

**RASSEGNA****ANKLE BRACHIAL INDEX:  
MARKER INDIPENDENTE DI RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE GLOBALE****Ankle brachial index as an independent  
marker of global cardiovascular risk****FRANCESCA BARONI, LUCA NALDI, ANDREA BERNI, MARIA BODDI***Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze***SUMMARY**

ABI (Ankle-Brachial-Index) is a method for the evaluation of the arterial perfusion of an inferior limb and allows the non-invasive diagnosis of peripheral artery disease (PAD) and the definition of its severity. ABI is also an early marker of global atherosclerotic damage and an independent predictor of cardiovascular (CV) events in all arterial districts, which has proved to be more effective than the single use of risk scores currently available, both in primary and secondary prevention. Among the individuals who are asymptomatic for CV events, a pathological ABI (i.e.  $ABI \leq 0,90$  or  $\geq 1,4$ , the latter frequent in diabetics and in patients with chronic renal failure), is associated with an increased risk of CV events and death independently of the presence of "claudicatio intermittens" and CV risk defined by the traditional CV risk factors. Furthermore, subjects in primary prevention who show a ABI value in the range between 0,91 and 1 are to be considered "borderline" in terms of CV risk; the stiffness of the peripheral arterial wall and/or the presence of collateral circulation may determine an overestimation of the ABI value masking the presence of PAD.

Measurement of ABI may improve the CV risk stratification and allows the definition of therapeutic targets for the reduction of CV risk by giving the indication to start drug therapy together with the change of lifestyle in primary prevention and optimizing drug therapy in secondary prevention.

**Keywords:** *Ankle Brachial Index, Cardiovascular risk, Peripheral artery disease.*

**Introduzione**

La misurazione dell'ABI (Ankle-Brachial-Index) consente di definire in modo quantitativo la presenza e la gravità del danno aterosclerotico dell'asse aorto-iliaco e delle arterie degli arti inferiori. La valutazione dell'ABI permette anche una stima

del danno aterosclerotico sistemico ed è un marker precoce indipendente di rischio cardiovascolare (CV) globale; le variazioni patologiche dell'ABI ( $\leq 0,90$  o  $\geq 1,4$ ) si associano ad un aumento di incidenza di eventi CV coronarici e cerebrali e di morte CV oltre il rischio determinabile in base ai fattori di rischio CV tradizionali (1). La maggior parte degli studi sull'ABI utilizza un valore di ABI  $\leq 0,90$  come valore cut-off per la diagnosi di arteriopatia periferica ed usa la metodica ultrasonografica per la misurazione della pressione arteriosa tibiale e omerale (*Figura 1*) necessarie alla

*Indirizzo per la corrispondenza*

Prof.ssa Maria Boddi, MD, PhD  
Professore Associato di Medicina Interna  
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica  
Università degli Studi di Firenze  
Viale Morgagni, 85 - 50134 Firenze  
E-mail: maria.boddi@unifi.it



**Figura 1** - Misurazione dell'Ankle Brachial Index (ABI) con sonda Doppler CW a livello dell'arteria tibiale posteriore.

determinazione dell'ABI (2). Il 5,9% circa della popolazione degli Stati Uniti di età superiore ai 40 anni - circa 7,1 milioni di persone - ha una diagnosi di arteriopatia degli arti inferiori (AOP) per il rilievo di un  $ABI \leq 0,9$  (3). La probabilità di misurare un  $ABI \leq 0,9$  è più elevata in presenza dei fattori di rischio CV classici quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia e tabagismo, ma è stata associata anche alla presenza di nuovi fattori di rischio CV biumorali quali la proteina C reattiva, l'interleuchina 6 e l'omocisteina. È infine elevata la probabilità di misurare un ABI patologico nei pazienti con insufficienza renale cronica che è fattore di rischio CV indipendente per la progressione dell'arteriopatia degli arti inferiori (4).

### **Ruolo dell'ABI $\leq 0,9$ nella prevenzione primaria delle patologie cardiovascolari**

Nella popolazione generale il rischio di eventi CV è stato finora valutato in base agli score di rischio che includono i tradizionali fattori di rischio CV quali l'età, il sesso, il tabagismo, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito (5). Il Framingham Risk Score (FRS) nasce per la stima del rischio di eventi coronarici a 10 anni, è stato rielaborato per la stima del rischio CV globale (6) ed è considerato

