

Malattia aterosclerotica polidistrettuale: inquadramento epidemiologico e clinico

Stefania Angela Di Fusco¹, Maurizio Giuseppe Abrignani², Antonio Francesco Amico³, Fabiana Lucà⁴, Gian Francesco Mureddu⁵, Roberto Ceravolo⁶, Pier Luigi Temporelli⁷, Vincenzo Acerbo⁸, Vito Altamura¹, Danilo Baccino⁹, Giulio Binaghi¹⁰, Giulia Bugani¹¹, Arturo Cesaro^{8,12}, Francesco Ciccirillo¹³, Sara Coccozza¹⁴, Paola D'Errigo¹⁵, Mirko Di Martino¹⁶, Concetta di Nora¹⁷, Luca Fileti¹⁸, Vincenzo Lopriore¹⁹, Alessandro Maloberti²⁰, Francesco Monitillo²¹, Michele Massimo Gulizia²², Massimo Grimaldi²³, Domenico Gabrielli^{24,25}, Fabrizio Oliva²⁶, Furio Colivicchi¹,
a nome dell'Area Prevenzione Cardiovascolare, Area Cronicità Cardiologica
e Area Epidemiologia Clinica dell'Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

¹U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

²U.O. Cardiologia, P.O. P. Borsellino di Marsala, Asp Trapani, Trapani

³Poliambulatori Ortokinesis, Lecce

⁴UTIC, Cardiologia Interventistica, Grande Ospedale Metropolitano "GOM", Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

⁵Cardiologia Riabilitativa, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma

⁶U.O. Cardiologia e UTIC, Ospedale Giovanni Paolo II, Lamezia Terme (CZ)

⁷Divisione Cardiologia Riabilitativa, ICS Maugeri, IRCCS Gattico-Veruno (NO)

⁸Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

⁹Cardiologia, Ospedale S. Spirito, Casale Monferrato (AL)

¹⁰S.C. Cardiologia, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

¹¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

¹²Divisione di Cardiologia, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

¹³U.O.C. Cardiologia, P.O. V. Fazzi, Lecce

¹⁴U.O. Cardiologia, A.O. G. Rummo, Benevento

¹⁵Istituto Superiore di Sanità, Roma

¹⁶Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio

¹⁷S.O.C. Cardiocirurgia, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine

¹⁸U.O. Cardiologia, Ospedale di Ravenna

¹⁹Lucea Multimedita, Monopoli (BA)

²⁰Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianti, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis",

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

²¹Unità di Cardiologia, Policlinico-Ospedale Universitario, Bari

²²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

²³U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)

²⁴U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

²⁵Fondazione per il Tuo cuore - Heart Care Foundation, Firenze

²⁶Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Atherosclerosis is a systemic disease that can involve different arterial districts. Traditionally, the focus of cardiologists has been on the diagnosis and treatment of atherosclerotic coronary artery disease (CAD). However, atherosclerosis localization in other districts is increasingly common and is associated with an increased risk of CAD and, more generally, of adverse cardiovascular events. Although the term peripheral arterial disease (PAD) commonly refers to the localization of atherosclerotic disease in the arterial districts of the lower limbs, in this document, in accordance with the European Society of Cardiology guidelines, the term PAD will be used for all the locations of atherosclerotic disease excluding coronary and aortic ones. The aim of this review is to report updated data on PAD epidemiology, with particular attention to

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 18.09.2023; nuova stesura 25.11.2023; accettato 28.11.2023.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Stefania Angela Di Fusco U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1,

Via Martinotti 20, 00135 Roma

e-mail: stefaniaa.difusco@aslroma1.it

the prevalence and its prognostic impact on patients with CAD. Furthermore, the key points for an appropriate diagnostic framework and a correct pharmacological therapeutic approach are summarized, while surgical/interventional treatment goes beyond the scope of this review.

Key words. Atherosclerosis; Coronary artery disease; Peripheral artery disease.

G Ital Cardiol 2024;25(3):239-251

INTRODUZIONE

Sebbene reperti di lesioni aterosclerotiche siano stati identificati già nelle arterie di mummie egiziane¹, la malattia aterosclerotica è divenuta epidemica solo nelle ultime decadi con il prolungamento della vita media delle popolazioni ed il diffondersi di stili di vita che ne favoriscono lo sviluppo e la progressione. Le lesioni aterosclerotiche possono interessare arterie sia di medio che di grande calibro e possono coinvolgere diversi tratti dell'albero arterioso, andando a determinare stenosi o ectasia dei vasi colpiti. Nell'uomo le prime strie lipidiche cominciano a comparire nell'aorta toracica ed addominale già durante l'infanzia, ed iniziano a svilupparsi nelle arterie coronarie nella seconda decade di vita². Inoltre, alcuni fattori di rischio tendono a "favorire" specifiche localizzazioni (fumo-aorta addominale, diabete-arti inferiori, ipertensione-carotidi)³ e l'approccio terapeutico può essere diverso a seconda della sede delle lesioni. Sebbene l'interesse dell'attività clinico-strumentale dei cardiologi sia focalizzato prevalentemente sull'albero coronarico, la localizzazione delle lesioni aterosclerotiche in altri territori non solo è associata ad un aumentato rischio di futuri eventi coronarici ma, essendo di non raro riscontro nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica (CAD), richiede una particolare attenzione per una tempestiva diagnosi e appropriato trattamento. Inoltre, se da un lato studi epidemiologici condotti in Europa nelle ultime decadi hanno evidenziato una tendenza verso una riduzione dell'incidenza di CAD⁴ e della mortalità ad essa associata^{4,5}, per quel che riguarda l'arteriopatia periferica (PAD) la riduzione dell'incidenza non risulta associata ad una riduzione della mortalità⁴. D'altro canto, utilizzando i dati del Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study, che include popolazioni provenienti da tutti e cinque i continenti, viene confermato il trend in riduzione della prevalenza della cardiopatia ischemica, delle malattie cerebrovascolari e della mortalità correlata a queste due condizioni nelle ultime due decadi⁶. Per quanto riguarda la PAD, invece, è stato osservato un incremento della prevalenza pari al 72%, con relativo incremento anche della mortalità⁶. Tra i distretti più comunemente interessati dalla PAD, cioè carotidi, arterie degli arti inferiori, arterie renali e arterie mesenteriche, le prime due localizzazioni sono di più frequente interesse cardiologico mentre le restanti richiedono una valutazione di più specialisti. D'altro canto, la pubblicazione di linee guida dedicate alla PAD da parte di diverse società scientifiche cardiologiche⁷⁻⁹ è espressione del crescente interesse dei professionisti che si occupano di cardiologia in ambito clinico e scientifico nei confronti di questo argomento. In questa rassegna, dopo un inquadramento epidemiologico della malattia aterosclerotica periferica associata alla CAD e del suo impatto prognostico, viene discusso l'iter diagnostico per l'identificazione della presenza di PAD e l'approccio terapeutico farmacologico.

DEFINIZIONI

La PAD è caratterizzata dalla parziale o completa ostruzione di una o più arterie periferiche, la cui più comune causa è l'aterosclerosi, che rappresenta dunque anche il principale target terapeutico¹⁰. Altre possibili cause di PAD sono rappresentate dall'infiammazione della parete vasale (arteriti), la degenerazione dei vasi secondaria ad esposizione alle radiazioni o alla citotossicità dei chemioterapici, la displasia fibromuscolare e le malattie del tessuto connettivo. Le arteriopatie a genesi non aterosclerotica non verranno però considerate in questa rassegna.

In questo articolo, in accordo con le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulle arteriopatie⁷, considereremo affetti da PAD i pazienti con comprovate manifestazioni aterosclerotiche a carico di tutte le arterie (arterie dell'asse femoro-popliteo, dei tronchi epiaortici, degli arti superiori e quelle mesenteriche e renali) ad eccezione dell'aorta e delle coronarie.

Per quanto riguarda la CAD, in accordo con le linee guida ESC dedicate alla prevenzione cardiovascolare¹¹, in questa rassegna considereremo affetti da CAD i pazienti con storia di eventi coronarici (pregresso infarto miocardico, pregressa sindrome coronarica acuta o pregressi interventi di rivascolarizzazione coronarica) o evidenza di placche coronariche all'imaging (angiografia coronarica). Andremo ad includere in questo gruppo anche i pazienti con evidenza di placche alla tomografia computerizzata coronarica: tali placche, quando determinanti una stenosi >50%, sono predittive di eventi cardiaci¹². Non verranno considerate, invece, le arteriopatie a genesi non aterosclerotica.

