

Arteriopatia periferica e diabete

**SALVATORE NOVO,
FRANCESCA GENNARO**

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Master di II Livello di Malattie Vascolari e U.O.C. di Cardiologia, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" dell'Università degli Studi di Palermo

Introduzione

Definizione, classificazione ed epidemiologia del diabete

Il Diabete Mellito (DM) comprende un gruppo eterogeneo di disturbi metabolici, che condividono il fenotipo dell'iperglicemia, conseguenti ad una bassa concentrazione di insulina circolante o ad inefficacia della stessa. Questa situazione di deficit dell'azione insulinica può essere secondaria o ad un difetto nella produzione e/o incremento dell'ormone o ad un ostacolo alla sua azione sulla cellula. Esistono, infatti, diversi tipi di DM causati da una complessa interazione di fattori genetici, ambientali e di stili di vita e, tra questi, il Diabete di tipo 1 e quello di tipo 2 rappresentano le due principali categorie. Queste forme si differenziano principalmente per gli aspetti legati all'eredi-

tarietà, le risposte all'insulina, le origini e, in modo meno specifico, per difetti genetici delle funzioni delle cellule beta produttrici dell'insulina.

Il DM di tipo 1 è dovuto ad una distruzione autoimmune delle beta cellule pancreatiche responsabile del deficit insulinico ed è caratterizzato dalla presenza al momento della diagnosi di autoanticorpi ICA, GAD, Anti-Insulina (IAA) e dall'esistenza di una suscettibilità genetica rappresentata dagli alleli HLA-DR3 e DR4.

Il DM di tipo 2, che rappresenta circa l'80-90% delle forme diabetiche, è caratterizzato da anomalie fisiopatologiche quali alterata secrezione insulinica, insulinoresistenza periferica ed eccessiva produzione epatica di glucosio.

Esiste, poi, una forma di diabete definito "gestazionale" ed un altro sottogruppo di pazienti con DM definito "di altro tipo" comprendente i difetti genetici sia della funzione delle beta cellule sia dell'azione insulinica, le malattie del pancreas esocrino, le endocrinopatie, il diabete indotto da farmaci o agenti chimici, da infezioni e il MODY. Quest'ultimo (Maturity Onset Diabetes of the Young) è un sottotipo di diabete caratterizzato da ereditarietà autosomica dominante di un difetto monogenico ad alta penetranza, insorgenza precoce (in genere prima dei 25 anni), compromissione della funzione delle beta cellule, peso normale, assenza di anticorpi GAD e resistenza insulinica.

A prescindere dal tipo di Diabete, la diagnosi può essere attualmente formulata sulla base della presenza di una glicemia a digiuno >126 mg/dl in due occasioni separate. Valori di glicemia a digiuno <100 mg/dl depongono per una condizione di euglicemia, laddove valori >100 <126 mg/dl caratterizzano la condizione di alterata glicemia a digiuno

RIASSUNTO

Il Diabete e le malattie cardiovascolari rappresentano due facce della stessa medaglia: il primo, aumentando di tre-cinque volte il rischio cardiovascolare, è considerato un "equivalente coronarico" (i pazienti diabetici senza storia di IMA hanno lo stesso rischio di mortalità coronarica dei pazien-

ti non diabetici con pregresso IMA), mentre una grande fetta di pazienti con malattia cardiovascolare manifesta diabete o si trova in una condizione di prediabete con alterato metabolismo glicemico. In particolare, l'arteriopatia obliterante periferica (AOP) (ABI <0,9) interessa circa il 15% dei diabetici, imponendosi con un impatto pesante e spesso invalidante nella loro vita.

no (IFG). In caso di impiego del test da carico orale di glucosio (OGTT), è possibile procedere ad un'ulteriore suddivisione in categorie: valori di glicemia <140 mg/dl due ore dopo la somministrazione orale di 75 mg di glucosio corrispondono ad una condizione di euglicemia, mentre valori >140 <200 mg/dl definiscono la presenza di una intolleranza al glucosio (IGT). La diagnosi di Diabete sarà formulata con valori glicemici >200 mg/dl due ore dopo la somministrazione di glucosio. I termini di IFG e IGT si riferiscono, quindi, ad uno stato metabolico intermedio tra la normale omeostasi glicemica e la condizione di Diabete.

Diversi studi (Finnish Study, Chicago Heart Study, DECODE Study) hanno dimostrato che anche l'IGT rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare pro-aterosclerotico, essendo correlato ad una maggiore "stiffness" delle arterie anche in soggetti giovani. Inoltre, soggetti con IGT spesso evidenziano alterazioni dei livelli glicemici solo con l'impiego della OGTT e, in genere, circa il 30% di essi sviluppa un diabete mellito tipo 2 conclamato a distanza di circa dieci anni.

La prevalenza del Diabete Mellito è aumentata drammaticamente negli ultimi decenni tanto da assumere oggi caratteri epidemici. Nel 2000, infatti, è stata stimata intorno allo 0,9% nella popolazione di età inferiore ai venti anni, all'8,6% nella popolazione di età superiore ai venti anni, raggiungendo nei soggetti di oltre 65 anni addirittura il 20%, crescendo, quindi, in modo direttamente proporzionale all'età. Questi dati appaiono ancora più preoccupanti se consideriamo che il numero di diabetici nel mondo è destinato a crescere ed a superare i 300 milioni nel 2025 rispetto agli attuali 135 milioni, con una prevalenza che aumenterà del 35%, passando dal 4% al 5,6% proprio a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, la maggiore sedentarietà e l'aumento dell'obesità.

Esiste, inoltre, una notevole variabilità dell'incidenza del DM secondo la diversa area geografica; infatti, si registra una maggiore incidenza della malattia in Scandinavia (l'incidenza in Finlandia è di 35/100.000 per anno) rispetto, ad esempio, a Cina e Giappone (1-3 casi/100.000 per anno), mentre l'Europa settentrionale e gli Stati

Uniti condividono un'incidenza intermedia (7-8 casi/100.000 per anno): ciò, probabilmente, è legato ai diversi fattori genetici ed ambientali.

Diabete mellito ed aterosclerosi

Il DM è considerato un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione del processo aterosclerotico, responsabile, a sua volta, di aterosclerosi in differenti distretti (cerebrale, coronarico, splancnico, aortico e degli arti inferiori) (Figura 1). Un'elevata percentuale di pazienti affetti da diabete muore proprio a causa dell'aterosclerosi e delle sue complicanze micro e/o macro vascolari. In particolare, il diabete comporta alterazioni del metabolismo, oltre che glicemico, anche lipidico e proteico, responsabili dell'insorgenza della cosiddetta "dislipidemia diabetica", caratterizzata dalla riduzione del livello di HDL-C, aumento dei trigliceridi, livelli di LDL prossimi alla norma ma con particelle lipoproteiche più piccole e dense e per questo più aterogene. Nel Botnia Study (4.483 uomini e donne arruolate, di età compresa tra 35 e 70 anni, 1.697 con diabete e 798 con IFG) la prevalenza di bassi livelli di HDL-C (<35 mg/dl) associato ad aumento dei trigliceridi era rispettivamente tre e due volte maggiore nei pazienti con diabete e IFG rispetto ai pazienti senza alterazioni del metabolismo glicidico. Inoltre, nel paziente diabetico è presente un'aumentata ossidazione di lipoproteine, un aumento dei valori di fibrinogeno, un'aumentata aggregabilità piastrinica e un'alterata funzione endoteliale: tutti fattori favorevoli all'insorgenza dell'aterosclerosi "del diabetico". Questa si caratterizza per la presenza di calcificazioni lineari (a differenza della tipica distribuzione puntiforme delle calcificazioni osservate nell'aterosclerosi dei non diabetici) nella tunica media delle arterie, e da lesioni più precoci, rapidamente progressive e di maggiore estensione, soprattutto distali.

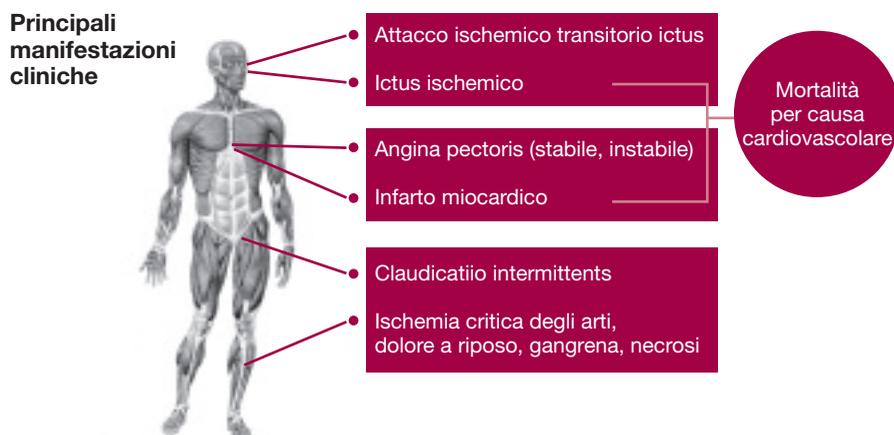
È noto che la patologia aterosclerotica si determina come risposta ad un insulto: nel diabetico l'endotelio è sottoposto all'azione "tossica" tanto dell'iperglicemia quanto di ipercolesterolemia, ipertensione e LDL ossidate che, in genere,

al Diabete sono associate. Come hanno dimostrato diversi studi, il tessuto vascolare del paziente diabetico costituisce un sito di resistenza all'insulina ed è particolarmente predisposto allo sviluppo di una disfunzione endoteliale che, come noto, svolge un ruolo di innesco delle alterazioni vascolari. L'insulina ha, infatti, diverse azioni anche a livello del tessuto endoteliale: se, da una parte, modulando l'espressione della eNOS e della sintesi dell'Ossido Nitrico (NO), svolge un ruolo antiaterogeno naturale, dall'altra, quando in eccesso, ha effetti proaterogeni come, ad esempio, l'eccessiva sintesi di TG (che comportano bassi livelli di HDL-C) ed una azione promitogena sulle cellule muscolari della media, che favorisce il processo aterosclerotico. L'alterato equilibrio insulinico presente nel diabetico, insieme alla tossicità indotta dall'iperglicemia e dagli altri fattori di rischio associati, chiarisce ulteriormente la tendenza di questi pazienti allo sviluppo delle malattie cardiovascolari. La disfunzione endoteliale si manifesta anche con un'aumentata espressione di molecole di adesione ed un'aumentata interazione tra le cellule endoteliali e gli elementi circolanti del sangue. Ne consegue la migrazione ed il progressivo accumulo di cellule infiammatorie a livello subendoteliale, alla base della formazione e poi dell'evoluzione della placca aterosclerotica.

In uno studio su aterectomie coronariche, è sta-

ta analizzata la biopatologia delle placche aterosclerotiche di pazienti diabetici e non diabetici al fine di identificare eventuali fattori causali differenti, ed è stato osservato nelle placche di soggetti con diabete di tipo II un aumento del contenuto lipidico, dell'infiltrazione monocitica-macrofagica e di trombosi sovrapposta rispetto ai non diabetici. Ciò suggerisce come la maggiore frequenza di eventi cardiovascolari legati al diabete sia riconducibile alla maggiore vulnerabilità nei confronti dei processi di ulcerazione, fissurazione e trombosi delle placche. Anche l'iperglicemia favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi: è stato dimostrato che più elevati valori di glicemia al momento del ricovero sono correlati alla prognosi in termini di sopravvivenza e rischio di eventi coronarici. L'iperglicemia agisce con diversi meccanismi: da una parte l'attivazione della via dei polioli nei tessuti insulino-indipendenti sarà responsabile di danno osmotico cellulare (polineuropatia periferica, retinopatia e cataratta, nefropatia), dall'altra la glicosilazione non enzimatica delle proteine cellulari e di matrice comporterà la formazione dei cosiddetti AGE (Advanced Glycosylation End-products). Tali proteine glicosilate potranno essere catturate da un recettore membranario (RAGE) presente nelle cellule endoteliali, muscolari e nei macrofagi comportando l'attivazione di complessi enzimatici responsabili

Figura 1 *Malattia aterosclerotica*



PAD rappresenta una delle più frequenti manifestazioni della patologia aterosclerotica

dell'insorgenza di uno stato di infiammazione continuo che favorirà l'instaurarsi della disfunzione endoteliale.

