: 324-9.
45. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease. Additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. Circulation 2003; 108: 2093-8.
46. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1769-75.
47. McDermott MM, Mehta S, Ahn H, Greenland P. Atherosclerosis risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. J Gen Intern Med 1997; 12: 209-15.
48. Brevetti G, Martone VD, Perna S, et al. Intermittent claudication and risk of cardiovascular events. Angiology 1998; 49: 843-8.