Le caratteristiche delle lesioni e la presentazione clinica variano a seconda dei territori vascolari arteriosi interessati. La sindrome coronarica acuta, ad esempio, è una manifestazione relativamente comune della CAD, in cui la trombosi si verifica secondaria alla rottura (65-75%) e all'erosione (25-35%) dei cappucci fibrosi delle placche ateromatose¹³. Le manifestazioni patologiche della malattia delle arterie periferiche derivano dalla trombosi indipendentemente dall'estensione dell'aterosclerosi. Sebbene in circa il 75% dei casi con PAD e stenosi significative si osserva la presenza di trombi, questa non è necessariamente associata a stenosi significative¹³. La presenza di trombi oblitteranti nelle arterie periferiche di pazienti con ischemia critica degli arti in assenza di lesioni aterosclerotiche suggerisce una base trombogenica o remotamente embolica della malattia. Un'altra caratteristica dell'aterosclerosi periferica è l'estesa calcificazione della tunica media della parete vasale¹³. Nei distretti periferici, in analogia a quanto accade a livello dell'albero coronarico, la presenza di una placca, riducendo il lume arterioso, causa una diminuzione del flusso ematico a valle con conseguente ridotta perfusione. In una fase iniziale, quando l'ostruzione non è critica, la presenza delle placche non comporta sintomi e può essere evidenziata solo con esami strumentali (soprattutto con metodiche

eco-Doppler). Quando lo squilibrio tra l'apporto e la richiesta di ossigeno supera una certa soglia si verifica il sintomo. A livello degli arti inferiori, l'ischemia dei muscoli si manifesta come *claudicatio intermittens* alle cosce o ai polpacci. La sintomatologia può essere atipica, come si osserva frequentemente nei pazienti diabetici. L'ischemia cronica che mette a rischio l'arto (*chronic limb-threatening ischemia*, CLTI), precedentemente nota anche come ischemia critica dell'arto (*critical limb ischemia*, CLI)¹⁴ è lo stadio più avanzato di arteriopatia degli arti inferiori ed è definita dalla presenza per almeno 2 settimane di dolore ischemico a riposo, perdita tissutale o gangrena, accompagnata da segni obiettivi di ipoperfusione.^{7,8,15-17} Il termine CLTI è stato preferito a quello CLI, in quanto quest'ultimo implicava specifiche soglie emodinamiche, che non si sono dimostrate in realtà correlate all'evoluzione del quadro clinico¹⁸. L'ischemia acuta dell'arto (*acute limb ischemia*, ALI) è un'altra manifestazione di severa arteriopatia periferica degli arti inferiori, le cui potenziali cause sono la progressione dell'arteriopatia, emboli a partenza cardiaca o aortica, dissezione aortica, trombosi del graft, trombosi di un aneurisma o di una cisti poplitea, traumi, flegmasia cerulea dolens, stati ipercoagulativi e complicanze iatrogeniche delle procedure vascolari⁷. L'ALI è caratterizzata da un'improvvisa e severa ipoperfusione dell'arto in un periodo inferiore alle 2 settimane con una sintomatologia caratterizzata da dolore a riposo urente e intrattabile, pallore, assenza di polsi, disregolazione termica, parestesie, anestesi e paralisi, ferite che non guariscono e ulcere ischemiche. Nei casi più gravi, le dita dei piedi o l'intero avampiede possono diventare necrotiche e mummificate man mano che si sviluppa la gangrena. Tali condizioni compromettono potenzialmente la sopravvivenza dell'arto e quindi sono da trattare celermente¹⁶. In presenza di una simile estensione e localizzazione della malattia aterosclerotica, i sintomi e la loro intensità possono variare da un paziente all'altro. Sulla base del quadro sintomatologico e semeiotico l'arteriopatia degli arti inferiori può essere classificata utilizzando due principali classificazioni, quella di Fontaine e quella di Rutherford (Tabella 1)⁷.

Per arteriopatia carotidea si intende una stenosi dell'arteria carotide interna extracranica $\geq 50\%$, e viene definita sintomatica in presenza di sintomi nei 6 mesi precedenti e asintomatica se i sintomi sono assenti o si sono verificati oltre 6 mesi prima⁷. Sono considerate arteriopatie dei tronchi epiaortici anche le stenosi dell'arteria vertebrale⁷.

Le arteriopatie degli arti superiori si localizzano soprattutto al livello del tronco brachiocefalico e delle arterie succlavie

e ascellari. Una forma caratteristica è il cosiddetto "furto della succlavia"⁷.

L'arteriopatia che coinvolge l'arteria mesenterica è una forma di malattia aterosclerotica periferica poco diagnosticata. La forma cronica include le stenosi o le occlusioni croniche del tronco celiaco o delle arterie mesenteriche. La forma acuta colpisce soprattutto l'arteria mesenterica superiore, mentre le occlusioni del tronco celiaco o dell'arteria mesenterica inferiore portano raramente a un infarto intestinale per l'esteso circolo collaterale⁷.

L'arteriopatia aterosclerotica delle arterie renali è la causa più comune di ipertensione nefrovascolare (cause meno frequenti sono le arteriti e la displasia fibromuscolare, quest'ultima tipica delle giovani donne). La stenosi di un'arteria renale è generalmente definita dalla presenza di una riduzione di calibro delle arterie renali $>60\%$ ⁷.

Per quanto riguarda la ricerca scientifica dedicata alla PAD, è da sottolineare che i numerosi studi clinici che si sono occupati dell'argomento, per la valutazione dell'impatto epidemiologico, hanno utilizzato definizioni differenti, talora basate sull'indice caviglia-braccia (*ankle-brachial index*, ABI), in altri casi sulla presenza di *claudicatio* o altre manifestazioni cliniche come l'occorrenza di eventi cerebrovascolari, o sul riscontro nel corso di indagini strumentali di aterosclerosi coinvolgenti alberi arteriosi diversi da quelli coronarici. Le differenti definizioni utilizzate, insieme alle differenti caratteristiche delle popolazioni studiate, comportano una variabilità nella frequenza del riscontro della PAD.

La presenza di aterosclerosi in almeno due distretti vascolari viene definita come malattia polivascolare^{16,19} o polidistrettuale. Pur in presenza di comuni meccanismi patogenetici, la variabilità delle localizzazioni e la progressione delle lesioni, con conseguente differenti manifestazioni cliniche e gravità della malattia, hanno alimentato l'interesse della ricerca scientifica in questo ambito.

EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO PROGNOSTICO

L'arteriopatia periferica nella popolazione con malattia coronarica

Poiché l'aterosclerosi è una malattia sistemica, le lesioni aterosclerotiche di frequente hanno una localizzazione pluridistrettuale, con possibile interessamento contemporaneo di coronarie, carotidi, aorta ed arterie periferiche. Da un'analisi sistematica dei dati della letteratura, è stato stimato che nel

Tabella 1. Classificazioni dell'arteriopatia periferica degli arti inferiori sulla base della presentazione clinica.

Classificazione di Leriche-Fontaine		Classificazione di Rutherford		
Stadio	Clinica	Grado	Categoria	Clinica
I	Asintomatica	0	0	Asintomatica
IIa	Claudicatio lieve	I	1	Claudicatio lieve
IIb	Claudicatio moderata-severa	I	2	Claudicatio moderata
		I	3	Claudicatio severa
III	Dolore a riposo	II	4	Dolore a riposo
IV	Ulcere o gangrena	III	5	Lesioni trofiche minori
		III	6	Lesioni trofiche maggiori

2015 nella popolazione adulta la PAD aveva una prevalenza pari al 5.6%, con un incremento rispetto al 2000 di circa il 45%¹⁶ e un numero complessivo di persone affette da PAD in tutto il mondo superiore a 236 milioni¹⁰. Dati epidemiologici importanti, relativi alla malattia aterosclerotica polidistrettuale, vengono forniti dallo studio di registro multicentrico internazionale REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health)²⁰. Nella sottopopolazione che all'arruolamento presentava una malattia aterosclerotica sintomatica stabile (CAD o PAD, dove nei pazienti con PAD sono inclusi quelli con manifestazioni cerebrovascolari, n=39675), il 18% aveva sia CAD che PAD (Figura 1). Dal punto di vista degli outcome, lo stesso studio ha evidenziato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (infarto/ictus/riospedalizzazione/decesso) nel gruppo di pazienti con PAD. Inoltre, al follow-up a 1 e 3 anni i pazienti con malattia pluridistrettuale avevano il maggior tasso di eventi. Nello studio GenePAD, condotto in due centri statunitensi, su 1561 pazienti sottoposti a coronarografia elettiva e senza PAD nota, il 65% degli uomini e il 42% delle donne aveva solo CAD ($p<0.001$), il 16% degli uomini e il 20% delle donne sia CAD che PAD, e <1% degli uomini e il 3.7% delle donne solo una PAD²¹. In uno studio coreano che ha incluso 2543 pazienti sottoposti a coronarografia, il 15% è risultato avere un ABI alterato (≤ 0.9 o ≥ 1.4). Nel gruppo con malattia coronarica (n=2424) il 16% aveva un ABI alterato. Nel corso del follow-up di 3 anni i pazienti con ABI anormale avevano una incidenza 2.4 volte maggiore di eventi avversi²². Nel follow-up a 7 anni dello stesso studio, l'ABI anormale è risultato significativamente associato non solo all'endpoint composito di mortalità per tutte le cause/infarto del miocardio/ictus ma anche a ciascuno dei singoli endpoint. In uno studio condotto in Medio-Oriente, su pazienti sottoposti a coronarografia e senza precedente diagnosi di PAD, è stata osservata una prevalenza di PAD, diagnosticata sulla base di un ABI <0.9, simile a quella riportata dallo studio coreano (15% tra quanti avevano una malattia coronarica), significativamente superiore rispetto a quella osservata tra quanti non avevano una CAD (4.5%, $p<0.0001$)²³. Inoltre, rispetto ai pazienti con solo CAD, quanti avevano sia CAD che PAD avevano più frequentemente una CAD multivasale (58.2% vs 42.6%, $p<0.005$) e il coinvolgimento del tronco comune (3% vs 0.3%, $p<0.0001$)²³. La prevalenza di stenosi delle arterie renali nei pazienti sottoposti ad esame coronarografico è compresa tra il 6% e il 28%, a seconda delle caratteristiche delle popolazioni studiate²⁴. Come per le altre localizzazio-