Ruolo del Diabete mellito quale fattore di rischio cardiovascolare e per l'arteriopatia periferica

Il Diabete di tipo II è destinato a crescere nei prossimi anni a causa dell'allungamento della vita media della popolazione, dell'aumento dell'obesità e dei ridotti livelli di attività fisica e, favorendo il processo aterosclerotico, è associato ad un elevato tasso di morbilità e mortalità cardiovascolare. Il Diabete è uno dei maggiori fattori di rischio di malattia cardiovascolare e costituisce nell'outcome di questi pazienti la principale causa di morte. È stato stimato che i diabetici hanno un rischio tre-cinque volte (rispettivamente per il sesso maschile e femminile) maggiore di andare incontro ad eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale ed è stato dimostrato inequivocabilmente l'associazione tra diabete mellito, insulino-resistenza e cardiopatia ischemica conseguente ad aterosclerosi dei grossi vasi.

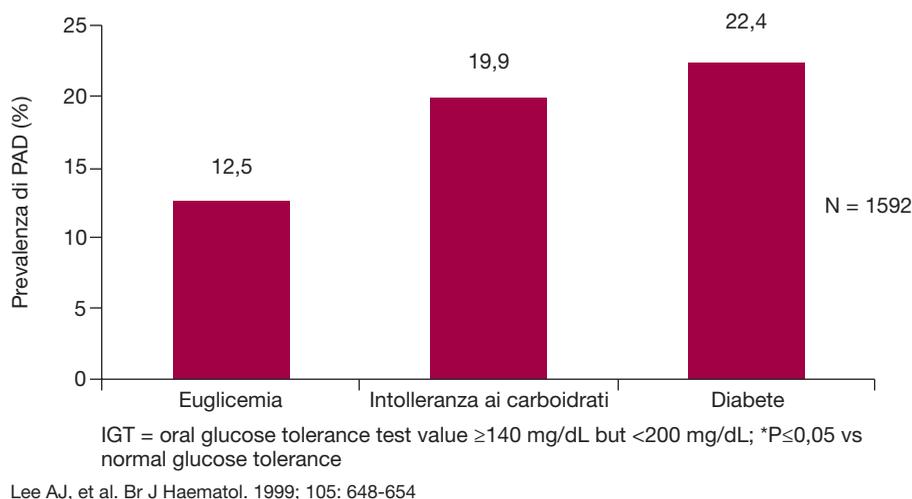
L'Euro Heart Survey Diabetes, studio sulla correlazione fra sindromi coronariche acute e diabete, ha dimostrato come il diabete sia notevolmente frequente nei soggetti che giungono in UTIC con dolore toracico: di questi, infatti, circa un terzo presentano normale metabolismo glucidico, un terzo hanno una storia conosciuta di diabete, mentre ad un altro terzo il diabete viene diagnosticato proprio al momento del ricovero.

Il Minnesota Heart Study ha evidenziato nei soggetti colpiti da infarto, una prevalenza di diabete pari al 16% negli uomini e al 25% nelle donne: circa $\frac{1}{4}$ dei pazienti sopravvissuti ad IMA ha diabete di tipo 1 o tipo 2. In un altro studio l'incidenza di Infarto Miocardico nei soggetti diabetici con e senza precedente cardiopatia ischemica è risultata rispettivamente del 45% e 20%.

Il Framingham Heart Study e l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hanno confermato che la mortalità cardiovascolare rappresenta la parte determinante della mortalità totale nella popolazione diabetica. I pazienti diabetici

senza storia di IMA hanno lo stesso rischio di mortalità coronarica dei pazienti non diabetici con pregresso IMA tanto che il DM è oggi considerato un "equivalente coronarico". Circa il 30% dei diabetici, inoltre, presenta infarto con ischemia silente, rispetto al 10% dei non diabetici a causa della concomitante neuropatia. Proprio la presenza della neuropatia è risultata essere maggiormente associata all'insorgenza di nuovi eventi cardiovascolari: l'EURODIAB IDDM Complication Study ha arruolato 3.250 pazienti che soffrivano di diabete di tipo 1 da circa 20 anni ed ha dimostrato che il 29% dei diabetici che presentavano una neuropatia associata sono andati incontro ad un evento cardiovascolare rispetto al 3% soltanto dei diabetici senza neuropatia. Nella popolazione diabetica femminile la prognosi appare maggiormente sfavorevole e i dati a due anni dall'evento acuto evidenziano la maggiore vulnerabilità del paziente diabetico con un dato del 20% di mortalità rispetto al 10% del non diabetico.

Il diabete, inoltre, rappresenta uno dei fattori di rischio più importanti per l'arteriopatia periferica (AOP) aumentando il rischio da 3 a 4 volte, con una maggiore incidenza nel sesso femminile (Figura 2). In particolare, nei soggetti diabetici a ciascun incremento dell'1% dell'HbA1c corrisponde un aumento del 26% circa del rischio di sviluppare una AOP, suggerendo l'importanza che l'insulinoresistenza ha come fattore di rischio cardiometabolico. L'insulinoresistenza può essere considerata, infatti, un fattore di rischio per AOP anche in soggetti non diabetici. L'arteriopatia, periferica, inoltre, si presenta con caratteri di maggiore gravità nei diabetici piuttosto che nei non-diabetici, con un interessamento vascolare più precoce ed esteso, specialmente nei vasi arteriosi più distali. Inoltre, nei pazienti con diabete e AOP, la necessità di un intervento terapeutico di tipo chirurgico e di amputazioni è da 5 a 10 volte più frequente, a causa della concomitante neuropatia ed alla ridotta resistenza alle infezioni. Proprio sulla scorta di tali osservazioni, l'American Diabetes Association raccomanda di effettuare nei diabetici uno screening della AOP (valutazione dell'ABI) almeno una volta ogni 5 anni. Anche lo studio ARIC (Figura 3) che ha seguito 1.894 diabetici di tipo 2 con un follow

Figura 2 Il diabete aumenta il rischio di PAD

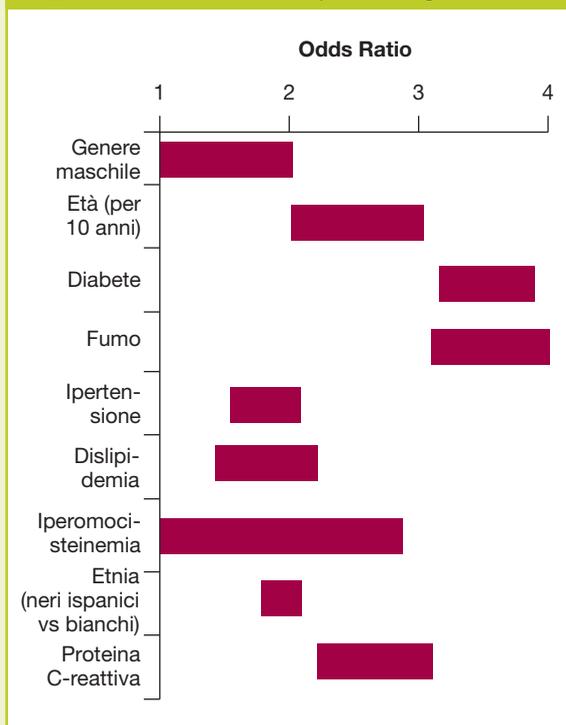
up di 9,8 anni, ha dimostrato nei diabetici con AOP un'incidenza di claudicatio intermittens, di casi di ospedalizzazione, di amputazioni e di rivascolarizzazione direttamente proporzionale al livello di HbA1c del paziente. Il diabete non è, tuttavia, l'unico fattore di rischio correlato all'insorgenza di arteriopatia periferica, in quanto molteplici altri fattori di rischio entrano in gioco e specialmente il fumo di sigarette (Figura 4).

Altri fattori di rischio per l'arteriopatia periferica

Razza: il National Health and Nutrition Examination Survey ha dimostrato negli Stati Uniti che un ABI $< 0,9$ è molto più comune nei soggetti neri non ispanici (7,8%) piuttosto che nei bianchi (4,4%). Questa differente prevalenza della AOP è stata confermata dallo studio GENOA (Genetic

Figura 3 Valori di HbA1C e manifestazioni di PAD in soggetti con diabete

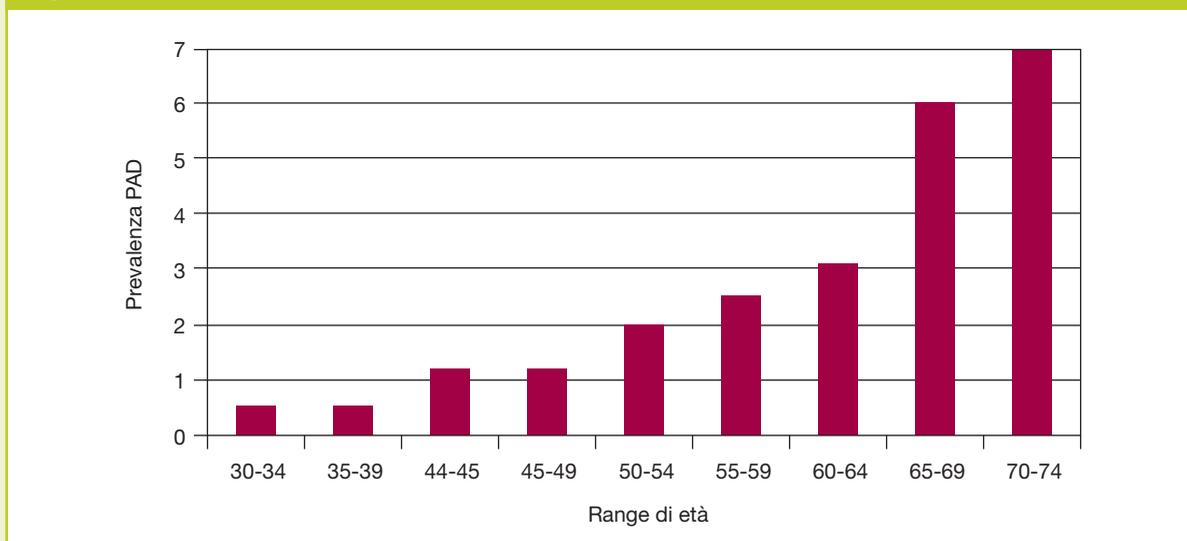
ARIC study: 1894 diabetici tipo 2, follow-up 9,8 anni	HbA1C			P value
	<5,9	6,0-7,4%	>7,5%	
N	651	611	632	
Casi di claudicatio intermittens (n = 14)				
Modello 1	1,00 (ref)	3,31 (1,19-9,21)	6,32 (2,37-16,85)	<0,001
Modello 2	1,00 (ref)	3,14 (1,07-9,15)	4,55 (1,52-13,06)	0,007
Casi di ospedalizzazione, amputazione o rivascolarizzazione (n = 57)				
Modello 1	1,00 (ref)	2,49 (1,09-5,72)	4,38 (1,98-9,68)	<0,001
Modello 2	1,00 (ref)	2,73 (1,16-6,40)	4,50 (1,86-11,18)	<0,001
Casi con valore di ABI basso (no=123)				
Modello 1	1,00 (ref)	1,66 (1,05-2,63)	1,61 (1,01-2,58)	0,05
Modello 2	1,00 (ref)	1,53 (0,95-2,47)	1,64 (0,94-2,87)	0,08

Figura 4 Fattori di rischio per l'insorgenza di PAD

Epidemiology Network of Arteriopathy) che ha anche dimostrato come essa non possa essere spiegata esclusivamente da una differente distribuzione geografica dei fattori di rischio dell'aterosclerosi.

Età: l'incidenza e la prevalenza della AOP aumentano in relazione all'aumentare dell'età con un piccolo massimo sopra i settant'anni (Figura 5).