lo standard di riferimento; tuttavia il FRS ha dimostrato un'accuratezza limitata nel predire il rischio CV perché tende a sovrastimarli nelle popolazioni a basso rischio ed a sottostimarli nelle popolazioni ad alto rischio (1, 7). Si è resa pertanto necessaria l'identificazione di altri predittori per perfezionare la stima del rischio CV: tra i potenziali nuovi fattori di rischio CV sono stati studiati la proteina C reattiva (8), la misurazione dell'aterosclerosi subclinica tramite il calcio delle arterie coronariche (5) e lo spessore intima-media carotideo. Fra gli altri è stato introdotto l'ABI che da metodo di diagnosi non invasiva di arteriopatia degli arti inferiori è andato acquisendo il ruolo di marker precoce di danno aterosclerotico globale (1). Tali nuovi indicatori possono essere usati da soli o in associazione con i tradizionali fattori di rischio per lo scoring del rischio CV globale. Il peso dell'ABI come predittore indipendente di rischio CV nella popolazione generale è stato valutato in molti studi di coorte, la maggior parte dei quali realizzati in Europa (9, 10) ed in Nord America (11-14), che hanno dimostrato come una riduzione dell'ABI sia associata ad un incremento del rischio di infarto miocardico e di ictus e, dato di maggior rilievo, di mortalità sia totale che specifica per eventi CV (2). L'utilizzo dell'ABI, come marker di burden aterosclerotico, può migliorare l'accuratezza della predizione del rischio CV ottenibile con gli score di rischio CV attualmente disponibili (1, 15).

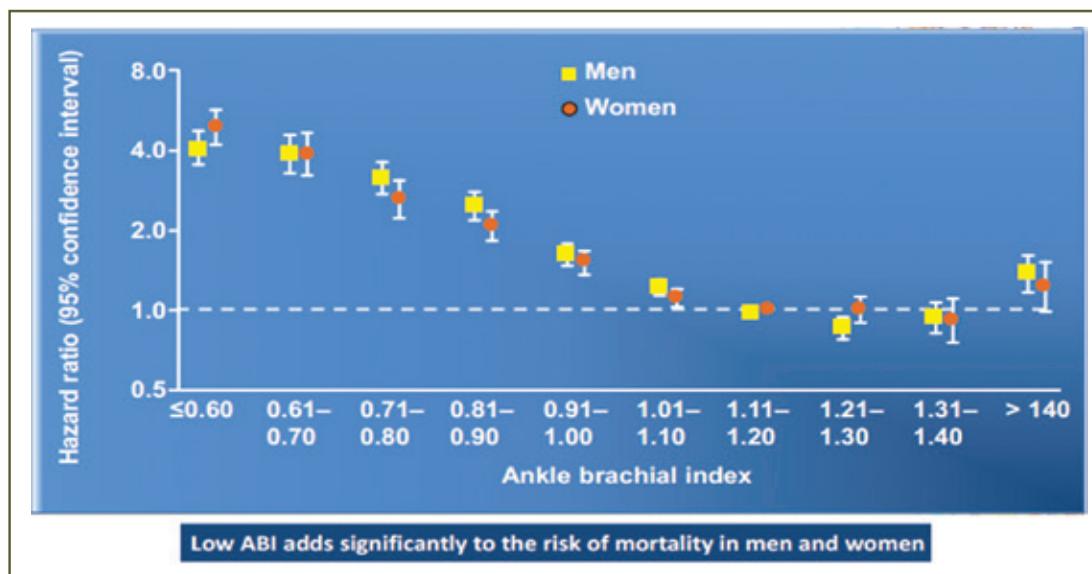
**L'ABI rappresenta una misura della gravità dell'arteriopatia a livello degli arti inferiori ma è anche un marker di danno aterosclerotico globale. Può migliorare la predizione del rischio CV in tutti i distretti arteriosi rispetto agli score di rischio CV attualmente disponibili.**

*ABI  $\leq 0,9$  nella prevenzione primaria come marker di rischio CV oltre il Framingham Risk Score*

L'ABI Collaboration ha effettuato una metanalisi di 16 studi di coorte includendo tutti i maggiori studi osservazionali che hanno valutato la capacità dell'ABI di definire il rischio di eventi CV indipendentemente dal FRS e di migliorare la predizione del rischio quando utilizzato in associazione con il Framingham Score (1). Tale metanalisi, condotta in studi di popolazione su soggetti senza precedente storia di coronaropatia (24955 maschi, 23339 femmine), ha concluso che, indipendentemente dallo score di Framingham e dal sesso, un ABI  $\leq 0,90$  è associato all'aumento della mortalità CV e globale e dell'incidenza di eventi coronarici maggiori valutati nei 10 anni successivi alla misurazione (Figura 2). Nonostante il cut off di ABI 0,9 sia utilizzato nella maggior parte degli studi per

identificare i soggetti ad elevato rischio CV, questa metanalisi sottolinea che l'aumento del rischio CV inizia già per valori di ABI  $< 1,10$ .