ni della malattia aterosclerotica, la presenza di una malattia coronarica multivasale, il progresso bypass aortocoronarico e l'insufficienza renale sono tutte condizioni associate ad un più alto rischio di stenosi delle arterie renali²⁴. Uno studio clinico che ha valutato 103 pazienti con malattia coronarica alla coronarografia ha evidenziato la presenza di stenosi clinicamente rilevante di almeno un'arteria mesenterica nel 20.4% dei pazienti studiati²⁵. L'angina addominale, il diabete mellito e la PAD sono risultati tutti predittori indipendenti di stenosi dell'arteria mesenterica.

In uno studio francese che ha valutato 1022 pazienti candidati a bypass aortocoronarico, il 14% risultava avere una PAD clinicamente manifesta (presenza di *claudicatio* o pregressa chirurgia vascolare per PAD), il 13% una PAD subclinica, definita da un ABI <0.85 e il 12% un'arteria della caviglia incompressibile o un ABI >1.5, espressione di calcificazione dell'arteria²⁶. Lo studio francese ha anche evidenziato che sia la PAD clinicamente manifesta sia le forme subcliniche erano associate ad una maggiore mortalità sia cardiovascolare che globale. Dall'analisi dall'ampio database assicurativo statunitense National Inpatient Sample, che includeva 2 184 614 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto tra il 2015 e 2017, quasi il 50% aveva una preesistente malattia di almeno un distretto vascolare²⁷. Gli eventi avversi in termini di mortalità, eventi ischemici ed emorragici risultavano più frequenti nei pazienti con coinvolgimento di più di tre distretti vascolari. Tra quelli con coinvolgimento di un singolo letto vascolare, oltre le coronarie, i pazienti con PAD erano quelli con peggiore outcome, a seguire i pazienti con coinvolgimento aortico e cerebrovascolare. Un altro studio, condotto tra l'ottobre del 2015 ed il dicembre del 2018, sempre con i dati del National Inpatient Sample, ha incluso 1 441 000 pazienti candidati ad angioplastica. In questa popolazione la prevalenza globale di un interessamento vascolare periferico risultava essere pari al 14.2%. Rispetto ai pazienti senza coinvolgimento dei distretti extracoronarici, i pazienti con PAD risultavano essere mediamente più anziani (72 vs 70 anni, $p<0.0001$) e avere maggiori comorbidità²⁸. Inoltre, la mortalità totale risultava del 22% più alta rispetto ai pazienti senza PAD. Globalmente, tra i pazienti con CAD i dati della letteratura riportano una prevalenza della PAD compresa tra il 14% e il 50% (Tabella 2)^{20-23,26-28} e la coesistenza delle due condizioni comporta una prognosi peggiore sia in termini di eventi cardiovascolari che di mortalità totale.

La malattia coronarica nella popolazione con arteriopatia periferica

La valutazione della prevalenza di CAD nella popolazione con PAD non è semplice. La prevalenza di CAD può, infatti, essere sottostimata a causa del fatto che molti pazienti con PAD, asintomatici dal punto di vista cardiologico, potrebbero avere comunque una coronaropatia stabile senza sviluppare eventi coronarici acuti, soprattutto se consideriamo il caso dei pazienti diabetici o dei pazienti con capacità funzionale limitata dalla *claudicatio*. Nell'ambito delle coorti di pazienti con PAD incluse negli studi EUCLID²⁹, FOURIER³⁰ e CAPRIE³¹, composte per la maggior parte da pazienti con arteriopatia sintomatica stabile, la prevalenza di CAD è risultata compresa tra il 30% ed il 50%, mentre in una popolazione di pazienti con CLI necessitante amputazione la prevalenza di CAD è risultata pari al 69% e ha raggiunto l'82% nel sottogruppo di pazienti destinati ad intervento di amputazione maggiore (sopra la

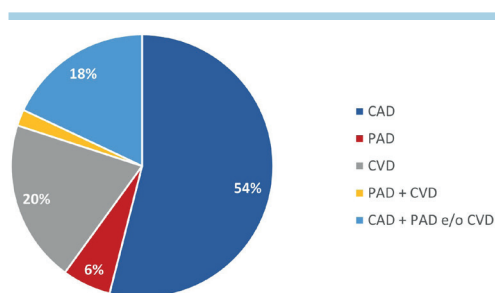


Figura 1. Distribuzione della malattia aterosclerotica coronarica e periferica nella sottopopolazione di pazienti dello studio REACH al follow-up a 3 anni²⁰. CAD, malattia coronarica; CVD, malattia cerebrovascolare; PAD, arteriopatia periferica.

Tabella 2. Prevalenza dell'arteriopatia periferica nei pazienti con malattia coronarica.

Studio	Popolazione studiata	Età (anni)	Prevalenza
Aboyans et al., Francia (2005) ²⁶	Pazienti candidati a bypass aortocoronarico (n=1022)	66.9 ± 9.2	14% PAD clinicamente manifesta 13% PAD subclinica
REACH, 44 nazioni distribuite nei 5 continenti (2009) ²⁰	Malattia aterosclerotica sintomatica (n=39675, di cui 24874 con CAD)	68.5 ± 10*	28.2%
GenePAD, USA (2010) ²¹	Pazienti sottoposti a coronarografia (n=1561, di cui 1156 con CAD)	65.5 ± 10.7*	23.6%
Asian ABI Registry, Repubblica di Corea (2013) ²²	Pazienti sottoposti a coronarografia (n=2543 di cui 2424 con CAD)	62.9 ± 9.1*	15.9%
Saleh et al., Giordania (2018) ²³	Pazienti sottoposti a coronarografia (n=2120 di cui 1739 con CAD)	65.2 ± 10.3**	14.7%
National Inpatient Sample, USA (2021) ²⁷	Pazienti ricoverati per IMA (n=2 184 614)	>18	49.7%
National Inpatient Sample, USA (2022) ²⁸	Pazienti sottoposti a PCI (n=1 403 505)	72**	14.2%

CAD, malattia coronarica; IMA, infarto miocardico acuto; PAD, arteriopatia periferica; PCI, procedura coronarica percutanea.

*Media ± deviazione standard.

**Età media del gruppo di pazienti con PAD.

caviglia)³². Nello studio COMPASS PAD che ha incluso 7470 pazienti con PAD, sia con manifesta arteriopatia degli arti inferiori che con arteriopatia carotidea, il 46% aveva una storia di CAD e, ad un follow-up mediano di 21 mesi, l'incidenza di infarto del miocardio nel braccio trattato con terapia standard era pari al 2%³³. Nello studio VOYAGER PAD, che ha incluso esclusivamente pazienti con PAD necessitante rivascolarizzazione, la prevalenza di CAD è più contenuta ed è risultata pari a 31%. In effetti, in questo studio l'indicazione alla rivascolarizzazione era dovuta alla presenza di CLI solo in un 25% dei casi, mentre nei restanti tre quarti dei pazienti era dovuta ad una sintomatologia tipo *claudicatio*³⁴. In uno studio osservazionale condotto in Gran Bretagna su una popolazione di 28484 pazienti con PAD sintomatica, l'incidenza di infarto del miocardio è risultata essere pari al 10.5%, significativamente superiore rispetto all'incidenza (5.5%) osservata nel gruppo di controllo senza PAD (hazard ratio [HR] 1.68; intervallo di confidenza [IC] 95%, 1.61-1.76) che aveva caratteristiche simili per età e sesso³⁵. È da sottolineare che negli studi sopra-riportati la prevalenza di CAD si basava principalmente su una storia di coronaropatia sintomatica per angina o di infarto; la ricerca di CAD in pazienti asintomatici potrebbe fare emergere una prevalenza addirittura superiore, come osservato in uno studio in cui i pazienti con PAD, prevalentemente con arteriopatia degli arti inferiori, asintomatici dal punto di vista cardiologico, presentavano una stenosi coronarica epicardica di entità >50%, un *calcium score* >1000 o un'ischemia inducibile alla risonanza magnetica cardiaca perfusione in circa il 57% dei casi³⁶. Per quel che riguarda i pazienti con PAD cerebrovascolare, la prevalenza di CAD riscontrata nei vari studi si attesta tra il 16% e 29% prendendo in considerazione sia pazienti con acuzie neurologica tipo ictus ischemico/attacco ischemico transitorio (TIA)^{37,38} che pazienti candidati ad intervento di rivascolarizzazione elettiva mediante endarterectomia^{39,40}. La prevalenza più alta è stata riportata da uno studio che in maniera sistematica ha sottoposto a screening con esame coronarografico tutti i pazienti candidati a rivascolarizzazione carotidea⁴⁰. In merito all'incidenza di CAD, in una metanalisi che ha incluso i dati di 65996 pazienti con ictus/TIA, il rischio annuale di infarto del miocardio in questa popolazione è risultato pari al 2.2%. Nello studio NHANES,