Dislipidemia: le anomalie delle lipoproteine plasmatiche e le alterazioni del metabolismo lipidico rappresentano un importante fattore di rischio per malattia cardiovascolare. Tali dislipoproteemie sono molteplici e diverse tra loro dal punto di vista etiopatogenico tanto da poter distinguere forme primitive, ad esempio legate a difetti genetici come mutazioni a carico della componente proteica della lipoproteina o del suo recettore, e forme secondarie associate a condizioni morbose acquisite come il diabete, l'ipotiroidismo, la sindrome nefrosica o l'etilismo cronico. Quale che sia l'etiologia della dislipidemia, questa contribuisce all'insorgenza ed evoluzione del processo aterosclerotico. L'aumento plasmatico delle LDL favorirà, insieme allo stress ossidativo e ad una maggiore permeabilità vasale secondaria alla disfunzione dell'endotelio, un loro accumulo e successiva ossidazione responsabile, a sua volta, dell'induzione e mantenimento di una risposta infiammatoria cronica. Nel Framingham Study è stato dimostrato che un livello di colesterolo maggiore di 7 mmol/L (270 mg/dl) a digiuno è associato ad un'incidenza doppia di AOP, e che bassi livelli di cole-

Figura 5 Prevalenza PAD in relazione all'età

sterolo HDL sono predittivi dell'insorgenza di AOP. Il rischio risulta, infatti, direttamente correlato ai valori di LDL-C ed inversamente a quelli dell'HDL-C. Ad elevati valori di HDL-C corrisponde, viceversa, una certa protezione, svolgendo il C-HDL un'attività di "spazzino" nelle pareti arteriose che si esplica con una rimozione dei depositi di colesterolo accumulati nell'intima dei vasi e il loro trasporto al fegato per la metabolizzazione. Dallo studio MRFIT si evince, infatti, come si abbia un incremento esponenziale (e non lineare) del rischio cardiovascolare se, all'aumento del colesterolo LDL, si associa anche una riduzione dell'HDL-C (7). Altri studi hanno confermato che i pazienti con AOP hanno livelli significativamente più elevati di TG e VLDL e più bassi di HDL-C rispetto ai controlli, evidenziando l'esistenza di una stretta relazione tra la progressione della AOP ed i livelli di TG. Inoltre, è dimostrato dagli studi 4S e HPS che il trattamento ipolipemizzante con statina riduce sia la progressione o la comparsa di nuovi casi di AOP che l'incidenza di eventi cerebro- e cardiovascolari fatali e non fatali.

Ipertensione arteriosa: un grande numero di studi epidemiologici avvalorano l'esistenza di una correlazione fra ipertensione arteriosa e tutte le forme di malattia cardiovascolare, inclusa la AOP. L'ipertensione può essere considerata il maggiore fattore di rischio per l'aterosclerosi indipendentemente dall'età del soggetto, addirittura più significativa dell'ipercolesterolemia dopo i 45 anni (studio MRFIT). Una metanalisi dimostra, ad esempio, come, man mano che aumenta il livello della pressione arteriosa diastolica, aumenti il rischio d'ictus cerebrale o di infarto cardiaco e che, mentre l'aumento della pressione diastolica risulta essere un fattore di rischio particolarmente importante nei soggetti d'età inferiore ai 50 anni, quello della sistolica lo è maggiormente nelle persone più anziane. Per quanto riguarda la relazione con la AOP, l'ipertensione, pur giocando un ruolo importante nell'aumentarne l'incidenza, ha su questa un impatto minore rispetto al diabete ed al fumo (Figura 4). Nella determinazione delle lesioni aterosclerotiche l'ipertensione svolge un duplice ruolo: uno diretto, meccanico, di stress

sulla parete vasale; un altro indiretto di stimolazione della crescita delle cellule muscolari lisce, aumentando anche la permeabilità dell'endotelio alle lipoproteine e incrementando l'adesività dei leucociti.

Fumo: l'esposizione al fumo aumenta il rischio di patologia coronarica di circa 2-3 volte secondo una relazione direttamente proporzionale al numero di sigarette fumate, a prescindere dal sesso, dall'età e dal gruppo razziale di appartenenza del soggetto. Ciò è di estrema rilevanza sociale se consideriamo che secondo dati recenti dell'ISTAT in Italia circa $\frac{1}{4}$ della popolazione è attivo fumatore e che il tabagismo è in continuo aumento tra gli adolescenti e le donne. In particolare, l'associazione fumo-AOP è ancora più forte rispetto a quella fumo-coronaropatia essendo stata dimostrata una incidenza di AOP quattro volte maggiore nei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori. La diagnosi di AOP è fatta approssimativamente dieci anni prima nei fumatori rispetto ai non fumatori e la severità della AOP tende ad aumentare proporzionalmente all'aumento del numero di sigarette fumate. Inoltre, nei pazienti con claudicatio intermittens, la cessazione dell'abitudine al fumo è associata ad una stabilizzazione della sintomatologia, viceversa continuare a fumare favorisce l'evoluzione della AOP verso l'ischemia critica e la gangrena. Le diverse sostanze chimiche liberate durante la combustione della sigaretta danneggiano l'apparato cardiovascolare, favorendo lo sviluppo dell'aterosclerosi. Il monossido di carbonio, per esempio, ha un'azione endotelio-lesiva, stimola la formazione della trombina, diminuisce la sintesi di antitrombina III ed incrementa i livelli di fibrinogeno aumentando così la viscosità del sangue e danneggiando il microcircolo; inoltre, deprime la sintesi e la liberazione di sostanze vasodilatatrici endogene come la prostaciclina ed il nitrossido. La nicotina, invece, stimola il sistema simpatico determinando un aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca dei livelli di glicemia e dell'aggregazione piastrinica e favorendo la proliferazione delle VSMC (Vascular Smooth Muscle Cells). Queste ed altre sostanze riducono, inoltre, i livelli di HDL-C e la capacità di trasporto dell'ossige-

no abbassando la soglia per la claudicatio intermittens. Anche l'aumento dell'ematocrito e l'iperviscosità, probabilmente secondaria all'abitudine al fumo di sigaretta, sono stati riscontrati in pazienti con AOP e sono associati ad una prognosi più sfavorevole per questi stessi pazienti.

Obesità e sedentarietà: negli ultimi anni l'obesità sta assumendo, nei paesi a più alto tenore di vita, una dimensione preoccupante: negli USA attualmente quasi il 60% degli adulti ed il 35% della popolazione in età pediatrica è obesa o comunque in eccedenza ponderale. Questo dato è di estrema rilevanza se pensiamo alla stretta associazione esistente tra obesità e patologia cardiovascolare, diabete tipo II, ipertensione, patologie respiratorie e del sonno: spesso l'aumento di peso è espressione di un'alterazione più generale del metabolismo. L'obesità è considerata un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari ed è, a sua volta, correlata ad una riduzione dell'aspettativa di vita. Inoltre, l'obesità di tipo centrale o addominale risulta spesso associata ad insulino-resistenza che costituisce anch'essa un fattore di rischio indipendente per patologia cardiovascolare; a tal proposito, la valutazione del grado di obesità addominale o centrale misurando la circonferenza vita (>88 cm nella donna e >102 nell'uomo), risulta indice predittivo di sviluppo di malattia cardiovascolare, ancora più fedele del BMI. Nei pazienti con AOP l'obesità riduce in genere la distanza di marcia.

Omocisteina: è un aminoacido contenente zolfo prodotto dalla reazione di demetilazione della metionina, un aminoacido essenziale. L'iperomocisteinemia è associata all'insorgenza di trombosi arteriose e venose ed all'aterosclerosi e costituisce uno tra i fattori di rischio emergenti per malattia cardiovascolare, specialmente per la AOP. Una maggiore prevalenza di iperomocisteinemia è stata rilevata nei soggetti con AOP rispetto alla popolazione generale, con un coinvolgimento di circa il 30% dei soggetti giovani arteriopatici. Un incremento di questo aminoacido nel sangue può essere secondario a diversi fattori: il sesso maschile, l'età avanzata, la menopausa, il fumo di sigaretta, il consumo elevato di alcol e caffè, alcuni farma-

ci come i contraccettivi orali, gli estrogeni e la ciclosporina e un ridotto introito dietetico, o assorbimento, di folati, vit B6 e vit B12. La vitamina B svolge, infatti, un ruolo sostanziale nel metabolismo dell'omocisteina ed esiste proporzionalità inversa fra i livelli di acido folico, di vit B6 e di vit B12 ed omocisteina. L'Omocistinuria è una malattia enzimopenica geneticamente determinata che si caratterizza per livelli molto elevati di omocisteina e mortalità precoce, spesso secondaria a malattie cardiovascolari riferibili ad aterosclerosi giovanile, anche in assenza di altri fattori di rischio. L'iperomocisteinemia si distingue in moderata (da 16 a 30 $\mu\text{mol/l}$), intermedia (da 31 a 100 $\mu\text{mol/l}$) e grave (>100 $\mu\text{mol/l}$). Uno studio ha dimostrato un incremento del rischio di 1,4 ad ogni incremento di 4 $\mu\text{mol/l}$ dei valori di omocisteinemia ed è stato registrato un tasso di mortalità 4,5 volte maggiore nei pazienti con livelli alti di omocisteinemia rispetto ai pazienti con valori ematici normali. Esiste, inoltre, una relazione di diretta proporzionalità tra i livelli plasmatici di omocisteina e la gravità della eventuale patologia cardiovascolare presente. L'incrementato rischio cardiovascolare indotto dall'iperomocisteinemia sarebbe ascrivibile alla induzione di disfunzione endoteliale (attraverso la formazione di radicali dell'ossigeno), stato procoagulativo e ossidazione della LDL-C, con ispessimento medio-intimale ed interferenza con la funzione vasodilatatrice ed antitrombotica dell'ossido nitrico.

Markers di infiammazione: fibrinogeno e proteina C reattiva: il fibrinogeno, che è un reagente di fase acuta, potrebbe essere un marker di infiammazione, considerato che la patologia aterosclerotica è in ultima analisi una patologia infiammatoria cronica. I livelli di fibrinogeno sono correlati al rischio cardiovascolare in modo indipendente dal profilo lipoproteico; elevati valori di fibrinogeno sono risultati associati alla insorgenza di AOP, IMA ed ictus. In un nostro studio su pazienti asintomatici ad alto rischio seguiti per 5 anni, quelli con un ispessimento intima-media o placca asintomatica delle carotidi all'esame basale hanno mostrato una frequenza di eventi fatali e non (cerebrali, coronarici e periferici), progressivamen-

te più alta rispetto ai soggetti con carotidi normali; inoltre, gli eventi fatali e non fatali sono risultati correlati in modo indipendente ai livelli di fibrinogeno e hsPCR. Il riscontro di iperfibrinogenemia, dunque, aumenta il rischio aterotrombotico; a tal riguardo è importante sottolineare come altri fattori di rischio quali fumo, diabete e contraccettivi orali possono a loro volta stimolare un incremento della fibrinogenemia. Un altro importante marker di flogosi correlato allo stato di infiammazione cronica dell'aterosclerosi è la proteina C-reattiva (PCR). Adoperando il dosaggio ad alta sensibilità della PCR (hsPCR), la sua normale concentrazione plasmatica è inferiore ad 1 mg/l; valori compresi tra 1 e 3 mg/LA identificano soggetti a rischio intermedio, mentre livelli tra 3 e 10 mg/LA soggetti ad alto rischio cardiovascolare, in accordo ad un recente statement dell'American Heart Association. Alcuni studi hanno confermato la sua importanza come fattore prognostico per la malattia cardiovascolare. Ad esempio, nel follow-up a 5 anni di pazienti con Diabete Mellito, è stato dimostrato come la presenza di alti livelli ematici di PCR e fibrinogeno correli con un rischio maggiore di eventi sia fatali che non fatali. Recenti studi hanno dimostrato, inoltre, che livelli elevati di PCR in soggetti asintomatici sono predittivi del successivo sviluppo di AOP nei successivi cinque anni.