L'aumento del rischio definito in base all'ABI  $\leq 0,90$  si mantiene valido anche dopo l'aggiustamento per i classici fattori di rischio CV valutati dallo score di Framingham. Quando combinato con lo score di Framingham, l'ABI  $\leq 0,90$  raddoppia il rischio di mortalità globale, mortalità CV e di eventi coronarici maggiori. Il peso dell'ABI è risultato valido per ogni categoria di rischio definita dallo score di Framingham e permette una riclassificazione della categoria di rischio sia nei maschi che nelle femmine. Infatti, la metanalisi indica che il maggior vantaggio nell'utilizzo dell'ABI come fattore di rischio si ottiene nei maschi con un rischio calcolato  $> 20\%$  secondo lo score di Framingham: un ABI normale, trovato nel 43% dei maschi con



**Figura 2** - Hazard ratio per la mortalità totale nei maschi e nelle femmine in base al valore di ABI negli studi analizzati dalla metanalisi ABI Collaboration. Il rischio aumenta per valori di ABI  $> 1,4$  e  $< 1,10$ , per diventare più evidente per valori di ABI  $\leq 0,9$ , cut off impiegato nella maggior parte degli studi per la diagnosi di AOP. Immagine tratta da: Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300(2): 197-208.

rischio Framingham >20%, permette di riclassificare questi soggetti ad alto rischio CV come soggetti a rischio intermedio. Al contrario, il 9% delle femmine con un rischio <20%, ovvero basso-intermedio secondo Framingham, aveva un ABI patologico ( $\leq 0,9$  o  $\geq 1,4$ ) ed è stato pertanto riclassificato come categoria ad alto rischio. La combinazione dei due score, Framingham ed ABI correlato, può migliorare la predizione del rischio CV.

Le linee guida ACCF/AHA 2010 suggeriscono che la misura dell'ABI è ragionevole per la valutazione del rischio CV negli adulti asintomatici a rischio intermedio (16), proponendo di utilizzare una nuova equazione di rischio che includa l'ABI oltre i principali fattori di rischio Framingham. Più recentemente, nelle linee guida ACC/AHA 2013, la misura dell'ABI è stata considerata un elemento di completamento nella valutazione quantitativa del rischio CV, da utilizzare in alternativa al dosaggio ultrasensibile della proteina C reattiva o allo score del calcio delle arterie coronariche (17). Anche secondo le ultime linee guida ESC 2012 la misura dell'ABI dovrebbe essere considerata per la valutazione del rischio CV negli adulti asintomatici a rischio moderato; nello stesso tempo le linee guida ricordano che ancora deve essere dimostrato il rapporto costo/beneficio (18).

#### *ABI $\leq 0,9$ nella riclassificazione del rischio CV intermedio secondo il Framingham score*

Un modello di rischio basato sull'ABI può migliorare la prevenzione soprattutto negli individui a rischio intermedio secondo il Framingham score (15, 19, 20); fra questi sono presenti anche soggetti da considerare a basso rischio CV, nei quali può essere sufficiente la sola correzione dello stile di vita. La valutazione dell'ABI è risultata fondamentale per lo scoring

CV anche nei pazienti identificati a rischio basso od intermedio secondo l'euro-SCORE (European Systematic Coronary Risk Evaluation). Fra questi pazienti la prevalenza dell'AOP è risultata elevata e l'8,1% dei pazienti a basso rischio e l'11% di quelli a rischio intermedio secondo il punteggio SCORE sono stati riclassificati in pazienti ad alto rischio CV dopo valutazione dell'ABI (21). I dati della letteratura fin qui riportati sembrano indicare che la misurazione dell'ABI possa aiutare a ridefinire il rischio CV come basso o alto all'interno del gruppo di pazienti a rischio intermedio e permetta un'ottimizzazione della prevenzione primaria. Il miglioramento della classificazione del rischio CV con l'uso dell'ABI si potrebbe tradurre in un grosso vantaggio nel rapporto costo/beneficio, anche evitando l'inizio della terapia farmacologica nei soggetti riclassificati a basso rischio.