in una popolazione complessiva di 6780 pazienti di età ≥40 anni sottoposti a valutazione dell'ABI, l'8% è risultato avere arteriopatia agli arti inferiori, definita come ABI <0.9. Tra i 562 pazienti con PAD localizzata agli arti inferiori, il 38% riferiva di avere una pregressa diagnosi di CAD e/o ictus. Da un punto di vista prognostico i pazienti con PAD localizzata agli arti inferiori e storia di CAD/ictus sono risultati avere una sopravvivenza minore, pari al 25.5% ad un follow-up mediano di 12 anni, seguiti da quelli con PAD agli arti inferiori ma senza storia di CAD/ictus (47.7%) e da quelli con CAD/ictus ma senza PAD agli arti inferiori (53.2%)⁴¹. Anche nello studio EUCLID²⁹ si è evidenziato che i pazienti con concomitante PAD e CAD hanno un outcome peggiore rispetto ai pazienti con sola PAD. In particolare, è stata osservata una più alta incidenza dell'endpoint primario composito di morte cardiovascolare/infarto del miocardio/ictus su base ischemica (HR 1.50, IC 95% 1.13-1.99; p=0.005). Tale risultato è ascrivibile principalmente ad una maggiore incidenza di infarto del miocardio (HR 2.19, IC 95% 1.45-3.32; p<0.001), in assenza di differenze significative tra i due gruppi riguardo l'incidenza di ictus ischemico, morte cardiovascolare, ischemia acuta periferica o sanguinamenti maggiori²⁹.

L'impatto prognostico sfavorevole dell'associazione di PAD e CAD è ulteriormente confermato da un ampio studio di coorte retrospettivo che ha incluso un totale di 943232 individui con malattia aterosclerotica di cui 156129 con arteriopatia degli arti inferiori⁴². Lo studio non solo ha confermato che la malattia polivascolare era associata ad una prognosi più sfavorevole, ma ha anche evidenziato che l'associazione di arteriopatia degli arti inferiori e CAD (osservata nel 60% dei casi; Tabella 3) risultava avere il più pesante impatto prognostico con un tasso di eventi cardiovascolari pari a 72.8 (IC 95% 71.0-74.7) per 1000 persone-anno⁴².

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

In considerazione del fatto che la presenza di una malattia aterosclerotica periferica aumenta la probabilità di contestuale malattia coronarica e ha un significativo impatto prognostico, nei pazienti con sospetta malattia coronarica o malattia aterosclerotica in qualsiasi distretto l'anamnesi

Tabella 3. Prevalenza di malattia coronarica e incidenza di infarto miocardico acuto nei pazienti con arteriopatia periferica.

Studio	Disegno	Popolazione (n. pazienti con PAD)	Sesso femminile	Età (anni)	Storia di CAD	Follow-up	Tasso di incidenza di IMA
Nishijima et al. (2017) ³²	Osservazionale retrospettivo	Pazienti con ischemia critica di un arto (n=169)	31%	74±11*	69%	–	ND
THIN (2017) ³²	Osservazionale retrospettivo	PAD sintomatica (n=28484)	40%	69.8 (IC 95% 69.7-69.8)	41%	6 anni (IQR 3.0-9.7)	10.5% per 1000 persone-anno
EUCLID (2018) ³⁹	Randomizzato controllato, prospettico	PAD sintomatica randomizzati a ticagrelor o clopidogrel (n=13885)	28%	66 (IQR 60-73)	30%	30 mesi	5%
FOURIER (2018) ³⁰	Randomizzato controllato, prospettico	Malattia aterosclerotica trattati con statine e randomizzati a evolocumab o placebo (n=3642)	28%	64 (IQR 58-69)	50%	2.2 anni	7.9% nel gruppo placebo vs 5.2% nel gruppo evolocumab [§]
COMPASS PAD (2018) ³³	Randomizzato controllato, prospettico	Pazienti con claudicatio con evidenza di arteriopatia, o pregressa amputazione/rivascularizzazione, o pregressa rivascularizzazione carotidea o arteriopatia	18%	68 ± 8*	46%	21 mesi	2% nel gruppo bassa dose rivaroxaban +ASA, 2% nel gruppo solo rivaroxaban, 3% nel gruppo solo ASA
VOYAGER PAD (2020) ³⁴	Randomizzato controllato, prospettico	PAD sottoposti a rivascularizzazione randomizzati a rivaroxaban più ASA o placebo più ASA (n=6564)	26%	67 (IQR 61-73)	31%	28 mesi (IQR 22-34) mesi	4.6% nel gruppo placebo vs 5.2% nel gruppo rivaroxaban ^{§§}
Colantonio et al. (2020) ⁴²	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti con storia di PAD (n=156129)	60%	66 ± 15 solo PAD; 73 ± 13 PAD+CAD; 72 ± 13 PAD + malattia cerebrovascolare; 76 ± 10.8 PAD + CAD + malattia cerebrovascolare	60%	3 anni (IQR 1.3-3)	ND

ABI, indice caviglia-braccio; ASA, acido acetilsalicilico; CAD, malattia coronarica; IC, intervallo di confidenza; IMA, infarto miocardico acuto; IQR, range interquartile; ND, non disponibile; PAD, arteriopatia periferica.

Età e follow-up espressi come mediane, ad eccezione di Nishijima et al. e COMPASS PAD dove è riportata la media ± deviazione standard ().

[§]Tasso di eventi stimato a 2.5 anni con il metodo Kaplan-Meier.

^{§§}Tasso di eventi stimato a 3 anni con il metodo Kaplan-Meier.

e l'esame obiettivo devono includere la ricerca di sintomi e segni di malattia aterosclerotica periferica. In particolare, nella raccolta della storia clinica è utile non solo indagare sull'eventuale precedente diagnosi di PAD ma anche su una eventuale familiarità per PAD⁴³. Nel contesto dell'esame obiettivo è raccomandata la valutazione dei polsi periferici, l'auscultazione delle carotidi e delle arterie femorali, così come la misurazione dell'ABI⁴⁴. La presenza di soffi femorali/carotidei, la differenza pressoria tra gli arti superiori, l'asimmetria dei polsi o la loro riduzione/assenza sono altamente suggestivi di una patologia aterosclerotica steno-ostruttiva, pertanto meritevole di approfondimenti diagnostici mirati (Figura 2). L'ABI destro o sinistro viene ottenuto dal rapporto tra la pressione arteriosa sistolica dell'arteria tibiale posteriore o dell'arteria pedidia (utilizzando il valore pressorio più alto tra i due) e la pressione arteriosa sistolica misurata a livello dell'arteria brachiale omolaterale⁴⁵. Sebbene l'ABI possa essere ricavato con dispositivi automatici, il metodo più utilizzato per la valutazione della pressione arteriosa prevede la registrazione del Doppler ad onda continua con l'ausilio di una sonda lineare 8-10 MHz posizionata delicatamente a livello delle arterie sopra-specificate e di un manicotto di sfigmomanometro posizionato a monte (2-3 cm sopra il malleolo per la pressione alla caviglia) gonfiato sistematicamente oltre il valore di pressione sistolica del soggetto e poi progressivamente sgonfiato; la ricomparsa del segnale Doppler nella sede di misurazione corrisponde al valore di pressione arteriosa sistolica in quel punto⁴⁵. Il test deve essere eseguito a paziente sdraiato in ambiente non freddo per evitare la vasocostrizione periferica. La ripetizione della misurazione dopo test del cammino o dorso flessione del piede ne aumenta la sensibilità. L'ABI è, quindi, ricavato con una misurazione non invasiva, semplice da ottenere, riproducibile e di basso costo. Può essere ottenuto con dispositivi automatici o una sonda Doppler e lo sfigmomanometro. Un basso valore di ABI (≤ 0.9) è espressione della presenza di un'arteriopatia degli arti inferiori ed ha un valore predittivo indipendente di

eventi cardiovascolari e mortalità. D'altro canto, valori di ABI > 1.4 suggeriscono una condizione di irrigidimento e calcificazione della parete arteriosa, come avviene nei pazienti con insufficienza renale o diabete mellito, e richiedono un approfondimento diagnostico con la valutazione dell'indice alluce-braccio (*toe-brachial index*, TBI), l'analisi della forma d'onda Doppler o la registrazione del volume del polso¹¹. Il TBI valuta il rapporto tra la pressione arteriosa a livello dell'arteria dell'alluce e quella brachiale. Fisiologicamente la pressione arteriosa nel piede è circa 30 mmHg inferiore a quella rilevabile alla caviglia pertanto sono da considerarsi normali valori di TBI > 0.7 . Il razionale della misurazione della pressione a questo livello deriva dal fatto che questo distretto è meno suscettibile ad una riduzione della compliance indotta dall'aterosclerosi e ad una conseguente pseudonormalizzazione dei profili pressori⁴⁵. Nella pratica clinica l'eco-color Doppler è l'indagine più accessibile e consente di valutare sempre in maniera non invasiva le caratteristiche anatomiche delle arterie e l'impatto funzionale delle stenosi. È necessario sottolineare che ad oggi sono ancora poche le evidenze relative all'accuratezza dell'ABI per identificare individui che, senza altra evidenza di malattia cardiovascolare, possano beneficiare di trattamenti specifici per la PAD o la malattia cardiovascolare in generale^{9,46}.