Lipoproteina Lp (a): tra gli indici prognostici di rischio cardiovascolare troviamo anche la Lipoproteina Lp (a). Questa è una forma alterata di LDL e la sua concentrazione plasmatica viene indagata quando l'aterosclerosi si presenta in assenza di fattori di rischio e di dislipidemia. Benché un aumento del suo valore anche di 20 volte superiore al normale (circa 2 mg/dl) possa risultare inapparente non influenzando in modo sostanziale sulla colesterolemia totale, i pazienti con tali elevati valori presentano un maggiore rischio di andare incontro ad eventi coronarici. La Lp (a), infatti, può modulare la fibrinolisi, avendo una struttura simile a quella del plasminogeno ed ha numerosi effetti potenzialmente aterogeni tra cui l'accumulo di lipidi, la modulazione delle cellule endoteliali, la proliferazione delle cellule muscolari lisce ed il con-

trollo della neovascolarizzazione della placca. La Lp (a) è anche un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di AOP. Sul piano terapeutico solo i fibrati e l'acido nicotinico sembrano ridurre i livelli plasmatici di Lp (a).

Sindrome metabolica: anche la Sindrome Metabolica è considerata tra i fattori di rischio emergenti ed è su di essa che in questo momento si concentra l'attenzione dei medici e dei media. Si tratta di una sindrome caratterizzata dalla associazione, nello stesso individuo, di almeno tre dei seguenti elementi: ridotta tolleranza al glucosio, con una glicemia a digiuno compresa fra 100% e 125% mg; aumento della circonferenza addominale con obesità, che viene definita obesità di tipo centrale (>102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna); bassi livelli di colesterolo HDL (<40% mg nell'uomo e <50% mg nella donna); elevazione dei trigliceridi al di là di 150% mg; livelli di pressione arteriosa >130/85 mmHg; iperinsulinismo (resistenza insulinica). È proprio l'iperinsulinismo, tra tutti, a determinare la maggior parte del corteo dei fattori di rischio associati alla Sindrome Metabolica. Lo studio di Kuopio ha dimostrato come, in un follow-up di 12 anni, la frequenza di eventi cardiovascolari sia stata più che doppia nei pazienti con Sindrome Metabolica rispetto ai controlli. Inoltre, all'aumentare del numero delle componenti della Sindrome Metabolica (4 o 5 componenti), è stato dimostrato un proporzionale incremento dell'ispessimento intima-media a livello delle carotidi, una maggiore frequenza di placche carotidiche asintomatiche e, nello stesso tempo, anche di eventi cardiovascolari quali l'infarto, l'ictus e il TIA (14). È evidente, quindi, che i pazienti affetti dalla Sindrome Metabolica presentano un rischio aumentato di malattia coronarica ed esistono tutti i presupposti fisiopatologici per supporre che essi abbiano anche un aumentato rischio di arteriopatia obliterante degli arti inferiori, anche se non abbiamo al momento attuale dati basati sull'evidenza.

Il rischio cardiovascolare globale: sulla base delle evidenze relative all'azione dei fattori di rischio è nato il concetto di rischio cardiovascolare globale e sono state create le "carte del rischio".

Il rischio assoluto, infatti, può essere diviso in tre categorie: alto, intermedio, basso e, per quantificare il rischio cardiovascolare totale, la Task Force della Società Europea di Cardiologia raccomanda di utilizzare le cosiddette “Carte del Rischio Nazionali” (Risk Charts), che utilizzano l’impatto dei fattori di rischio tradizionali quali sesso, età, fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale, diabete e rapporto colesterolo/HDL-C sulle popolazioni nazionali. È bene sottolineare che i diversi fattori di rischio si potenziano tra loro in maniera esponenziale e non semplicemente additiva. Il rischio cardiovascolare totale o globale assoluto è, dunque, un indicatore dell’incidenza delle MCV e viene definito in termini di probabilità assoluta di sviluppare in 10 anni un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico, ictus): la soglia minima del rischio viene posta come $\geq 5\%$. Il rischio assoluto a 10 anni è $>20\%$ per la categoria alto rischio, fra 10 e 20 % per la categoria a medio rischio e $<10\%$ per quelli a basso rischio. Ai fini della stratificazione del rischio sono individuati come pazienti ad alto rischio i pazienti già in prevenzione secondaria, con storia di Sindrome Coronarica Acuta, Angina Stabile, portatori di stent coronarico o di bypass aorto-coronarico, i pazienti con aterosclerosi non coronarica sintomatica (carotidea, asse ilaco-femorale) ed i diabetici, nonché i pazienti che pur in assenza di manifestazioni cliniche di aterosclerosi, hanno più fattori di rischio e un rischio cardiovascolare stimato a 10 anni $>$ del 20%.

Mentre i pazienti ad alto rischio necessitano di trattamento intensivo, anche farmacologico, quelli a rischio intermedio e basso devono essere incoraggiati a seguire i programmi di prevenzione primaria.

Vasculopatia periferica e diabete

Tra le manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare un impatto rilevante assume, specie nel paziente diabetico, la vasculopatia periferica, essendone l’aterosclerosi la principale causa. Le vasculopatie periferiche (ABI $<0,9$) colpiscono circa il 10% della popolazione generale, raggiungendo

una prevalenza del 15-20% nella popolazione ultrasettantenne. Il National Health and Nutrition Examination Survey ha riscontrato negli USA una loro maggiore prevalenza negli individui neri non ispanici (7,8%) piuttosto che nei bianchi (4,4%), diversità di prevalenza che è stata confermata anche dal recente GENOA study. La prevalenza dell’AOP varia, infatti, in relazione alla razza, all’età, al sesso, alla presenza di fattori di rischio quali diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, iperomocisteminemia, abitudine al fumo di sigaretta, alla durata della malattia diabetica ed alla neuropatia ad essa correlata.

I soggetti diabetici hanno, infatti, un rischio aumentato di 3-4 volte di sviluppare una vasculopatia periferica e circa il 15% di essi presenta valori alterati di indice pressione caviglia-braccio (ABI), espressione di un’arteriopatia periferica ancora asintomatica.

Le lesioni segmentarie responsabili delle stenosi vascolari si localizzano in genere nei vasi di grosso e medio calibro, ma nei diabetici è tipico un interessamento arterioso più distale con un coinvolgimento soprattutto dei vasi poplitei e della gamba. Reperti anatomopatologici caratteristici sono placche aterosclerotiche associate a depositi calcifici, assottigliamento della tunica media dei vasi, distruzione irregolare del tessuto muscolare e delle fibre elastiche, stenosi vascolari in serie e trombi di fibrina e piastrine. Tali lesioni vascolari possono essere responsabili di claudicatio intermittens con insorgenza di un dolore più o meno intenso associato a crampi o affaticamento muscolare durante lo sforzo e regressione a riposo nelle forme di minore gravità.

Classificazione, sintomi e segni dell’arteriopatia periferica

Leriche e Fontane hanno, infatti, distinto quattro stadi evolutivi della malattia a seconda dell’entità del danno funzionale, in relazione alla compromissione della distanza di marcia prima che compaia il dolore muscolare o crampo (ai glutei, alla coscia o al polpaccio a seconda del segmento arterioso stenosato): I stadio: assenza di sintomi; II stadio: dolore da sforzo ovvero claudicatio intermittens (stadio II A: autonomia di marcia >200 metri;

stadio II B: autonomia di marcia <200 metri); III stadio: comparsa di dolore a riposo (spesso notturno); IV stadio: presenza di lesioni tessutali trofiche periferiche (necrosi e gangrena) (Tabella 1).

La soglia dolorosa è influenzata da numerose variabili quali la velocità di marcia, la pendenza del terreno, le condizioni ambientali (temperatura, vento), il grado di allenamento del soggetto. L'evoluzione verso l'ischemia critica, con dolore a riposo ed ulcerazioni trofiche che possono arrivare fino alla gangrena secca o umida, è più frequente nei diabetici. Nei diabetici è molto più frequente la gangrena umida a causa dell'iperglicemia che rappresenta un ottimo "pabulum" per l'attecchimento dei germi.

In realtà, abbastanza spesso, nei pazienti diabetici (a causa della concomitante neuropatia presente in circa il 50% dei diabetici di lunga data) la sintomatologia dolorosa può essere alquanto atipica e vaga o addirittura assente. Un recente report del National Health and Nutritional Examination Survey ha valutato una popolazione non selezionata di 2.174 soggetti di età > ai 40 anni. La prevalenza della vasculopatia periferica (ABI <0,9) è stata del 2,5% circa nel sottogruppo di soggetti fino ai 59 anni e del 14,5% nei soggetti di età >70 anni. Il 15% degli uomini ed il 5% delle donne arruolate che erano asintomatici, hanno presentato all'autopsia una stenosi > del 50% in almeno un'arteria della gamba; il 30% dei soggetti ai quali è stata dimostrata all'autopsia la presenza di un'occlusione completa ad una delle coronarie era asintomatico. Proprio la neuropatia e la conseguente mancanza di una sintomatologia importante favo-

risce spesso la progressione della malattia, essendo ritardati la diagnosi e l'intervento terapeutico. Infatti, la neuropatia, interferendo, con i normali meccanismi di protezione, consente al paziente di subire un trauma maggiore e ripetitivo del piede, senza avvertire il dolore. La propriocezione alterata spesso favorisce un carico anomalo durante la deambulazione che può comportare la formazione di calli o ulcerazioni. In questi pazienti, la neuropatia motoria e sensitiva determinano, inoltre, un'alterazione della meccanica della muscolatura con cambiamenti strutturali del piede quali dito a martello o giunture di Charcot. Le concomitanti alterazioni del circolo ematico superficiale nel piede promuovono la secchezza della cute e fissurazioni soggette facilmente ad ingrandirsi ed infettarsi proprio a causa della stessa arteriopatia periferica e della difficoltà di riparazione delle ferite. Per questi motivi il 15% circa dei pazienti diabetici sviluppa un'ulcera al piede e un sottogruppo importante di essi va incontro ad amputazione: il DM è, infatti, la principale causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori. È di estrema importanza, quindi, avviare nel diabetico procedure di screening che si avvalgono di un esame dei piedi che verifichi il flusso sanguigno, la sensibilità e le condizioni delle unghie, che verifichi la presenza di deformità del piede (piede di Charcot) e che identifichi i punti di potenziale ulcerazione.

Diagnosi di arteriopatia periferica

La diagnosi di vasculopatia periferica si basa sostanzialmente sulla valutazione clinica del

Tabella 1 Classificazione dell'arteriopatia periferica

Fontaine		Rutherford		
Stadio	Clinica	Grado	Categoria	Clinica
I	Asintomatico	0	0	Asintomatico
IIa	Claudicatio leggera	I	1	Claudicatio leggera
IIb	Claudicatio moderata-	I	2	Claudicatio moderata
	Severa	I	3	Claudicatio severa
III	Dolore ischemico a riposo	II	4	Dolore ischemico a riposo
IV	Ulcera o gangrena	III	6	Ulcere maggiori

paziente (anamnesi ed esame obiettivo) e sulla esecuzione, in prima istanza, di esami non invasivi. I principali reperti obiettivi diagnostici della insufficienza arteriosa sono forniti da: riduzione o assenza dei polsi periferici a valle della stenosi (od occlusione), presenza di soffi in sede di stenosi, atrofia dei muscoli della coscia o della gamba che, nelle forme croniche, può associarsi a perdita dei peli, ipotermia, pallore cutaneo ed aspetto lucente dell'epidermide.