#### *ABI $\leq 0,9$ nella prevenzione primaria nella popolazione mediterranea*

Pochi studi hanno analizzato la correlazione tra ABI e morbidità e mortalità CV nei paesi a basso rischio CV, quali sono i paesi dell'area mediterranea; alcuni di questi sono stati condotti in aree come la Spagna con bassa incidenza di patologia ischemica cardiaca a fronte di un'elevata prevalenza di fattori di rischio CV. Uno studio spagnolo (22) ha dimostrato che la presenza di AOP incrementa il rischio di patologia ischemica coronarica e cerebrovascolare nella popolazione mediterranea a basso rischio CV. Tale studio ha confermato che un ABI  $\leq 0,9$  è fattore di rischio indipendente per la patologia coronarica e per la mortalità e la morbidità CV ed ha dimostrato l'importanza di valori di ABI  $\geq 1,4$ , dovuto all'aumento progressivo della rigidità della parete arteriosa dei vasi arteriosi degli arti inferiori quale si osserva

nei soggetti diabetici e con insufficienza renale cronica, come fattore di rischio indipendente per la patologia cerebrovascolare. L'AOP correla con l'incremento del rischio CV sia nella forma sintomatica che in quella asintomatica, che è identificabile in modo rapido e non invasivo mediante la misurazione dell'ABI. La misurazione dell'ABI può pertanto essere utile per individuare i soggetti a rischio CV elevato anche nell'ambito della medicina di base.

Sempre da tale studio (22) emerge come l'arteriopatia rilevata mediante la misurazione dell'ABI non influisca sul rischio CV allo stesso modo in tutti gli individui; il suo effetto dipende da quali e quanti fattori di rischio CV tradizionali sono presenti.

In particolare la correlazione fra ABI  $\leq 0,90$  e rischio di patologia coronarica sembra essere maggiore negli uomini, nei pazienti con età  $< 70$  anni, nei pazienti in sovrappeso corporeo senza obesità addominale, nei fumatori, nei diabetici, nei non ipertesi e nei dislipidemici.

**La valutazione dell'ABI nei soggetti asintomatici per patologia CV dimostra un'elevata prevalenza di AOP asintomatica che correla con il rischio CV globale in modo del tutto sovrapponibile alla AOP sintomatica.**

#### *L'ABI $\leq 0,9$ e la prevenzione primaria - opinioni contrastanti*

Una più precisa identificazione degli individui ad alto rischio CV tramite la misurazione dell'ABI può permettere la definizione di adeguati obiettivi terapeutici per una riduzione "aggressiva" del rischio (2) con l'inizio di una terapia farmacologica con antiaggreganti, antiipertensivi e statine da affiancare alla variazione dello stile di vita con l'obiettivo di raggiungere target terapeutici più bassi sia per i valori di LDL che per i valori pressori (15).

In base ai risultati di alcuni studi (23) i soggetti con un ABI  $\leq 0,9$  dovrebbero ricevere, anche se asintomatici, misure preventive più aggressive come quelle che si attuano nei pazienti con coronaropatia, perché il loro rischio di futuri eventi coronarici o cerebrovascolari è doppio rispetto a quello dei soggetti con ABI normale.

Tuttavia gli effetti clinici reali di tale strategia di riduzione "aggressiva" del rischio nei soggetti in prevenzione primaria con AOP asintomatica non sono stati ancora definiti con precisione; alcuni studi recenti ne mettono in discussione l'utilità.

In particolare da una review del 2013 (24) sulla capacità della valutazione dell'ABI di predire la morbilità e la mortalità CV indipendentemente dal Framingham score negli adulti asintomatici, analizzando i dati disponibili a partire dall'ABI Collaboration, sono emerse le seguenti indicazioni:

- 1) non risulta clinicamente rilevante l'entità delle riclassificazioni ottenute nelle diverse categorie di rischio con la misura dell'ABI;
- 2) la capacità di riclassificazione correlata alla valutazione dell'ABI nei sottogruppi a rischio intermedio è sovrastimata;
- 3) il beneficio della riclassificazione ABI correlata sembra essere maggiore nelle persone anziane: la prevalenza di un ABI patologico aumenta in modo proporzionale all'età e sono le fasce di età più avanzate che si possono maggiormente avvantaggiare dell'uso dell'ABI score;
- 4) si prevede che l'applicazione di una "prevenzione aggressiva" in soggetti con ABI patologico, ma asintomatici, potrà avere pochi benefici reali, perché ci sono limitate evidenze sul fatto che il trattamento (terapia antiaggregante, statine, ACE-inibitori) di individui asintomatici o minimamente sintomatici possa migliorare la

prognosi, al di là della terapia basata sui tradizionali fattori di rischio CV (24, 25). In particolare appaiono scarsi i benefici ottenuti negli individui al di sotto dei 65 anni di età;

- 5) la riclassificazione ABI-correlata si traduce in cambiamenti nella stima del rischio CV di piccola entità; nella pratica clinica la maggiore utilità di tale riclassificazione sarà definire il livello di rischio CV per quei soggetti il cui grado di rischio è vicino al cut-off che separa due categorie di rischio contigue. In questo caso il cambiamento della classe di rischio può influenzare la decisione clinica;
- 6) la riclassificazione del rischio CV è clinicamente rilevante solo quando influenza le decisioni terapeutiche, come l'esempio sopra riportato delle femmine classificate a rischio CV basso-intermedio che, in presenza di ABI patologico, vengono collocate nella classe ad alto rischio.