Nell'inquadramento diagnostico dell'arteriopatia localizzata agli arti inferiori merita una menzione particolare anche il treadmill test, esame utilizzato da oltre 30 anni per la valutazione dei pazienti con arteriopatia degli arti inferiori stabile. Il test può essere condotto secondo due protocolli, un protocollo con carico di lavoro incrementale, in cui la velocità è mantenuta costante e la pendenza viene aumentata gradualmente, o un protocollo con carico di lavoro fisso, cioè velocità e pendenza costanti. Il paziente durante il test viene interrogato circa la comparsa di *claudicatio* andando a registrare la distanza di iniziale di *claudicatio*. La distanza di *claudicatio* assoluta, invece, rappresenta la distanza massima che il paziente riesce a percorrere prima di doversi fermare a causa dei sintomi⁴⁷. Il

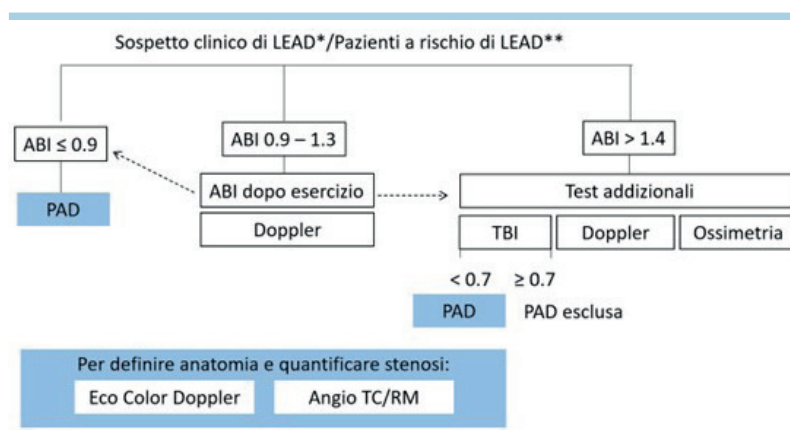


Figura 2. Flow-chart per la valutazione dell'arteriopatia localizzata agli arti inferiori con la misurazione dell'indice caviglia-braccio.

ABI, indice caviglia-braccio; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; PAD, arteriopatia periferica; TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica; TBI, indice alluce-braccio. *Condizioni che devono fare sospettare la possibile presenza di LEAD: presenza di soffi vascolari, valutazione dei polsi arteriosi (anisofimgia/iposfimgia), claudicatio, presenza di lesioni cutanee o ulcere.

**Pazienti a rischio di LEAD: pazienti con arteriopatia coinvolgente altri distretti (es. malattia coronarica); aneurisma dell'aorta addominale, malattia renale cronica.

test del cammino di 6 min rappresenta un'alternativa riproducibile e costo-efficace al treadmill test⁴⁸.

A livello carotideo, l'eco-color Doppler rappresenta la prima indagine per la ricerca di patologia carotidea nei pazienti con CAD. I parametri presi in considerazione per la definizione delle stenosi carotidee significative sono la velocità di picco sistolico e la percentuale di stenosi determinata dalla misurazione della placca rispetto al diametro e/o all'area trasversale del vaso. La quantificazione del grado di stenosi viene fatta con criteri morfologici sfruttando l'eco-color bidimensionale ed esprimendo la stenosi in percentuale di area calcolata in sezione trasversa o in percentuale di diametro calcolato in sezione longitudinale, dove il diametro di riferimento è il diametro del vaso a livello della stenosi (percentuale di stenosi con scala ECST), o con criteri velocitometrici (Doppler) che meglio correlano con la percentuale di stenosi angiografica valutata con il metodo NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). La presenza di una placca associata ad un picco di velocità sistolica (PSV) di almeno 125 cm/s è indicativa di una stenosi significativa, cioè >50% con il metodo NASCET valutato con angiografia. In caso di PSV >230/250 cm/s o rapporto PSV carotide interna/ PSV carotide comune >4.0 si parla di stenosi severa (stenosi >70% NASCET valutata con angiografia)⁴⁹. In accordo con le linee guida ESC sulle sindromi coronariche croniche, in soggetti asintomatici l'impiego dell'eco-Doppler carotideo, come quello dell'ABI, può essere preso in considerazione per l'identificazione di placche aterosclerotiche *risk modifier* che, dunque, consentono di riclassificare i pazienti in basso o alto rischio cardiovascolare (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B)⁴⁴. L'impiego di routine dell'eco-Doppler carotideo nel contesto dello screening per CAD in pazienti asintomatici non è invece raccomandato (classe di raccomandazione III)⁴⁴.

Nel caso di sospetto clinico di stenosi delle arterie renali, ad esempio nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente ad insorgenza in giovane età o associata ad un soffio addominale, o con insufficienza renale di origine ignota ed episodi di edema polmonare "flash", l'eco-Doppler rappresenta ancora una volta l'esame diagnostico di imaging di primo livello⁷.

Nell'arteriopatia che coinvolge le arterie intestinali l'ipoflusso di sangue a livello intestinale può manifestarsi con una sintomatologia descritta come "angina addominale". La forma acuta, spesso letale, colpisce soprattutto l'arteria mesenterica superiore ed è comunemente associata alla triade a) severa algia addominale con minimi reperti obiettivi; b) svuotamento intestinale (vomito e/o diarrea); c) una fonte emboligena⁷. La diagnosi parte dal sospetto clinico e viene confermata solitamente da un'angiografia con tomografia computerizzata (CTA). In centri altamente specializzati può essere preceduta da un esame eco-Doppler.

In generale, la CTA è la metodica diagnostica, complementare ed integrativa rispetto all'eco-color Doppler. La CTA consente una completa visualizzazione dell'albero arterioso con scarsa interferenza da parte degli artefatti di movimento e degli atti respiratori nell'acquisizione delle immagini. Inoltre, la CTA permette l'acquisizione di immagini ad alta risoluzione in tempi rapidi, dando informazioni accurate sulla localizzazione e sulla gravità della lesione. Tra i limiti di questa metodica vi è l'assenza di informazioni di tipo emodinamico e funzionale della lesione, la necessità di utilizzo di mezzo di contrasto iodato e l'esposizione del paziente a radiazioni.

La risonanza magnetica angiografica (angio-RM) offre una maggiore risoluzione dei tessuti molli, a discapito di maggiori artefatti di movimento. La presenza di dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (pacemaker e defibrillatori) è una controindicazione all'angio-RM, a meno che non si tratti di dispositivi risonanza-compatibili.

È necessario sottolineare che, nell'ambito della diagnostica della PAD, sebbene il *gold standard* rimanga l'angiografia selettiva, in considerazione dell'invasività della metodica, questa indagine viene riservata ai pazienti sottoposti a procedure interventistiche endovascolari⁷.

In conclusione, in pazienti con arteriopatia degli arti inferiori clinicamente manifesta è necessario valutare la presenza di eventuali sintomi o segni di altre localizzazioni dell'arteriopatia inclusa la CAD ed in caso di sospetto clinico sono raccomandate ulteriori specifiche indagini diagnostiche⁷. Viceversa, la ricerca di PAD nei pazienti con CAD può essere dettata dal sospetto clinico (in presenza di sintomi o segni obiettivi suggestivi) oppure rendersi necessaria nel contesto preoperatorio di bypass aortocoronarico. Nei pazienti con CAD ad alto rischio l'eco-color Doppler carotideo consente di rilevare stenosi carotidee o succlavie occulte (quest'ultima di fondamentale importanza nell'ambito dell'utilizzo dell'arteria mammaria ipsilaterale), permettendo di pianificare un'eventuale procedura di rivascularizzazione multisito nello stesso atto operatorio o comunque mettere in atto gli opportuni accorgimenti nell'ambito della circolazione extracorporea (manipolazione dell'aorta, gestione della bassa portata) per ridurre il rischio di ictus perioperatorio⁵⁰. Inoltre, nei pazienti con CAD può essere indicato ricercare la presenza di PAD con indagini diagnostiche per stabilire la terapia antitrombotica ottimale dopo i 12 mesi da un evento acuto.