Il successivo step diagnostico prevede l'esecuzione di indagini non invasive tra le quali rilevante importanza è assunta dalla misurazione dell'indice di pressione caviglia-braccio (ABI) e dalla flussimetria doppler. In particolare la valutazione dell'ABI ha dimostrato di avere elevato potere diagnostico con una sensibilità del 95% ed una specificità del 100% nella individuazione della vasculopatia periferica. In presenza di una stenosi emodinamicamente significativa agli arti inferiori si verificherà un calo di pressione responsabile di una riduzione del rapporto tra pressione alla caviglia ed al braccio che, nei pazienti con arteriopatia periferica, sarà < di 0,90 (valori <0,5 indicheranno la presenza di una ischemia severa). La valutazione dell'ABI ha assunto un valore diagnostico tanto importante da costituire oggi un vero e proprio marker di rischio cardiovascolare: nello studio di Edimburgo (15) è stato osservato come i pazienti con un indice di pressione caviglia-braccio normale ($ABI > 1,1$) presentassero nel follow-up a 6 anni una frequenza di eventi dell'1,4%, mentre i pazienti con un indice di pressione caviglia-braccio inferiore a 0,7 avessero un rischio di sviluppare un evento coronarico aumentato più del doppio. Nello studio HOPE, 3099 fra i pazienti arruolati presentavano un basso valore di ABI (<0,9). Lo studio dimostrò che un $ABI < 0,9$ era un indice fortemente predittivo di morbilità e mortalità sia in pazienti con AOP sintomatica che in quelli con AOP asintomatica.

Una recente metanalisi ha evidenziato che un $ABI < 0,9$ era fortemente correlato ad una maggiore incidenza di mortalità cardiovascolare, indipendentemente dal Framingham Risk Score. Inoltre, Allison nel "The Rancho Bernardo Study", dimostrò come soggetti con un $ABI < 0,9$ avesse-

ro anche un maggiore deposito di calcio a livello valvolare aortico e mitralico rispetto a soggetti con ABI normale. Resnick ha anche dimostrato che i diabetici con $ABI > 1,4$ avevano un incremento del rischio di eventi cardiovascolari, trattandosi, in tal caso, di pazienti nei quali le arterie tibiali sono divenute calcifiche e quindi incompressibili, per cui l'indice risulta erroneamente troppo elevato mentre, viceversa, il loro albero vascolare è fortemente compromesso.

Uno step diagnostico ulteriore è costituito dalla esecuzione di una prova da sforzo sul tappeto ruotante: la claudicatio intermittens è un sintomo della AOP che limita l'abilità di marcia del paziente, comportando una riduzione della performance fisica che potrà essere valutata e quantificata con questo esame come tempo di marcia libero da dolore.

Il ricorso a metodiche quali l'angio-RM, l'angio-TAC o l'angiografia con mezzo di contrasto non è indicato di routine ma solo in previsione di un intervento di rivascolarizzazione.

Prognosi dell'arteriopatia periferica

La prognosi della AOP è fortemente legata allo stadio di presentazione dell'arteriopatia ed è alquanto variabile, potendo assumere un andamento lento e favorevole o uno a decorso rapido e complicato; dipende molto dalla completa o incompleta correzione dei fattori di rischio e particolarmente dalla cessazione dell'abitudine al fumo e dalla correzione dei livelli glicemici alterati. Inoltre, la prognosi è migliore per le localizzazioni prossimali che, in genere, si associano ad un maggiore sviluppo di circoli collaterali e ad una più frequente conservazione dell'arto. La mortalità è 2-3 volte più elevata rispetto alla popolazione generale (50% per malattia coronarica, 10% per malattia cerebro-vascolare) e perfino la malattia asintomatica dimostra un aumentato rischio di mortalità.

Prevenzione e Terapia della AOP

Un intervento precoce è di estrema importanza ai fini del controllo della progressione della malattia aterosclerotica e della riduzione del rischio car-

diovascolare: la storia naturale delle arteriopatie periferiche è anche strettamente dipendente dalla gravità della coronaropatia e vasculopatia cerebrale che l'accompagnano, essendo l'aterosclerosi una malattia polidistrettuale. Il tasso di sopravvivenza di pazienti claudicanti è di circa il 50% a 10 anni ed il decesso è, in genere, conseguente all'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. La prognosi risulta, però, maggiormente sfavorevole proprio nei pazienti con diabete mellito o che presentano un maggiore numero di fattori di rischio associati.

Gli scopi della terapia dell'arteriopatia periferica, anche nel paziente diabetico, sono:

1. evitare la progressione dell'aterosclerosi e il viraggio dello stadio clinico dell'arteriopatia (da I a IV stadio) attraverso la correzione dei fattori di rischio, evitando possibilmente il manifestarsi di lesioni trofiche e gangrena o comunque cercando di limitarne l'estensione;
2. allungare la distanza di marcia se il paziente accusa il sintomo claudicatio, migliorando così la qualità della vita;
3. migliorare la sopravvivenza, prevenendo gli eventi cerebro e cardiovascolari fatali e non fatali.

Le linee guida dell'American of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e la TASC II suggeriscono, come primo approccio terapeutico, un intervento volto dapprima alla correzione di eventuali fattori di rischio presenti.

A) Evitare la progressione dell'aterosclerosi attraverso la correzione dei fattori di rischio

Cessazione dell'abitudine al fumo: è stato già esposto come il fumo sia associato ad una progressione della malattia aterosclerotica in entrambi i sessi ed a tutte le età, in modo direttamente proporzionale alla quantità di sigarette fumate, aumentando il rischio di trombosi, instabilità della placca, morte cardiovascolare. Dalla cessazione del fumo deriva un importante beneficio caratterizzato proprio da una significativa riduzione della comparsa di tali eventi sfavorevoli, inclusa la AOP. Diversi studi hanno dimostrato un miglioramento della durata della marcia dopo la cessazione

del fumo, anche se tale risultato non è stato ottenuto in tutti i pazienti.

I pazienti con AOP dovrebbero, dunque, essere incoraggiati alla cessazione dell'abitudine al fumo, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare e la progressione della malattia, senza però ricevere promesse riguardo una cessazione della eventuale sintomatologia dolorosa presente immediatamente dopo la cessazione del fumo.

Recenti studi randomizzati hanno dimostrato, inoltre, che l'uso del bupropione in fumatori con malattia cardiovascolare è stato associato ad un tasso di astinenza dal fumo rispettivamente a 3-6-12 mesi del 34%-27%-22% vs rispettivamente il 15%-11%-9% dei soggetti in trattamento col solo placebo. L'associazione terapeutica di bupropione e piccole quantità di nicotina hanno fatto ottenere migliori risultati, specie se accompagnati da programmi di attività fisica.

Riduzione del peso corporeo: il trattamento dell'obesità costituisce un'essenziale componente di un qualsiasi programma terapeutico. È importante ottenere in questi pazienti una riduzione del peso corporeo con un target ideale di BMI <25: i medici dovrebbero consigliare a tutti i pazienti abitudini alimentari corrette ed attività fisica per il mantenimento del peso forma. Fondamentale è una dieta povera di grassi saturi ed un apporto calorico adeguato: a tale fine la dieta mediterranea è la migliore, suggerendo il giusto consumo quotidiano di pasta e pane, abbondanti quantità di frutta e verdura, legumi e cereali, olio d'oliva vergine ed extravergine ed una piccola quantità di formaggio e yogurt magri. È necessario, però, che la dieta sia affiancata da un programma di attività fisica: recentemente il National Institute of Health Consensus Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health ha stabilito un obiettivo di almeno 30 minuti giornalieri di attività fisica moderata. L'esercizio fisico migliora, infatti, la sensibilità all'insulina, l'assetto lipidico ed aumenta la massa magra.

Correzione delle dislipidemie: le linee guida del NCEP-ATP-III raccomandano nei soggetti con 0 o 1 fattori di rischio livelli di colesterolo LDL <160 mg/dl; nei pazienti con più di 2 fattori di rischio

il livello auspicabile dovrebbe essere <130 mg/dl; nei pazienti con un evento cardiovascolare maggiore pregresso o una “malattia CHD equivalente” ovvero una arteriopatia periferica sintomatica o diabete, l’LDL-C dovrebbe essere inferiore ai 100 mg/dl (<70 mg/dl nei pazienti ad altissimo rischio, ad esempio con pregresso IMA e diabete e altri fattori di rischio), con un valore di HDL-C >40 mg/dl per gli uomini e >50 mg/dl per le donne. Giova ricordare che la recente revisione AHA/ACC ha modificato l’obiettivo di <70 mg/dl di colesterolo LDL da opzionale a ragionevole. Recenti metanalisi hanno constatato che ad ogni riduzione di 1 mmol/L del livello di LDL-C è associata una riduzione del 2% del rischio cardiovascolare e che tale beneficio si apprezza anche in pazienti con normali livelli basali di colesterolo secondo il consolidato principio “lower is better”.

Il controllo del profilo lipidico potrà essere ottenuto mediante l’associazione di una dieta povera di acidi grassi, attività fisica aerobica e perdita di peso; tuttavia, per raggiungere il target raccomandato di LDL-C è quasi sempre necessaria una terapia farmacologica con l’impiego di statine.

Le statine hanno dimostrato in studi di prevenzione primaria (WOSCOPS con la pravastatina, ASCOT con l’atorvastatina), primaria e secondaria (HPS con la simvastatina), o soltanto di prevenzione secondaria (4S con la simvastatina, CARE e LIPID con la pravastatina e GREACE con l’atorvastatina) la capacità di ridurre significativamente il colesterolo totale ed LDL e di aumentare modestamente il colesterolo HDL, riducendo anche l’incidenza di eventi cardiovascolari e la mortalità (*Figura 6*), particolarmente nei pazienti diabetici.

Lo studio 4S ha anche dimostrato che il trattamento con simvastatina consente di ottenere una riduzione del 38% del rischio di insorgenza di AOP o di peggioramento di una claudicatio intermittens preesistente al momento dell’arruolamento.

La niacina è un farmaco utilizzato al fine di aumentare il livello di HDL-C, che, nei pazienti con arteriopatia periferica, è stato associato ad una riduzione dell’aterosclerosi femorale e coronarica.

La trigliceridemia dovrebbe essere mantenuta sotto i 150 mg/dl. Essa costituisce un fattore di rischio più significativo nelle donne e, come indicato nel-

lo studio PROCAM, rappresenta un fattore di rischio addizionale solo se associata ad un aumento delle LDL ed a diminuzione delle HDL, associazione caratteristica della Sindrome Metabolica. Le ipotesi circa il ruolo svolto dai trigliceridi nell’atero-trombosi fanno capo al riscontro di incrementati livelli di lipoproteine “piccole e dense”, con aumento dei livelli di fibrinogeno e fattore VII. I pazienti con AOP spesso presentano alterazioni dei livelli di HDL-C e del metabolismo dei TG. L’utilizzo dei fibrati in pazienti con pregresso evento cardiovascolare e livelli di HDL-C <40 mg/dl ed LDL-C >140 mg/dl è associato ad una riduzione dell’incidenza di nuovi eventi e di morte cardiovascolare.

Correzione del profilo pressorio: elevati livelli di pressione arteriosa comportano un aumento del rischio di insorgenza di arteriopatia periferica di 2-3 volte. Per questo le linee guida supportano la necessità di un trattamento antipertensivo aggressivo specie nel paziente diabetico. Studi come l’UKPDS e l’HOT (Hypertension Optimal Treatment) hanno dimostrato che un trattamento antipertensivo aggressivo riduce il rischio di eventi cardiovascolari, specie in pazienti diabetici. Il Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure raccomanda, quindi, in prevenzione primaria di mantenere la pressione arteriosa sotto i valori soglia stabiliti di 140/90 mmHg. Tale cut off si abbassa ulteriormente a 135/85 mmHg se l’ipertensione è associata alla presenza di altre patologie concomitanti quali scompenso cardiaco o insufficienza renale ed a <130/80 mmHg se l’ipertensione è associata a diabete che eleva di per sé il rischio cardiovascolare. Tale target va perseguito anche con l’ausilio di un trattamento farmacologico se la correzione dello stile di vita (dieta, attività fisica, abolizione del fumo, calo ponderale) non fosse sufficiente. L’ipertensione non trattata, infatti, comporta una riduzione dell’aspettativa di vita di circa 10-20 anni ed il livello di tale accelerazione è in parte correlato alla gravità dell’ipertensione stessa. Anche i pazienti con ipertensione modesta, se lasciati senza terapia per un periodo di 7-10 anni presentano un rischio elevato di complicanze d’organo correlate all’ipertensione quali ipertrofia ventricolare sinistra, insuf-

ficienza cardiaca, retinopatia, AOP, eventi cerebrovascolari e insufficienza renale. D'altra parte, data l'alta disponibilità di farmaci antipertensivi oggi non è difficile riuscire a trattare l'ipertensione arteriosa.