I dati sul comportamento dell'ABI nel sesso femminile appaiono di rilievo dato che gli studi più recenti hanno riportato una prevalenza di arteriopatia degli arti inferiori nelle femmine simile o più alta rispetto ai maschi (26-28); le donne sintomatiche per "claudicatio intermittens" od ischemia critica cronica hanno un'età maggiore rispetto agli uomini (29). In passato la popolazione femminile è stata sotto-rappresentata negli studi, anche perché le femmine più raramente riferiscono sintomi suggestivi o specifici per diagnosi di arteriopatia degli arti inferiori.

Al contrario, nei maschi classificati ad alto rischio, il riscontro di un ABI nella norma non determina un cambiamento nell'approccio terapeutico ed il passaggio ad una prevenzione meno "aggressiva". In conclusione la riclassificazione ottenu-

ta con la determinazione dell'ABI non si traduce dunque sempre in una variazione terapeutica e sono ancora da definire i sottogruppi nei quali la misurazione dell'ABI ha un sicuro vantaggio clinico.

Discusso è anche il ruolo dell'AOP come fattore di rischio indipendente per l'ictus. Secondo Banerjee e coll. (30) tra le patologie vascolari, l'AOP sia sintomatica che asintomatica, indicativa di aterosclerosi avanzata, conferisce un rischio di ictus particolarmente elevato.

Un ABI <0,9 è un fattore di rischio indipendente di ictus nei soggetti senza precedenti cerebrovascolari e con un profilo di rischio vascolare sfavorevole ed in questi pazienti potrebbe rappresentare una nuova modalità di valutazione del rischio (31). A tali dati dobbiamo tuttavia aggiungere quelli emersi da un recente studio prospettico (32) che ha valutato come l'ABI  $\leq 0,9$  influenzi l'incidenza di ictus, in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio CV, in soggetti senza precedente storia di cardiopatia ischemica o di episodi cerebrovascolari. In tale studio l'ABI  $\leq 0,9$  è risultato predittivo del rischio di ictus indipendentemente dal sesso e dall'età, e, più specificatamente, nei soggetti con profilo di rischio CV sfavorevole in base ai tradizionali fattori di rischio CV. In questo sottogruppo una riduzione dell'ABI identifica i soggetti con un'incidenza di ictus particolarmente elevata, che possono beneficiare di approfondimenti diagnostici e di un trattamento più intensivo. Gli Autori dello studio sottolineano come i loro dati sul ruolo di un ABI  $\leq 0,9$  come predittore indipendente di ictus siano in accordo con quelli riportati in coorti di pazienti afferenti alla medicina di base che rappresentano una preselezione di individui con elevata comorbidità. I risultati ottenuti integrano i dati rilevati da precedenti studi di popolazione come il MESA e l'ARIC nei quali l'associazione tra

ABI ridotto e ictus è risultata debole (33) (34). In particolare nel MESA valori di ABI <1 sono predittivi di un endpoint combinato che comprende la patologia coronarica, l'ictus ed altre patologie vascolari ma non specificatamente l'ictus (33); nel Framingham Study, nel Cardiovascular Health Study (CHS) e nell'ARIC, l'ABI <0,9 non è od è solo debolmente predittivo di un endpoint combinato che include patologia coronarica e ictus (34, 35). Pertanto l'associazione tra ABI ≤0,9 ed ictus rimane da definire nella popolazione generale (32).

Non è riportata un'associazione tra ABI <0,9 ed aumentata incidenza di ictus emorragico. La definizione o meglio la ri-definizione del rischio CV tramite l'ABI rimane tuttora un attivo e vivace campo di ricerca.

**L'utilizzo dell'ABI può migliorare l'identificazione del rischio sia cardiache cerebrovascolare rispetto agli score attualmente utilizzati e portare alla definizione di obiettivi terapeutici mirati ad una migliore gestione della profilassi primaria e secondaria in termini di terapia farmacologica e variazione dello stile di vita. La ricaduta clinica in termini di riduzione di eventi CV è ancora da definire.**