APPROCCIO TERAPEUTICO FARMACOLOGICO

Il trattamento della PAD su base aterosclerotica si fonda sugli stessi cardini del trattamento della CAD: 1) interventi mirati alla modifica dello stile di vita; 2) gestione dei sintomi, quali *claudicatio* nella PAD e angina nella CAD, con un trattamento farmacologico di prima linea, riservando una strategia interventistica nelle forme ingravescenti; 3) controllo dei tradizionali fattori di rischio aterosclerotico quali dislipidemia, ipertensione, diabete, e del rischio aterotrombotico con farmaci antitrombotici; 4) rivascularizzazione percutanea in urgenza/emergenza in caso di evento acuto come la sindrome coronarica acuta e l'ALI; 5) rivascularizzazione chirurgica in caso di impossibilità di intervento percutaneo sulla base del rapporto rischio/beneficio valutato in team multidisciplinare. Nonostante il pesante impatto prognostico della PAD, i pazienti con esclusivo coinvolgimento del letto arterioso periferico sono spesso sottotrattati^{51,52}, d'altro canto anche gli studi che hanno testato i trattamenti farmacologici in questo specifico contesto clinico sono meno numerosi⁵³. Riteniamo dunque opportuno una focalizzazione dell'attenzione sul ruolo del trattamento farmacologico nei pazienti con PAD, mettendo in risalto similitudini e differenze relative alle evidenze sulla gestione dei pazienti con PAD rispetto ai pazienti con CAD.

Per quanto riguarda la gestione dell'ipertensione arteriosa le recenti linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa⁵⁴ indicano un target analogo a quello della popolazione generale ovvero <130/80 mmHg, evitando valori <120/70 mmHg. Evitare l'ipotensione è particolarmente im-

portante nel paziente con PAD, in quanto potrebbe determinare un peggioramento della *claudicatio* e un incremento degli eventi ischemici locali⁵⁵. Dal punto di vista farmacologico, nei pazienti con arteriopatia degli arti inferiori, le linee guida ESC sulla prevenzione suggeriscono di preferire gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) o i sartani, da soli o in combinazione con altri agenti antipertensivi¹¹. Inoltre, nelle forme lievi o moderate di arteriopatia degli arti inferiori i beta-bloccanti non sono controindicati, poiché non riducono l'autonomia di marcia né hanno un effetto sfavorevole in termini di eventi coinvolgenti gli arti⁷. Nell'arteriopatia renale su base aterosclerotica, i farmaci antipertensivi sono generalmente ben tollerati e possono rallentare la progressione del danno renale⁷. In caso di stenosi delle arterie renali bilaterale o stenosi che interessa l'arteria che perfonde un unico rene funzionante, ACE-i e sartani devono essere usati con molta cautela poiché possono causare una significativa riduzione del filtrato glomerulare⁷.

In merito al diabete mellito, in tutti i pazienti il target di emoglobina glicata da raggiungere è <7%, preferendo un trattamento con ipoglicemizzanti che hanno un comprovato beneficio cardiovascolare⁵⁶, come gli agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)⁵⁷ e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i). In merito a questi ultimi, inizialmente era stato riportato un aumentato rischio di amputazioni con canaglifozin⁵⁸ non confermato in successivi studi^{59,60} né con l'impiego di empaglifozin⁶¹ né di dapaglifozin⁶². Nella pratica clinica è necessario porre attenzione all'uso degli SGLT2-i in pazienti con pregressa amputazione, ulcere o neuropatia⁶³. In assenza di scompenso cardiaco, condizione in cui è raccomandato l'uso degli SGLT2-i, si potrebbero preferire gli agonisti recettoriali del GLP-1⁶⁴.

Dal punto di vista del rischio correlato alla dislipidemia, la PAD documentata rientra tra le malattie aterosclerotiche che definiscono il paziente a rischio cardiovascolare molto alto ed i valori target di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (LDL) sono <55 mg/dl. Il trattamento di prima linea è rappresentato dalle statine ad alta intensità. Nei casi in cui la PAD si associa alla CAD in considerazione di un rischio di eventi cardiovascolari estremamente alto viene suggerita una terapia di combinazione con statina ad alta intensità ed ezetimibe come trattamento di prima linea⁶⁵. Nel caso in cui questa combinazione non sia sufficiente a raggiungere il target, o qualora sia presente intolleranza statinica, è possibile aggiungere un inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). Con entrambi gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, evolocumab e alirocumab, si è osservata una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) e di eventi maggiori correlati alla PAD in specifiche sottoanalisi sui pazienti con PAD. Inoltre, nello studio Evol-PAD, nei pazienti con *claudicatio*, evolocumab migliorava la distanza percorsa e riduceva lo spessore intima-media⁶⁶. Gli agenti ipolipemizzanti di più recente introduzione nella pratica clinica, quali inclisiran e acido bempedoico^{67,68}, in considerazione della dimostrata efficacia in termini di riduzione del colesterolo LDL, possono essere impiegati come trattamento di seconda linea quando ezetimibe e statine non sono sufficienti, tenendo presente che inclisiran, avendo lo stesso target terapeutico degli anticorpi monoclonali, rappresenta un'alternativa terapeutica rispetto a evolocumab ed alirocumab con il vantaggio della somministrazione semestrale⁶⁹.

Un altro pilastro della terapia farmacologica della PAD è la terapia antitrombotica basata sull'impiego di agenti antiaggreganti e/o anticoagulanti. Una sintesi delle strategie antitrombotiche da utilizzare nei pazienti con PAD è fornita dal documento di consenso di tre gruppi di lavoro dell'ESC⁷⁰. In generale, il trattamento antitrombotico di lungo termine prevede l'uso di un singolo antiaggregante. Sulla base del rischio di eventi ischemici e di sanguinamento di ciascun paziente si può valutare l'uso dell'associazione di due antiaggreganti o un antiaggregante (l'acido acetilsalicilico, ASA) e l'anticoagulante rivaroxaban a basso dosaggio (2.5 mg bid)⁷¹. La Figura 3 riporta le indicazioni all'uso dei vari agenti antitrombotici in accordo con il documento dei gruppi di lavoro dell'ESC⁷⁰. In aggiunta a quanto riportato in Figura 3, il trattamento a lungo tempo con rivaroxaban più ASA, strategia COMPASS, può essere considerato anche in pazienti con stenosi carotidea asintomatica o con pregressa rivascolarizzazione, se si tratta di pazienti a rischio molto alto a causa di comorbidità, escludendo però la presenza di un alto rischio emorragico⁷⁰. Per quanto riguarda l'arteriopatia degli arti inferiori, se questa è asintomatica e non associata ad altre localizzazioni della malattia aterosclerotica (CAD o PAD in altri territori) non vi è evidenza di beneficio con il trattamento antiaggregante⁷⁰. Viceversa l'arteriopatia degli arti inferiori asintomatica associata a PAD localizzata in altri territori conferisce un rischio aggiuntivo di eventi cardiovascolari. Pertanto, in questi casi si può considerare l'associazione rivaroxaban 2.5 mg bid più ASA. Altro antitrombotico testato nei pazienti con PAD è il ticagrelor, un antiplastrinico inibitore del recettore P2Y₁₂. In uno studio di coorte italiano che ha analizzato i dati di 1844 pazienti post-sindrome coronarica acuta sulla base dei criteri di eleggibilità dello studio COMPASS e dello studio PEGASUS, al termine dell'anno di doppia antiaggregazione, il 68% dei pazienti sarebbe candidabile ad una delle strategie antitrombotiche testate nei suddetti studi (ASA + rivaroxaban 2.5 mg bid o ASA + ticagrelor 60 mg bid, rispettivamente)⁷². In uno studio clinico che ha valutato pazienti con ictus cerebri o TIA e stenosi carotidea omolaterale, il ticagrelor rispetto all'ASA riduceva in maniera significativa il rischio di MACE⁷³. In un altro studio che ha testato ASA + ticagrelor vs ASA, nel sottogruppo con stenosi carotidea >30% omolaterale all'evento neurologico acuto (TIA o ictus ischemico minore), la terapia di combinazione riduceva in maniera sostanziale il rischio di ictus o morte a 30 giorni⁷⁴. Sulla base delle suddette evidenze, il documento ESC suggerisce la possibilità di utilizzare nelle fasi iniziali di un TIA o un ictus ischemico minore l'associazione ASA+ ticagrelor o ASA + clopidogrel in caso di stenosi carotidea sintomatica. Nello studio EUCLID, invece, che ha confrontato ticagrelor con clopidogrel in pazienti con arteriopatia localizzata agli arti inferiori, il ticagrelor non riduceva i MACE né il rischio di ischemia acuta agli arti inferiori⁷⁵.

Globalmente, la maggior parte delle strategie terapeutiche discusse in quanto focalizzate sui fattori di rischio cardiovascolare e sulla prevenzione della progressione dell'aterosclerosi o degli eventi acuti di placca possono essere applicate indipendentemente dal territorio vascolare interessato. Specificità esistono per i differenti distretti, come anche indicato dalle linee guida ESC⁷, in merito alle strategie di rivascolarizzazione interventistica/chirurgica ed alla durata del periodo di doppia antiaggregazione. Tale argomento è stato recentemente oggetto di revisione sulla presente rivista e, pertanto, si rimanda a tale paper per una completa trattazione⁷⁶.