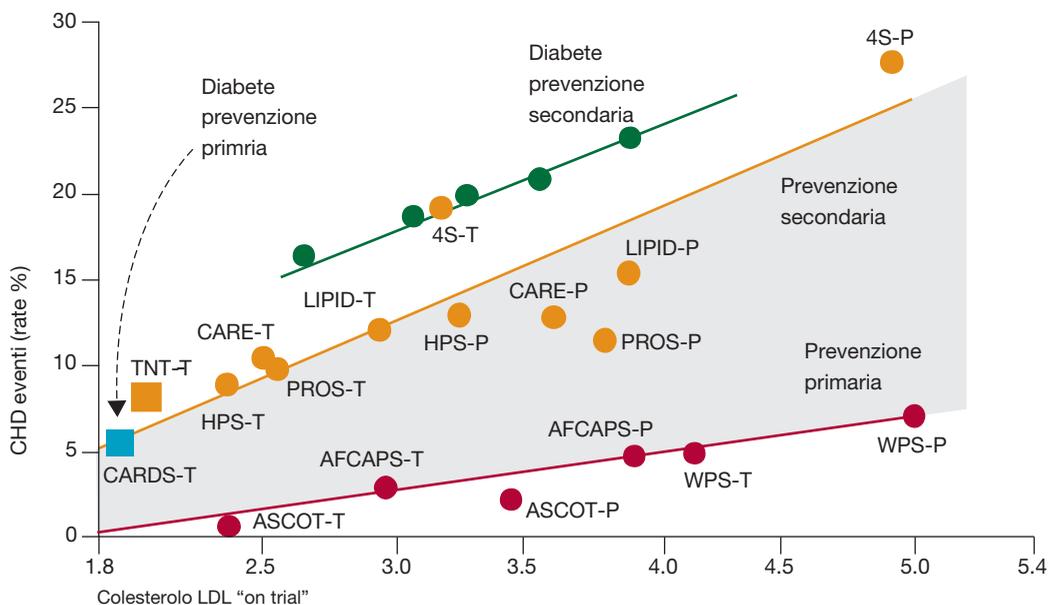
Secondo lo studio ALLHAT, degli oltre 40 mila soggetti trattati, il 63% era ben controllato dalla terapia, e di questi il 36% con un solo farmaco, il 33% con due farmaci e gli altri con 3 o 4 farmaci. Il beneficio apportato in termini di riduzione dei livelli pressori da classi di farmaci come i diuretici, i calcio antagonisti, i beta-bloccanti, e gli ACE-inibitori è stato da tempo documentato ed ora nuovi farmaci come i sartani hanno mostrato il loro valore, specie nel trattamento di pazienti diabetici o ad elevato rischio cardiovascolare.

In particolare, per quanto riguarda il trattamento antiipertensivo da preferire nel paziente diabetico con AOP, si possono usare in ordine di preferenza: gli ACE-inibitori per i quali esistono anche studi che dimostrano un miglioramento della distanza di marcia, i sartani, gli alfabloccanti, i calcio-antagonisti (tutte categorie di farmaci che non hanno alcuna influenza negativa sul metabolismo glicidico e lipidico) ed i betabloccanti. Questi ultimi,

in alcuni pazienti, possono accentuare la sensazione di arto freddo, già presente nell'arteriopatia e, in linea di massima, sono da evitare nei pazienti con ischemia critica degli arti inferiori, a meno che non sia contemporaneamente presente una cardiopatia ischemica sintomatica. I diuretici tiazidici vanno preferibilmente adoperati come farmaci di associazione, in quanto possono avere effetti negativi sul metabolismo glicidico. Gli ACE inibitori ed i sartani sono particolarmente raccomandati nei pazienti con nefropatia diabetica per i loro effetti favorevoli nel ridurre la microalbuminuria e la progressione dell'insufficienza renale e nei pazienti con scompenso cardiaco per la capacità di ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni.

Correzione del profilo glicemico: il diabete aumenta il rischio di arteriopatia periferica di 4-5 volte; inoltre, i pazienti diabetici spesso presentano altri fattori di rischio associati, e la concomitante neuropatia e la maggiore suscettibilità alle infezioni contribuiscono ad aumentare il rischio. Diversi studi hanno dimostrato l'importanza di un trattamento ipoglicemizzante aggressivo al fine di ridurre le complicanze microvascolari e l'insor-

Figura 6 Effetti della terapia ipolipemizzante sull'incidenza di eventi CV in trials sulle statine



genza dell'arteriopatia periferica. Queste appaiono direttamente correlate al controllo metabolico valutato mediante HbA1c: nei soggetti diabetici a ciascun incremento dell'1% dell'HbA1c corrisponde un aumento del 26% circa del rischio di sviluppare una AOP (Figura 3). Inoltre è stato dimostrato che il beneficio del migliore controllo glicemico si realizza nell'intero range di valori di HbA1c e ciò indica che non esiste una soglia ottimale al di sotto della quale ridurre i valori di HbA1c per prevenire le complicanze del diabete. L'implicazione clinica di questa osservazione è che l'obiettivo della terapia dovrà essere quello di raggiungere un livello di HbA1c sicuramente < del 7% come suggerito anche dalla TASC2, ma comunque il più possibile vicino al normale, senza esporre il paziente ad un rischio eccessivo di ipoglicemia. Lo studio UKPDS ha dimostrato che correggere efficacemente l'ipertensione e l'iperglicemia consente una riduzione del rischio di AOP del 49% e lo studio STENO2 ha evidenziato che correggere in modo aggressivo tutti i fattori di rischio del paziente diabetico consente di dimezzare la mortalità cardiovascolare in un follow-up a anni.

Correzione dei livelli di omocisteinemia e PCR: valori elevati di omocisteinemia rappresentano un fattore di rischio indipendente di AOP (Figura 4). Nonostante importante ridurre alti livelli di omocisteina, in realtà non può essere applicato all'omocisteina lo stesso principio "the lower is better" applicato, invece, ai livelli di colesterolo: diversi studi, infatti, non hanno dimostrato alcuna riduzione del rischio cardiovascolare per trattamenti di livelli di omocisteina inferiori ai 20 mmol. Anche alcuni markers di infiammazione sono stati associati allo sviluppo dell'aterosclerosi ed alla maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. In particolare la PCR è indipendentemente associata alla insorgenza di AOP (Figura 4).

Da questo punto di vista l'impiego delle statine è di estrema importanza, non solo per il loro effetto ipolipemizzante, ma anche perchè il loro beneficio potrebbe comprendere meccanismi che contemplano una azione antinfiammatoria con significativa riduzione dei livelli plasmatici di PCR. L'idea di tale effetto pleiotropico diretto delle statine è deri-

vata dall'osservazione che effetti benefici si ottengono anche per livelli di colesterolo normali e dal fatto che le statine esplicano un effetto favorevole sulla prevenzione cardiovascolare in tempi più rapidi rispetto a quanto osservato con altri ipolipemizzanti quali colestiramina o fibrati, confermando, così, proprietà antiaterogene dirette.

B) Terapia medica, rivascolarizzazione, riabilitazione

Oltre alla correzione dei principali fattori di rischio presenti, la terapia delle vasculopatie periferiche si basa su misure di supporto generali, somministrazioni di farmaci vasoattivi e rivascolarizzazione dell'arto con angioplastica o di tipo chirurgico. Tra le misure di supporto, notevole importanza riveste una scrupolosa igiene dei piedi, l'utilizzo di creme emollienti al fine di ridurre la secchezza dell'epidermide, un'attenta scelta di scarpe comode e traspiranti per ridurre il rischio di traumi. Per quanto riguarda l'intervento farmacologico, diversi farmaci sono utilizzati per migliorare la qualità di vita del paziente, ridurre i sintomi presenti ed aumentare la distanza di marcia.

Cilostazolo: è un inibitore della fosfodiesterasi dotato di attività vasodilatante ed antiaggregante piastrinica che si è dimostrato capace di migliorare l'andatura nei pazienti con claudicatio in diversi trials clinici. Il beneficio apportato da questo farmaco è stato dimostrato anche da una metanalisi che includeva i risultati di sei studi controllati e randomizzati con un coinvolgimento complessivo di 1.751 pazienti di cui 740 randomizzati all'assunzione di placebo, 281 all'assunzione di 50 mg di cilostazolo 2 volte/die e 232 randomizzati all'assunzione di 100 mg di cilostazolo 2 volte/die. I risultati hanno dimostrato un netto beneficio del cilostazolo vs placebo con un miglioramento della distanza di marcia di 50-70 metri e della qualità di vita dei soggetti trattati.

Naftidrofuryl: è un antagonista recettoriale della 5-idrossitriptamina che sembra migliorare il metabolismo muscolare e ridurre l'aggregazione eri-

trocitaria e piastrinica. I risultati di una metanalisi che includeva 5 studi che arruolavano complessivamente 888 pazienti con claudicatio intermittens, dimostrano che questo farmaco aumenta la distanza di marcia libera da dolore di circa il 26% più del placebo. Questi effetti benefici sulla distanza di marcia e sulla qualità di vita sono stati confermati da altri recenti studi che hanno seguito 1.100 pazienti in trattamento con 600 mg/die di naftidrofuryl, per un follow up di 6-12 mesi.

Propionil-L carnitina: i pazienti con AOP sviluppano alterazioni metaboliche a carico dei muscoli scheletrici degli arti inferiori. La sintomatologia non è, quindi, solo secondaria alle alterazioni del circolo, ma anche alla sofferenza muscolare. La Propionil-L-carnitina interagisce col metabolismo ossidativo muscolare, migliorando le performance di marcia e la qualità di vita del paziente, senza indurre effetti collaterali come dimostrato in diversi trials multicentrici internazionali (Brevetti et al.).

Altri farmaci: la pentossifillina è un farmaco che agisce migliorando la deformabilità eritrocitaria e in diversi studi clinici ha dimostrato di aumentare la distanza di marcia di pazienti con claudicatio intermittens. Tuttavia, una recente metanalisi ha evidenziato che tale aumento non è significativamente diverso da quello indotto dal placebo. Con meccanismo simile agisce il buflomedil. Anche il defibrotide, in un trial multicentrico italiano, ha mostrato di incrementare abbastanza la distanza di marcia dei pazienti con claudicatio intermittens.