### **Ruolo dell'ABI ≤0,9 nella prevenzione secondaria delle patologie cardiovascolari**

I pazienti con una patologia CV già diagnosticata che hanno un ABI ridotto presentano un rischio CV più alto rispetto ai pazienti con patologia CV ed ABI normale (36, 37). Tale dato è coerente con l'osservazione che nei pazienti con evidenza di patologia aterosclerotica in più di una sede vascolare, la frequenza di eventi CV a tre anni è maggiore rispetto a quelli con patologie in un solo distretto vascolare (38). Una forte correlazione tra ABI ridotto e prevalenza di eventi coronarici acuti e ce-

rebrovascolari è stata dimostrata in molti studi di coorte basati su popolazioni che includono individui con patologia CV (12, 35, 39-41). Tale correlazione varia in base al sottostante rischio CV della popolazione studiata (2). Nello studio HOPE condotto su pazienti con malattia coronarica, ictus o diabete mellito noti, l'ABI nel range tra 0,60 e 0,90 è associato ad un rischio più alto di infarto miocardico, di ictus non fatale e di mortalità CV rispetto ad un ABI più alto (38). In un recente studio (42) su 679 pazienti con coronaropatia stabile (il 98% circa maschi), l'ABI <0,9 (o molto più raramente >1,4) si associa ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause, di infarto miocardico e di ictus ischemico nei 12 mesi di follow-up (soprattutto nei pazienti con diabete mellito).

Il Cardiovascular Health Study ha dimostrato che gli individui con ABI ≤0,9 hanno un rischio incrementato di scompenso cardiaco congestizio e di mortalità CV (12). Questo incremento del rischio è indipendente dai fattori di rischio CV di base. Inoltre nei pazienti con AOP non solo un ABI <0,9 è associato ad un incremento del rischio di eventi e di mortalità CV, ma anche una riduzione dell'ABI >0,15 nel tempo, indice di progressione dell'AOP, è associata ad un incremento di due volte della mortalità indipendentemente dal valore assoluto di ABI (43). Pertanto, il rischio di eventi vascolari nei pazienti con patologia CV ed ABI ridotto, o in riduzione nel tempo, è più alto rispetto a quelli con un ABI normale. Anche la patologica riduzione (>20%) del valore di ABI post esercizio fisico è predittivo del rischio e, anche nel soggetto con un ABI normale a riposo, è associato ad un'incrementata mortalità (44).

Come già ricordato, l'ABI ≤0,9 costituisce un importante fattore di rischio indipendente per l'ictus nei soggetti senza precedenti CV ovvero in prevenzione pri-

maria. L'AOP, che nello studio di Topakian e coll. ha una prevalenza del 44,9% tra i pazienti con ictus ischemico (45), rappresenta un fattore prognostico negativo in termini di morbilità e di mortalità dopo un ictus (46) ed è un predittore indipendente di scarso recupero funzionale. Una metanalisi del 2013 (47) non solo ha confermato che un ABI  $<0,9$  rappresenta un predittore indipendente di rischio di ictus (RR 1,4) ma ha anche documentato che è un predittore di recidiva di ictus (RR 3).

**I pazienti con una patologia CV già diagnosticata ed ABI  $\leq 0,9$  presentano un rischio cardio- e cerebrovascolare più alto rispetto ai pazienti con patologia CV ed ABI normale.**

### **L'ABI $\geq 1,4$ nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari**

Alcuni studi hanno valutato l'associazione fra l'ABI elevato ( $\geq 1,4$ ), indicativo di aumentata rigidità della parete vascolare, quale si osserva in pazienti diabetici e con insufficienza renale cronica, la presenza di fattori di rischio CV e la prevalenza delle patologie CV. L'ABI  $\geq 1,4$  correla direttamente con il sesso maschile, il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, ma è "inversamente associato" con il tabagismo e l'iperlipidemia (48, 49). Allison et al. (49) hanno dimostrato che un ABI  $\geq 1,40$  correla con il rischio di l'ictus e di scompenso cardiaco congestizio, ma non si associa ad un aumentato rischio di infarto miocardico e angina. Nello studio MESA (33), effettuato su una popolazione multi-etnica senza patologia CV nota, un ABI elevato risulta associato con l'incidenza di eventi CV. In particolare un ABI  $\geq 1,4$  è più strettamente associato con l'aumentato rischio di ictus rispetto ad un ABI  $\leq 0,9$ . L'associazione tra