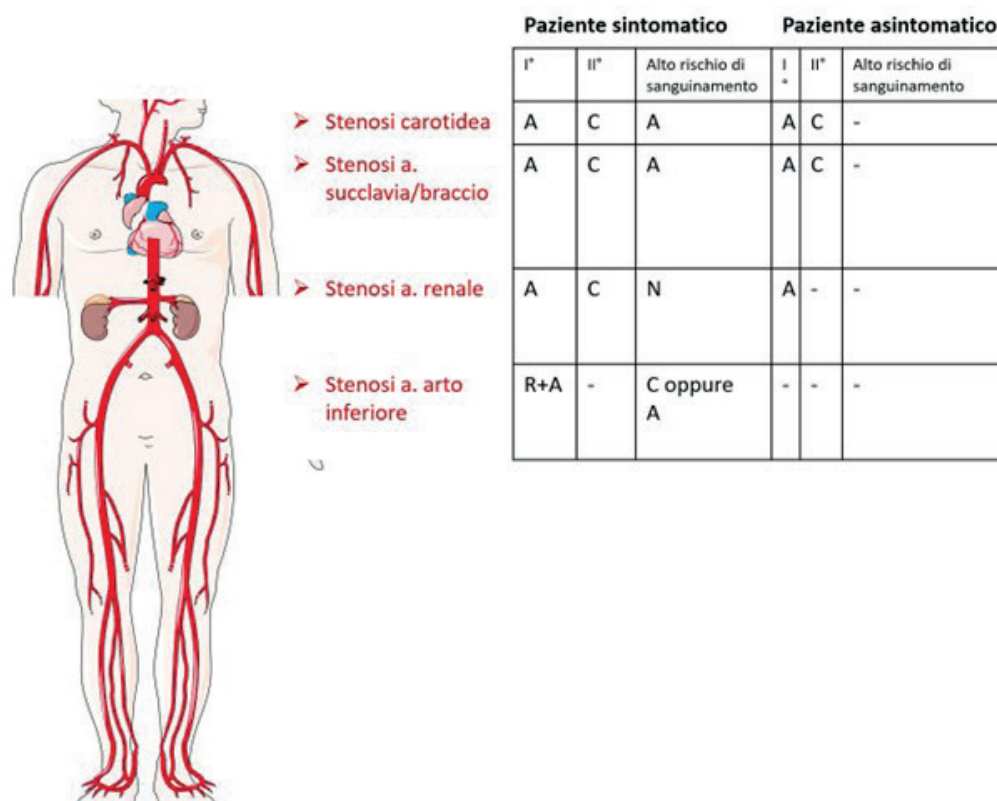


Figura 3. Strategie terapeutiche antitrombotiche nell'arteriopatia periferica in accordo con il documento di consenso dei gruppi di lavoro della Società Europea di Cardiologia⁷⁰.

A, acido acetilsalilico; C, clopidogrel; I°, prima scelta; II°, seconda scelta; R, rivaroxaban 2.5 mg bid.

Figura parzialmente elaborata con l'utilizzo di Servier Medical Art di Servier, concesso con una licenza Creative Commons Attribution 3.0 unported (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

Nel contesto della gestione dell'arteriopatia localizzata agli arti inferiori è da considerare anche la terapia farmacologica per il controllo dei sintomi e il miglioramento della distanza percorsa senza sintomi. In generale la terapia antipertensiva, sia con ACE-i o sartani che con calcio-antagonisti (ad es. verapamil), il trattamento con statine, con antiaggreganti e prostanoidi ha effetti favorevoli in termini di distanza percorsa⁷. L'eventuale utilizzo di altri vasodilatatori non è supportato da evidenze forti. Solo il cilostazolo, un inibitore delle fosfodiesterasi, per cui è stata dimostrata l'efficacia in termini di aumento della distanza di *claudicatio* assoluta⁷⁷, è raccomandato dalle linee guida americane⁸.

Nell'ambito della gestione farmacologica della PAD, negli ultimi anni sono stati individuati nuovi target terapeutici ed attualmente sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia. Sulla base dell'evidenza di un'associazione tra livelli plasmatici di lipoproteina(a) e rischio di eventi nei pazienti con malattia aterosclerotica in generale tra cui anche i pazienti con PAD, la lipoproteina(a) è un emergente target terapeutico per questa condizione⁷⁸. Inoltre, sono attualmente in corso trial randomizzati con farmaci specifici per la riduzione della lipoproteina(a) e tra le varie forme di malattia aterosclerotica, la presenza di PAD è uno dei criteri di inclusione di questi studi⁷⁹. Altri target terapeutici emergenti sono rappresentati dai meccanismi biologici alla base dell'angiogenesi, ad esempio con l'impiego della terapia genica e della terapia cellulare mirata a promuovere la crescita di nuovi vasi e la rigenerazione tissutale^{80,81}.

Riabilitazione ed esercizio fisico nel paziente con arteriopatia periferica

Il sottoutilizzo dei trattamenti mirati alla prevenzione cardiovascolare nella popolazione dei pazienti con PAD è un problema rilevante la cui gestione può beneficiare di programmi di riabilitazione che includano un approccio psico-educazionale⁸² mirato ad aumentare la consapevolezza del paziente, come ad esempio previsto nei programmi di riabilitazione cardiologica⁸³. Inoltre, la gestione farmacologica della PAD non solo deve prevedere interventi farmacologici mirati al controllo dei fattori di rischio sopra discussi, ma deve anche prendere in considerazione l'eventuale utilizzo di farmaci in grado di favorire la sospensione del fumo e il controllo del peso corporeo⁵¹.

Una componente importante nell'ambito di un programma di riabilitazione dei pazienti con malattia cardiovascolare è rappresentata dall'esercizio fisico. In particolare, nella gestione dei pazienti con PAD localizzata agli arti inferiori, un programma di esercizio fisico dovrebbe prevedere almeno 3 sessioni a settimana di almeno 45 min ognuna⁸⁴. La modalità di esercizio da preferire è quella con il treadmill anche se risultati sovrapponibili sono stati ottenuti con la cyclette. Maggiore è l'intensità dell'esercizio praticato e maggiore è il beneficio in termini di incremento della capacità di cammino, anche se minore è la tollerabilità per via dell'insorgenza di *claudicatio*. Per tale motivo l'intensità andrebbe incrementata progressivamente e dovrebbe seguire la sintomatologia riportata dal paziente in modo da lavorare appena

al di sotto della soglia di insorgenza del dolore ed in questo modo ottenere i risultati migliori.

CONCLUSIONI

I dati della letteratura mostrano un trend in aumento della prevalenza della PAD ed una non rara coesistenza di PAD e CAD nello stesso paziente. Poiché la localizzazione polidistrettuale della malattia aterosclerotica è associata ad un più alto rischio di eventi avversi, nella pratica clinica è importante ricercare l'eventuale presenza di PAD in pazienti con CAD e viceversa. Una valutazione semplice da mettere in pratica per identificare i pazienti con PAD localizzata agli arti inferiori è rappresentata dalla misurazione dell'ABI. Dal punto di vista terapeutico la gestione della PAD si fonda sugli stessi principi della gestione della CAD. In particolare, per quel che riguarda il trattamento farmacologico, questo è mirato al controllo dei fattori di rischio quali dislipidemia, diabete, ed ipertensione e al controllo del rischio aterotrombotico. Nonostante questi trattamenti abbiano un potenziale impatto prognostico, vengono purtroppo implementati nella pratica clinica meno frequentemente che nella CAD.

BIBLIOGRAFIA

1. Leibowitz JO. The history of coronary heart disease. Oakland, CA: University of California Press; 1970.
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:836-45.
3. Danese C, Vestri AR, D'Alfonso V, et al. Do hypertension and diabetes mellitus influence the site of atherosclerotic plaques? *Clin Ter* 2006;157:9-13.
4. Sundaram V, Bloom C, Zakeri R, et al. Temporal trends in the incidence, treatment patterns, and outcomes of coronary artery disease and peripheral artery disease in the UK, 2006-2015. *Eur Heart J* 2020;41:1636-49.
5. Zuin M, Rigatelli G, Temporelli P, et al. Trends in acute myocardial infarction mortality in the European Union, 2012-2020. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1758-71.
6. Eid MA, Mehta K, Barnes JA, et al. The global burden of peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2023;77:1119-26.e1.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extra-cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diag-

RIASSUNTO

L'aterosclerosi è una malattia sistemica che può coinvolgere differenti distretti arteriosi. Tradizionalmente l'attenzione dei cardiologi è rivolta alla diagnosi e al trattamento della malattia coronarica aterosclerotica (CAD). La localizzazione dell'aterosclerosi in altri territori è, però, sempre più comune ed è associata ad un aumentato rischio di CAD e, più in generale, di eventi avversi cardiovascolari. Sebbene comunemente con il termine di arteriopatia periferica (PAD) ci si riferisce alla localizzazione della malattia aterosclerotica nei distretti arteriosi degli arti inferiori, in questo documento, in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia, il termine di PAD verrà utilizzato per tutte le localizzazioni della malattia aterosclerotica escluse quelle coronariche e aortiche. L'obiettivo di questa rassegna è quello di riportare dati aggiornati sull'epidemiologia della PAD, con particolare attenzione alla prevalenza di questa condizione e al suo impatto prognostico nei pazienti con CAD. Inoltre, vengono sintetizzati i punti chiave per un appropriato inquadramento diagnostico clinico-strumentale e un corretto approccio terapeutico farmacologico, mentre il trattamento chirurgico/interventistico esula dagli scopi di questa rassegna.