Terapia dell'ischemia critica e rivascolarizzazione dell'arto: nonostante l'intervento terapeutico, spesso la AOP progredisce verso l'ischemia critica (CLI) (III-IV stadio Fontane) caratterizzata da dolore a riposo che dura da più di 2 settimane ed è sensibile soltanto agli analgesici maggiori, pressione sistolica alla caviglia <50 mmHg e/o all'alluce <30 mmHg, lesioni cutanee come ulcere o gangrena. Nei diabetici è particolarmente temibile la gangrena umida, a causa della sovrapposizioni di infezioni batteriche. A dif-

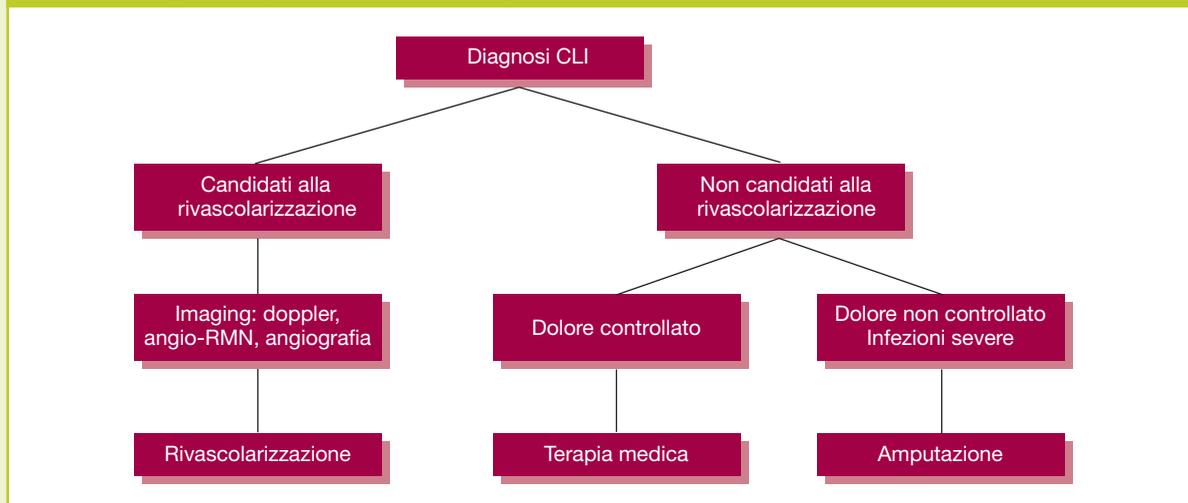
ferenza della claudicatio intermittens, l'ischemia critica minaccia la sopravvivenza dell'arto o di parte di esso e produce una disabilità permanente a causa della persistenza del dolore ischemico. L'intervento terapeutico dovrà essere volto al controllo della sintomatologia dolorosa (paracetamolo ed anti-infiammatori non steroidei) e dell'insorgenza di eventuali infezioni, alla guarigione delle ulcere ischemiche, al miglioramento della qualità di vita del paziente, aumentando la sopravvivenza e ritardando quanto più possibile il bisogno che eventuali interventi di amputazione.

Il gold standard terapeutico è rappresentato, ove possibile, dalla riperfusione del circolo occluso, la cui attuazione dipende però dallo status e dalle comorbidità del paziente (Figura 7).

Mentre nei pazienti con AOP al I e II stadio di Fontaine in genere si attua soltanto la terapia medica, nei pazienti con AOP al III e IV stadio di Fontaine è necessario attuare la rivascolarizzazione dell'arto. Generalmente per le stenosi/occlusioni arteriose prossimali si preferisce l'angioplastica percutanea, eventualmente con applicazione di stent. Quando vi sono diverse stenosi in serie o se i vasi interessati sono distali, come spesso si verifica nell'arteriopatia periferica, è preferita la rivascolarizzazione chirurgica con applicazione di by-pass.

Le prostaglandine PGI₂ (iloprost) e PGE₁ (alprostadi), somministrate a cicli, sembrano migliorare il dolore a riposo e favorire parzialmente la guarigione di lesioni trofiche, nei pazienti con ischemia critica che non sono rivascolarizzabili o nei quali la rivascolarizzazione si è rivelata un insuccesso.

Prima e dopo la rivascolarizzazione, l'ulcera potrebbe richiedere altri interventi quali la rimozione del tessuto necrotico/fibrotico e la guarigione di eventuali infezioni presenti che costituiscono una complicanza severa delle ulcere neuroischemiche e richiedono un trattamento urgente. Specie nel paziente diabetico le infezioni dovrebbero essere diagnostiche quanto prima e trattate in modo aggressivo. Si tratta più frequentemente di infezioni polimicrobiche causate da cocchi gram positivi, gram negativi ed anaerobi. Un trattamento antibiotico empirico dovrà essere intrapreso

Figura 7 Algoritmo per il trattamento dei pazienti con ischemia critica

immediatamente ed eventualmente rivalutato dopo l'individuazione dei microrganismi patogeni tramite coltura. Dopo circa tre giorni (necessari al ripristino del circolo ed alla demarcazione della zona ischemica) dalla rivascolarizzazione la TASC2 suggerisce l'attuazione di eventuali procedure di salvataggio con l'amputazione di minime porzioni di piede ischemico. La scelta dell'appropriato livello di amputazione dovrà anche tenere conto delle forze meccaniche e pressorie del piede che non dovrebbero essere alterate al fine di non causare ulteriori future sollecitazioni traumatiche.

Le amputazioni (che dovranno essere quanto più limitate per numero ed estensione) si rendono indicate o necessarie qualora non si riesca a debellare un'infezione che possa mettere in pericolo la vita del paziente, in caso di dolore non controllato, o in presenza di una necrosi estesa distruttiva per il piede. La decisione di compiere un'amputazione e la scelta del livello da amputare dovrebbero tenere conto del grado di guarigione raggiungibile e della possibilità di riabilitazione e miglioramento della qualità di vita del paziente. Oggi, recenti dati riguardanti la biologia delle ulcere hanno condotto allo sviluppo di nuove tecniche come l'utilizzo di equivalenti cutanei e fattori di crescita (bFGF) che sembrano risultare utili. Il fattore ricombinante di crescita derivato dalle pia-

strine presenta alcuni benefici, integrando la terapia di base. Anche se ancora mancano prove certe della sua efficacia, anche l'ossigeno iperbarico è utilizzato.

Riabilitazione: Il trattamento farmacologico dovrà essere accompagnato da una corretta riabilitazione fisica: è stato dimostrato il beneficio in termini di miglioramento delle abilità fisiche ed aumento della distanza di marcia ottenuto con l'attuazione di programmi di esercizi supervisionati (22). Obiettivo della riabilitazione è, dunque:

- stimolare lo sviluppo del circolo collaterale;
- aumentare la capacità funzionale e l'adattamento del muscolo allo sforzo;
- migliorare il deficit circolatorio senza ridurre la pressione arteriosa periferica;
- migliorare il lavoro in aerobiosi del muscolo.

I programmi riabilitativi dovrebbero prevedere, per circa tre mesi, almeno tre sedute di esercizio settimanali della durata di almeno 30 minuti ciascuno, durata che sarà progressivamente aumentata fino ad un'ora nelle sessioni successive. Durante lo svolgimento delle sedute riabilitative, la prova sarà di volta in volta regolata gradualmente per velocità e livello di difficoltà in modo da ottenere ogni volta almeno 5 minuti di marcia libera da dolore ed un progressivo miglioramento della performance del paziente.

C) Prevenzione degli eventi cerebro e cardiovascolari fatali e non fatali

Come accennato in precedenza il paziente con AOP spesso è portatore di aterosclerosi polidistrettuale e in genere l'exitus è determinato da una complicanza vascolare cardiaca o cerebrale. Diversi trials condotti con classi differenti di farmaci hanno dimostrato di poter ridurre l'incidenza di eventi cerebro- e cardiovascolari fatali e non fatali, in particolare le statine, gli antiaggreganti piastrinici e gli Ace inibitori.

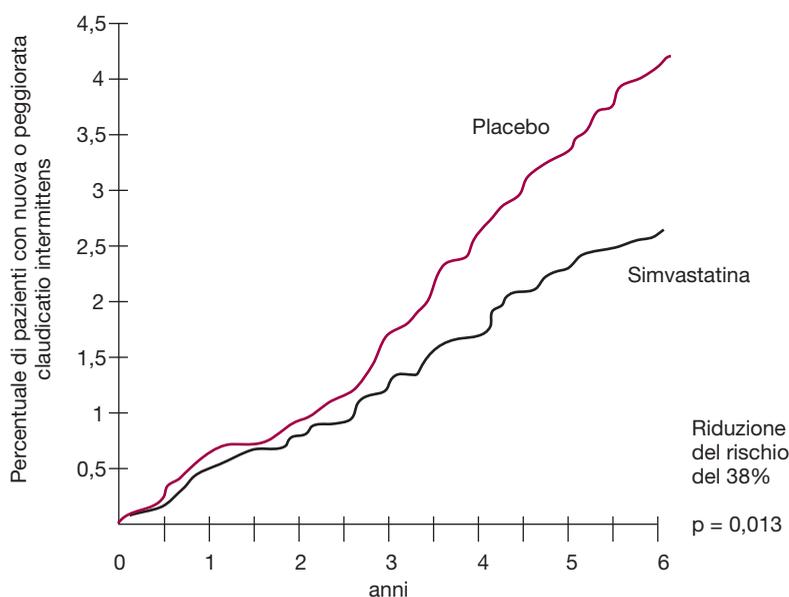
Statine: Lo studio 4S, studio clinico randomizzato, in doppio cieco contro placebo, aveva l'obiettivo di valutare l'effetto della riduzione del colesterolo con simvastatina (20-40 mg/die) sulla mortalità e morbilità in pazienti con cardiopatia ischemica. 4.444 pazienti con angina o precedente infarto miocardico e colesterolemia compresa fra 209 e 304 mg/dl in dieta ipocolesterolemizzante sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o placebo. Nel periodo mediano di follow-up di 5,4 anni, la simvastatina ha ridotto il coleste-

rolo totale (-25%), il colesterolo LDL (-25%) e aumentato il colesterolo HDL (+8%), ha ridotto gli eventi coronarici maggiori e il ricorso alla rivascolarizzazione così come la mortalità coronarica e la mortalità totale. Inoltre, ha dimostrato una riduzione del 38% del rischio di insorgenza di AOP o di peggioramento della claudicatio intermittens in pazienti con AOP preesistente al momento dell'arruolamento (Figura 8).

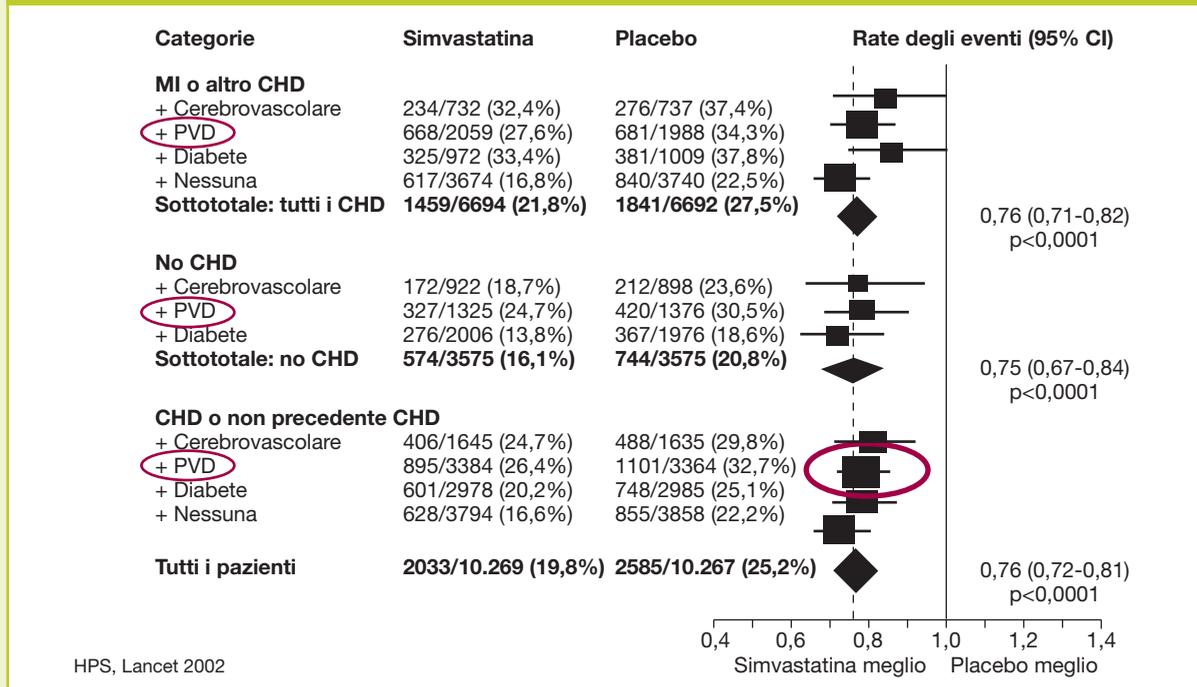
Lo studio HPS (Figura 9) ha arruolato 20.500 soggetti ad elevato rischio di eventi cardiovascolari, includendo 6.748 pazienti con AOP, molti dei quali senza storia di pregressi eventi cardiovascolari maggiori e con livelli di LDL-C medio-bassi al momento dell'arruolamento. Tali pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di simvastatina 40 mg/die, vitamine antiossidanti, trattamento combinato dei due, o placebo e seguiti per un follow-up di cinque anni.