ABI elevato ed incidenza di eventi CV è risultata indipendente dai fattori di rischio CV classici, dai nuovi biomarkers, dalla misurazione dello spessore intima-media e del calcio coronarico e dalle principali anomalie ECG, e non differisce a seconda del gruppo etnico. Un rischio aggiuntivo specifico per ictus può essere anche dovuto alla dimostrata associazione tra la rigidità arteriosa, di cui un ABI elevato è indicativo, e la patologia microvascolare cerebrale (33). Anche secondo Fan e coll. (47) un ABI  $>1,4$  è più strettamente associato con il rischio di ictus rispetto ad un ABI  $<0,9$  e un ABI superiore a 1,5 determina un rischio più elevato di patologie CV rispetto ad un ABI compreso tra 1 e 1,5. Un ABI  $>1,4$  rappresenta un fattore di rischio indipendente di patologia cerebrovascolare anche nello studio spagnolo sulla popolazione mediterranea (22). Tuttavia, secondo il lavoro di Aboyans et al. (50) tra i pazienti diabetici con ABI  $\geq 1,40$  solo quelli con concomitante AOP associata a stenosi e dimostrata con la valutazione ecocolor Doppler presentano una cattiva prognosi. Mentre altri Autori hanno dimostrato una cattiva prognosi CV in caso di ABI  $\geq 1,4$  così come di ABI  $\leq 0,90$ , questo studio sottolinea la necessità di effettuare ulteriori accertamenti in caso di ABI elevato; infatti i pazienti diabetici con ABI elevato ma flussi arteriosi normali lungo l'asse arterioso degli arti inferiori non presentano un rischio CV più alto rispetto ai pazienti diabetici con ABI  $\leq 1,40$ . La calcificazione isolata della tonaca media delle arterie degli arti inferiori che non si associa ad AOP occlusiva non rappresenterebbe un marker di outcome peggiore nei pazienti diabetici.

La stretta associazione tra ABI elevato e rischio di ictus è stata messa in dubbio anche da un recente studio di Gronewold et al. (32) che non ha documentato un aumento del rischio in presenza di ABI  $>1,3$ .

**Un ABI  $\geq 1,4$ , indice di aumentata rigidità della parete vascolare, è un fattore di rischio indipendente per ictus anche in prevenzione primaria, se associato alla presenza di AOP occlusiva come documentabile con tecniche di imaging ultrasonografico.**

### Take home messages

- L'ABI può essere usato come indicatore di rischio CV sia nella popolazione generale senza segni clinici di patologia CV sia nei pazienti con patologia CV nota.
- In prevenzione primaria, la misura dell'ABI permette una migliore valutazione del rischio CV in aggiunta agli score di rischio attualmente disponibili: i soggetti con ABI  $\leq 0,90$  o  $\geq 1,4$ , indipendentemente dalla presenza di sintomi di AOP e/o degli altri fattori di rischio CV, devono essere considerati ad aumentato rischio di eventi CV.
- In prevenzione secondaria, i pazienti con ABI  $\leq 0,90$  presentano un rischio CV più alto rispetto ai pazienti con patologia CV nota ed ABI normale.

- L'aumento del rischio CV associato alla presenza di un ABI  $\geq 1,4$  necessita della dimostrazione di una AOP occlusiva con tecniche di imaging ultrasonografico.
- In base alla misurazione dell'ABI è possibile stabilire la necessità o meno di terapia farmacologica da affiancare alla variazione dello stile di vita in prevenzione primaria e l'ottimizzazione della terapia farmacologica con antiaggreganti, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e statine in prevenzione secondaria.

### Glossario

**ABI:** Ankle Brachial Index definito come il rapporto (index) tra la pressione arteriosa sistolica misurata a livello dell'arteria tibiale posteriore (ankle) (o livello dell'arteria pedidia) di ciascun arto inferiore e la pressione sistolica misurata bilateralmente a livello brachiale (brachial), utilizzando per il calcolo il valore pressorio più elevato.

**AOP:** arteriopatia obliterante periferica, o arteriopatia degli arti inferiori.

**CV:** cardiovascolare.

### RIASSUNTO

L'ABI (Ankle-Brachial-Index) è un metodo di valutazione globale della perfusione arteriosa di un arto che permette la diagnosi non invasiva di arteriopatia a livello degli arti inferiori (o arteriopatia obliterante periferica, AOP) e ne definisce la gravità. L'ABI è anche un marker di danno aterosclerotico globale ed un predittore indipendente di eventi cardiovascolari (CV) in tutti i distretti arteriosi, che si è dimostrato più efficace rispetto al solo utilizzo degli score di rischio attualmente disponibili, sia in prevenzione primaria che secondaria. In particolare in soggetti asintomatici per eventi CV un ABI patologico, ovvero  $\leq 0,90$  o  $\geq 1,4$ , quest'ultimo frequente nei diabetici e nei pazienti con insufficienza renale cronica, si associa ad un maggior rischio di eventi e morte CV indipendentemente dalla presenza di claudicatio intermittens e dal rischio CV valutabile in base ai fattori di rischio CV tradizionali. Inoltre i soggetti valutati in prevenzione primaria che hanno valori di ABI compresi fra 0,91 e 1 sono da considerare "borderline" in termini di rischio CV; la rigidità della parete arteriosa degli arti inferiori e/o la presenza di circoli collaterali possono determinare una sovrastima del valore dell'ABI mascherando la presenza di un'arteriopatia che si associa ad un aumento del rischio anche quando asintomatica. La misura dell'ABI può migliorare la stratificazione del rischio CV e permette la definizione di obiettivi terapeutici per la riduzione mirata del rischio CV: può dare l'indicazione alla necessità di iniziare una terapia farmacologica oltre alla variazione dello stile di vita nella prevenzione primaria, ed ad ottimizzare la terapia farmacologica nella prevenzione secondaria.