Parole chiave. Arteriopatia periferica; Aterosclerosi; Malattia coronarica.

8. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726-79.
9. Abramson BL, Al-Omran M, Anand SS et al. Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for peripheral arterial disease. *Can J Cardiol* 2022;38:560-87.
10. Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1020-30.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
12. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404-11.
13. Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic disparities between peripheral artery disease and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1982-9.
14. Constans J, Bura-Rivière A, Visona A, et al. Urgent need to clarify the definition of chronic critical limb ischemia – a posi-

tion paper from the European Society for Vascular Medicine. *Vasa* 2019;48:223-7.

15. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: Lanzer P, ed. *PanVascular Medicine*. Berlin: Springer; 2015:4779-810.
16. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease. *Circ Res* 2021;128:1818-32.
17. Martini R. Current opinions about the definition of critical limb ischemia: a debate still open after three decades. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019;73:341-6.
18. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al.; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69(6 Suppl):35-125S.e40.
19. Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, Jones WS. Polyvascular disease: reappraisal of the current clinical landscape. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007385.
20. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al.; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318-26.
21. Sadrzadeh Rafie AH, Stefanick ML, Sims ST, et al. Sex differences in the prevalence of peripheral artery disease in patients undergoing coronary catheterization. *Vasc Med* 2010;15:443-50.
22. Lee JY, Lee SW, Lee WS, et al. Prevalence and clinical implications of newly revealed, asymptomatic abnormal ankle-brachial index in patients with signifi-

cant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1303-13.

23. Saleh A, Makhamreh H, Qoussoos T, et al. Prevalence of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11519.

24. Ghaffari S, Sohrabi B, Siahdasht RB, Pourafkari L. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Hypertens Res* 2009;32:1009-14.

25. Krishnamurthy G, Menon A, Kannan K, Prakash S, Rajendran A, Philips D. Coronary artery disease and mesenteric artery stenosis – Two sides of the same coin? Long term prospective analysis. *Intractable Rare Dis Res* 2019;8:245-51.

26. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:815-20.

27. Kobo O, Contractor T, Mohamed MO, et al. Impact of pre-existent vascular and poly-vascular disease on acute myocardial infarction management and outcomes: an analysis of 2 million patients from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2021;327:1-8.

28. Bashar H, Matetić A, Curzen N, Mamas MA. Impact of extracardiac vascular disease on outcomes of 1.4 million patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;100:737-46.

29. Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: insights from the EUCLID trial. *Vasc Med* 2018;23:523-30.

30. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338-50.

31. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.

32. Nishijima A, Yamamoto N, Yoshida R, et al. Coronary artery disease in patients with critical limb ischemia undergoing major amputation or not. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e1377.

33. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29.

34. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994-2004.

35. Cea Soriano L, Fowkes FGR, Johansson S, Allum AM, García Rodríguez LA. Cardiovascular outcomes for patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study in The Health Improvement Network (THIN) in the UK. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1927-37.

36. den Dekker MA, van den Dungen JJ, Tielliu IF, et al. Prevalence of severe subclinical coronary artery disease on cardiac CT and MRI in patients with extra-cardiac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:680-9.

37. Calvet D, Touze E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation* 2010;121:1623-9.

38. Bhatia R, Sharma G, Patel C, et al. Coronary artery disease in patients with ischemic stroke and TIA. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:104400.

39. Kwon H, Hyuk Moon D, MD, Han Y, et al. Impact of subclinical coronary artery disease on the clinical outcomes of carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2017;126:1560-5.

40. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1438-41.

41. Matsushita K, Gao Y, Sang Y, et al. Comparative mortality according to peripheral artery disease and coronary heart disease/stroke in the United States. *Atherosclerosis* 2022;354:57-62.

42. Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, et al. Atherosclerotic risk and statin use among patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:251-64.

43. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9-119.

44. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.

45. Naldi L, Bernetti M, Baroni F, Boddi M. Indice caviglia-braccio: quale utilizzo clinico? *G Ital Cardiol* 2015;16:681-9.

46. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index: US Preven-

tive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320:177-83.

47. Myers S, Johannig JM, Stergiou N. Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2008;47:550-5.

48. Sandberg A, Cider A, Jivegard L. Test-retest reliability, agreement, and minimal detectable change in the 6-minute walk test in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2020;71:197-203.

49. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-6.

50. Masabni K, Raza S, Blackstone EH, et al. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1253-60.

51. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e171-91.

52. Hess CN, Rogers RK, Wang TY, et al. Major adverse limb events and 1-year outcomes after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:999-1011.

53. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2293-300.

54. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071.

55. Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, et al. Association of blood pressure measurements with peripheral artery disease events. *Circulation* 2018;138:1805-14.

56. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.

57. Nardi F, Di Fusco SA, Spinelli A, et

- al. L'impiego degli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 nel trattamento precoce e nel continuum cardiovascolare dei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2023;24:285-92.
- 58.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 59.** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
- 60.** Barraclough JY, Yu J, Figtree GA, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1072-83.
- 61.** Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- 62.** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al., DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- 63.** Skeik N, Elejla SA, Sethi A, et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP1-receptor agonists on cardiovascular and limb events in peripheral artery disease: a review. *Vasc Med* 2023;28:62-76.
- 64.** Lin DS, Yu AL, Lo HY, et al. Major adverse cardiovascular and limb events in people with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2022;65:2032-43.
- 65.** Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- 66.** Clavijo LC, Caro J, Choi J, et al. The addition of evolocumab to maximal tolerated statin therapy improves walking performance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (Evol-PAD study). *Cardiovasc Revasc Med* 2023;56:52-6.
- 67.** Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, et al. ANMCO Expert opinion: Posizionamento terapeutico dell'acido bempedoico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023;24:490-8.
- 68.** Di Fusco SA, Di Michele S, Colivicchi F. Prevenzione dell'aterosclerosi: nuove strategie terapeutiche all'orizzonte. *G Ital Cardiol* 2021;22:922-31.
- 69.** Di Fusco SA, Scicchitano P, Spinelli A, et al. Position paper ANMCO: Inclisiran: un approccio terapeutico innovativo per la gestione dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2023;24:581-8.
- 70.** Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2021;42:4013-24.
- 71.** Di Fusco SA, Rizzello V, Scicchitano P, et al. Position paper ANMCO: Evidenze e indicazioni pratiche per l'impiego di rivaroxaban a bassa dose nella malattia coronarica stabile e nell'arteriopatia periferica. *G Ital Cardiol* 2022;23:967-76.
- 72.** Cesaro A, Gragnano F, Calabrò P, et al.; START-ANTIPLATELET Collaborators. Prevalence and clinical implications of eligibility criteria for prolonged dual anti-thrombotic therapy in patients with PEGASUS and COMPASS phenotypes: insights from the START-ANTIPLATELET registry. *Int J Cardiol* 2021;345:7-13.
- 73.** Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al.; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:301-10.
- 74.** Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al.; THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. *Stroke* 2020;51:3504-13.
- 75.** Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
- 76.** Patti G, Varbella F, Gaggiano A, et al. Proposta di percorso diagnostico-terapeutico assistenziale della Regione Piemonte sulla terapia ipolipemizzante ed antitrombotica in pazienti con malattia delle arterie periferiche. *G Ital Cardiol* 2023;24:344-54.
- 77.** Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD003748.
- 78.** Di Fusco SA, Arca M, Scicchitano P, et al. Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target. *Heart* 2022;109:18-25.
- 79.** Abrignani MG, Maloberti A, Di Fusco SA, et al. Lipoproteina(a): associazione con la malattia aterosclerotica e valvolare e terapie emergenti. *G Ital Cardiol*, in press.
- 80.** Khachigian LM, Varcoe RL, Suoranta T, Laham-Karam N, Ylä-Herttuala S. Gene therapeutic strategies for peripheral artery disease and new opportunities provided by adeno-associated virus vectors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023;43:836-51.
- 81.** Golledge J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:456-74.
- 82.** Colivicchi F, Di Fusco SA, Santini M. Psycho-educational interventions and cardiac rehabilitation. In: Roncella A, Pristipino C, eds. *Psychotherapy for ischemic heart disease*. Cham, CH: Springer; 2016:107-20.
- 83.** Maloberti A, Monticelli M, Bassi I, Riccobono S, Giannattasio C. Low awareness of cardiovascular risk factor among patients admitted in cardiac rehabilitation: new data for further implementation of cardiovascular rehabilitation program. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021;28:253-4.
- 84.** Hallak AO, Hallak FZ, Hallak YO, et al. Exercise therapy in the management of peripheral arterial disease. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2023;7:476-89.