L'assunzione della simvastatina è stata associata ad una riduzione del 12% della mortalità totale, del 27% dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, del 16% dell'incidenza di rivascolarizzazione non-coronariche. Nei pazienti con AOP

Figura 8 Studio 4S: risultati nei pazienti con claudicatio intermittens



Pedersen TR, et al. Am J Cardiol 81; 1998

Figura 9 Prevenzione secondaria: effetti delle statine sull'incidenza di eventi CV in pazienti con PAD

la riduzione di eventi vascolari nel follow-up a 5 anni è stata del 24%.

Lo studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), studio randomizzato in doppio cieco atorvastatina 10 mg vs placebo, è stato sospeso prima del termine prefissato a causa degli eventi benefici, in termini di riduzione di eventi cardiovascolari, riportati nel gruppo in trattamento con atorvastatina 10 mg. Sono stati arruolati allo studio 10.305 soggetti ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, con almeno tre altri fattori di rischio cardiovascolare tra cui arteropatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, diabete, pregresso ictus o TIA, età >55 anni, proteinuria, fumo di sigaretta. Tutti gli endpoint primari e secondari sono stati raggiunti, ottenendo una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e della mortalità. In particolare è stata ottenuta nel gruppo di pazienti in trattamento con atorvastatina, una riduzione del 27% del rischio di ictus fatale e non fatale, del 36% di infarto non fatale e cardiopatia ischemica fatale.

Antiaggreganti piastrinici: l'acido acetilsalicilico (ASA) ha manifestato un chiaro beneficio nel-

la prevenzione secondaria di tutti i pazienti con patologia aterosclerotica, riducendo il rischio di nuovi eventi cardiovascolari del 25% nei pazienti trattati, come dimostrato dalla metanalisi dell'“Antithrombotic Trialist's Collaboration”. L'azione protettiva dall'ASA è stata dimostrata già a basse dosi di somministrazione di 75-160 mg, dosaggio con cui sarebbero ridotti i rischi di sanguinamento gastrointestinale.

Per quanto riguarda i pazienti con AOP, la metanalisi considerando tutti i pazienti arruolati e sottoposti a trattamento con un qualsiasi farmaco antiaggregante (aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamolo, picotamide), hanno dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di eventi ischemici di circa il 23%, confermando il beneficio apportato dai farmaci antiaggreganti nei pazienti con AOP; tuttavia, l'efficacia dell'ASA è stata dimostrata nei pazienti in cui la AOP coesiste con una pregressa manifestazione di cardiopatia ischemica, mentre tale beneficio non è evidente nei pazienti con sola AOP.

La picotamide, farmaco che inibisce la sintesi piastrinica di trombassano A2 e ne antagonizza i

recettori, nei pazienti con AOP e diabete mellito ha permesso di ottenere una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare (studi ADEP e DAVID).

La somministrazione di ticlopidina è stata associata ad una riduzione del rischio di IMA, stroke e morte per causa cardiovascolare, nonostante il suo impiego sia comunque limitato a causa della possibile insorgenza di eventi avversi quali la neutropenia e la trombocitopenia.

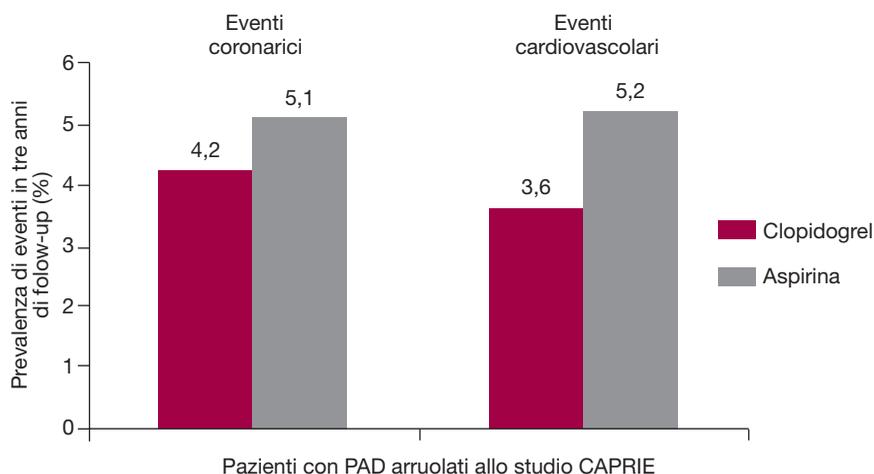
Il clopidogrel è un farmaco che inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso il suo effetto sul legame ADP-dipendente tra le piastrine ed il fibrinogeno. Nello studio CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in patients at Risk of Ischemic Events) il clopidogrel ha fatto registrare in pazienti sintomatici per AOP una riduzione del 18% degli eventi coronarici e del 31% di tutti gli eventi cardiovascolari nel sottogruppo di pazienti con AOP trattati con clopidogrel rispetto a quelli trattati con la sola ASA (*Figura 10*).

Mentre nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta è stata dimostrata una maggiore efficacia dell'associazione Aspirina/ ASA-clopidogrel rispetto alla sola ASA, seppur associata ad un più elevato rischio di sanguinamento, altri studi recenti che hanno comparato l'efficacia dell'as-

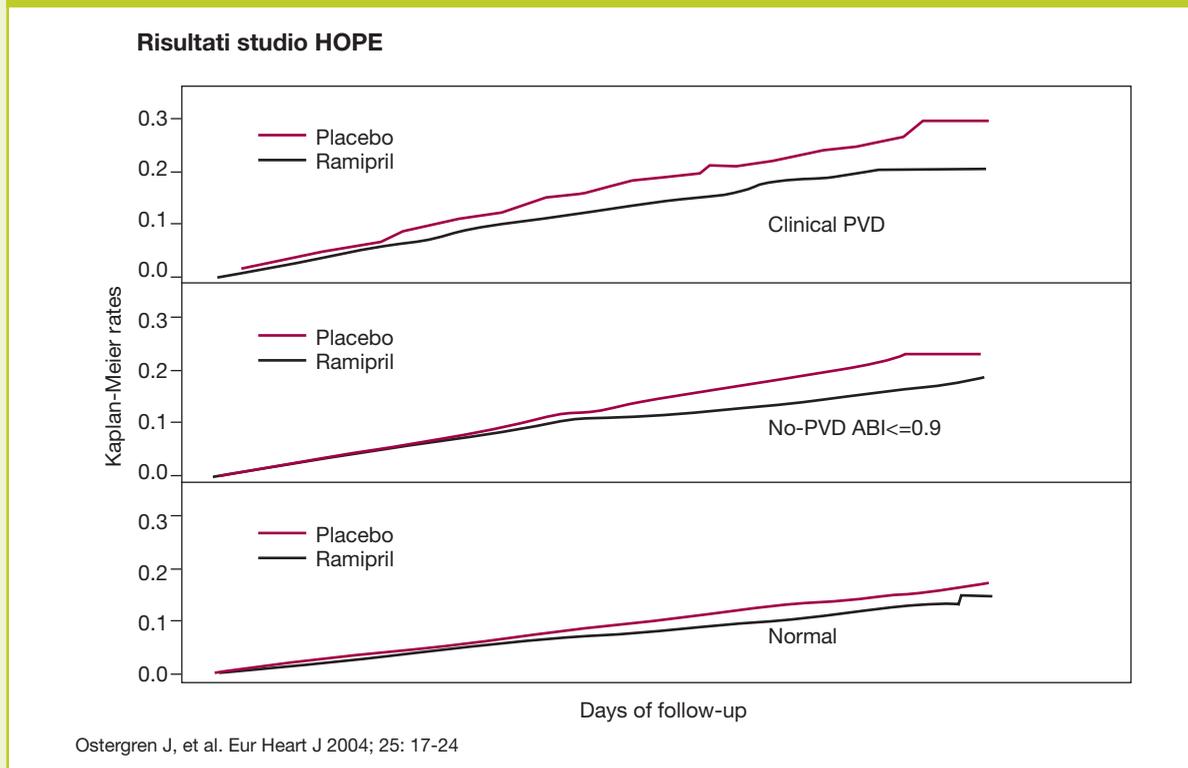
soviazione ASA-clopidogrel vs ASA in pazienti con malattia cardiovascolare stabile (inclusa la vasculopatia periferica) o senza storia di malattia cardiovascolare ma ad elevato rischio perchè portatori di un cluster di fattori di rischio, non hanno evidenziato una significativa riduzione dell'incidenza di eventi ischemici. Pertanto, la TASC2 non raccomanda l'utilizzo dell'associazione ASA-clopidogrel nei pazienti con AOP, mentre la somministrazione di clopidogrel è raccomandata in monoterapia.

ACE-inibitori: lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) si era proposto di valutare l'impatto del ramipril sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio. Nello studio era stato anche incluso un sottogruppo di 4.046 pazienti con AOP, randomizzati al trattamento con ramipril 10 mg/die o placebo e seguiti per un follow up di 4,5 anni. È stata ottenuta una riduzione del 22% dell'end-point cardiovascolare composito comprendente infarto miocardico, ictus cerebrale, morte cardiovascolare, tutte le cause di morte, rivascolarizzazione, complicanze del diabete e rivascolarizzazione nei soggetti randomizzati ad assumere ramipril rispetto al placebo (*Figura 11*). Lo studio HOPE,

Figura 10 Risultati dello studio CAPRIE



Dormandy JA, Creager MA. Cerebrovasc Dis 1999; 9: 1-128

Figura 11 Risultati Studio Hope

dunque, ha dimostrato che l'assunzione di 10 mg di Ramipril è in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza di morte, di infarto miocardico e di ictus nei pazienti con malattia cardiovascolare ed ad alto rischio, rispetto al placebo, ottenendo un beneficio maggiore nei soggetti con ABI <0,9 piuttosto che in quelli con ABI normale ed in quelli con AOP sintomatica rispetto ai non arteriopatici.

Lettere consigliate

- Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E, Langer R. Association between the ankle-brachial index and future coronary calcium (the Rancho Bernardo study). *Am J Cardiol.* 2006; 97: 181-186.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324: 71-86.
- Brevetti G, Perna S, Sabba C, Martone VD, Condorelli M. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1411-1416.
- Coppola G., Corrado E., Muratori I., Tantillo R., Vitale G., Lo Coco L., Novo S., Increased levels of c-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with niddm. *Int J. Cardiol.* 2006; 106: 16-20.
- Corrado E, Bonura F., Tantillo R, Muratori I, Rizzo M, Vitale G, Mansueto S, Novo S. Markers of infection and inflammation influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions in a 5 years follow-up. *Stroke.* 2006; 37: 482-486.
- AHA/ADA Scientific Statement. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Circulation.* 2007; 115: 114-126.
- AHA/CDC Scientific Statement on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

- Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Vasc Med.* 1998; 3: 257-260.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383-393.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Baird Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
- Hulley S, Ashman P, Kuller L, Lasser N, Sherwin R. HDL-cholesterol levels in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) by the MRFIT Research Group. *Lipids.* 1979; 14: 119-123.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, Fallon JT.; Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-2184.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG and TASC II Working Group; Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Int Angiol* 2007; 26: 81-157.
- Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827-1831.
- Novo G, Corrado E, Muratori I, Tantillo R, Bellia A, Galluzzo A, Vitale G, Novo S. Marker of inflammation and prevalence of vascular disease in patients with metabolic syndrome. *Int Angiol* Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1440-1444.
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 337: 30.
- Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004; 25: 17-24.
- Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T.; "Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)." *Am J Cardiol.* 1998; 81: 333-335.
- Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 877-882.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149-1158.
- Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effects of diabetes on survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care,* 1991; 14: 537-543.
- The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary, *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *BMJ.* 1998; 316: 823-828.