**Parole chiave:** *Ankle Brachial Index, Rischio cardiovascolare, Arteriopatia degli arti inferiori.*

## Bibliografia

1. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (2): 197-208.
2. Aboyas V, Criqui MH, Abraham P et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126(24): 2890-2909.
3. Pande RL1, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011; 124 (1): 17-23.
4. Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 767424.
5. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291 (2): 210-215.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117 (6): 743-753.
7. Briendle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92 (12): 1752-1759.
8. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and blood other emerging biomarkers optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl. 8): C19-C31.
9. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313 (7070): 1440-1444.
10. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A. et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109 (9): 1089-1094.
11. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G. et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 3.
12. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study: the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (3): 538-545.
13. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J et al. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: and independent predictor of ten-years coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995; 46 (3): 211-219.
14. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109 (6): 733-739.
15. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308 (8): 788-795.
16. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (25): e50-103.
17. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S49-7.
18. Perk J1, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635-1701.
19. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382 (9901): 1329-1340.
20. Folsom AR. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; 23 (3): 158-162.
21. Farkas K, Jarai Z, Kolossvary E et al. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *Journal Hypertension* 2012; 30: 1526-1532.

22. Alzamora MT, Forés R, Pera G et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 119.
23. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Darius H. Importance of ankle-brachial index (ABI) in the prevention of cardiovascular diseases. Ten questions and answers. *Herz* 2007; 32 (5): 404-409.
24. Lin JS, Olson CM, Johnson ES et al. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159 (5): 333-341.
25. Moyer VA, LeFevre ML, Siu AL et al. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle brachial index in adults: U.S. Preventives Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013; 159 (5): 342-348.
26. Teodorescu VJ, Vavra AK, Kibbe MR. Peripheral arterial disease in women. *J Vasc Surg* 2013; 57 (Suppl. 4): 18S-26S.
27. Barochiner J, Aparicio LS, Waisman GD. Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 115-128.
28. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (2): e000651.
29. Lo RC, Bensley RP, Dahlberg SE et al. Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2014; 59 (2): 409-418.
30. Banerjee A, Fowkes FG, Rothwell PM. Associations between peripheral artery disease and ischemic stroke: implications for primary and secondary prevention. *Stroke* 2010; 41 (9): 2102-2107.
31. McEvoy JW, Nasir K. ABI and stroke: Action at a distance and a call to action. *Atherosclerosis* 2014; 234 (1): 73-74.
32. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N et al. on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Ankle brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233 (2): 545-550.
33. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (18): 1506-1512.
34. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ et al. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11594 individuals with 10-years follow-up. *J Atherosclerosis* 2012; 220: 160-167.
35. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88 (3): 837-845.
36. 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 (5): 815-820.
37. Purroy F, Coll B, Oro M et al. Predictive value of ankle brachial index in patients with acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17 (4): 602-606.
38. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three Years follow-up and events rates in the international Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30 (19): 2318-2326.
39. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE et al. Association of ankle brachial-index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131 (1): 115-125.
40. Smith FB, Lee AJ, Price JF et al. Changes in ankle brachial index in symptomatic and asymptomatic subjects in the general population. *J Vasc Surg* 2003; 38 (6): 1323-1330.
41. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286 (11): 1317-1324.
42. Banerjee S, Vinas A, Mohammad A et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2014; 113 (8): 1280-1284.
43. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL et al. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (21): 1736-1742.
44. Sheikh MA, Bhatt DL, Li J et al. Usefulness of postexercise ankle-brachial index to predict

- all-cause mortality. *Am J Cardiol* 2011; 107 (5): 778-782.
45. Topakian R, Nanz S, Rohrbacher B et al. OECROSS Study Group. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29 (3): 248-254.
46. Meves SH, Diehm C, Berger K et al. ABI Study Group. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality In primary-care patients: 5-year results of the getABI study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29 (6): 546-554.
47. Fan H, Hu X, Yu W et al. Low ankle-brachial index and risk of stroke. *Atherosclerosis* 2013; 229 (2): 317-323.
48. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA et al. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008; 48 (5): 1197-1203.
49. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT et al. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (13): 1292-1298.
50. Aboyans V, Lacroix P, Tran MH et al. The prognosis of diabetic patients with high ankle-brachial index depends on the coexistence of occlusive peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2011; 53 (4): 984-991.