

RASSEGNA

ANKLE BRACHIAL INDEX E ARTERIOPATIA PERIFERICA

Ankle brachial index and peripheral arterial disease

MARGHERITA BERNETTI, ANDREA BERNI, MARIA BODDI*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze***SUMMARY**

The calculation of the Ankle brachial index (ABI), which is the ratio of systolic pressures in the lower (tibial or pedial arteries) and upper extremities determined by Doppler method, has taken on an increasingly important role in the diagnosis of peripheral arterial disease (PAD) and is now recommended as the first-line noninvasive test for the diagnosis of PAD. In clinical practice the ABI threshold value of ≤ 0.90 is used as a cut-off for confirming the diagnosis of lower-extremity PAD. A "borderline" ABI value between 0.91 and 1.0 must be further evaluated according to the patient's global cardiovascular risk and the clinical suspicion of PAD, by postexercise ABI or other noninvasive imaging tests. A post-exercise ankle pressure decrease of >30 mmHg or a postexercise ABI decrease of $>20\%$ are diagnostic criteria for PAD.

An ABI >1.40 or even between 1 and 1.1 in a subject with a strong clinical suspicion of PAD requires the evaluation by non-invasive imaging tests and the measurement of the toe-brachial index that allows the exploration of the most distal circle without vascular calcification in patients with diabetes mellitus and end-stage renal disease. During the follow-up of patients with known PAD, not the absolute value of ABI but an ABI decrease of >0.15 over time can detect significant PAD progression. To remind that ABI <0.40 select patients with acute or chronic critical ischemia. The ABI measurement should not be used alone for the follow-up of revascularized patients.

Keywords: *Ankle Brachial Index (ABI), Peripheral artery disease (PAD), Toe brachial index (TBI).*

Introduzione

L'Arteriopatia Obliterante Periferica (AOP) indicata anche con la sigla PAD termine anglosassone di Peripheral Arterial Disease è l'espressione comune di arteriopatia cronica degli arti inferiori. Oltre

il 90% dei casi di arteriopatia sono correlabili all'aterosclerosi che può coinvolgere tutto l'asse arterioso degli arti inferiori dall'aorta addominale fino alle arterie più distali. Diversa la prevalenza del coinvolgimento dei diversi segmenti arteriosi: l'aorta addominale e le arterie iliache sono coinvolte nel 30% dei pazienti sintomatici, le arterie femorali e poplitee nell'80-90% ed i segmenti vascolari più distali, comprese le arterie tibiali e peroniere in percentuale intermedia (40-50%).

L'AOP è una malattia cronica associata ad una progressiva limitazione dell'autono-

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

mia di marcia fino alla comparsa di dolore a riposo con marcato deterioramento della qualità di vita e all'aumento del rischio di eventi ischemici cardiovascolari (CV) e di morte.

L'AOP interessa oltre il 20% degli adulti di età superiore ai 55 anni ed è associata alla presenza di arteriopatia silente o sintomatica in altri distretti vascolari. L'AOP è considerata un equivalente della patologia coronarica nella valutazione del rischio CV ed è caratterizzata da un alto tasso di mortalità: circa il 25-30% entro i 5 anni per i pazienti sintomatici.

Nonostante ciò nel paziente con AOP la correzione dei fattori di rischio CV è applicata in modo più blando ed incostante rispetto allo stretto controllo del rischio che viene solitamente attivato nel paziente affetto da coronaropatia. Infatti il paziente con AOP, non associata alla diagnosi di CAD, ha una probabilità inferiore di essere sottoposto a terapia con statina, ACE-inibitori o terapia antiaggregante rispetto ad un paziente con diagnosi combinata di AOP e coronaropatia. Eppure il rischio CV nel paziente con AOP si è dimostrato pari a quello di un paziente con anamnesi positiva per coronaropatia o malattia cerebrovascolare.

Infine, si dimentica spesso che nel paziente con AOP il rischio CV non è correlato alla comparsa dei sintomi, ma è del tutto sovrapponibile fra pazienti asintomatici e sintomatici.

ABI e gli altri fattori di rischio CV

L'ABI ed il nuovo peso del genere

Occorre notare che se in precedenza gli studi riportavano in modo concorde una maggiore prevalenza di AOP nel maschio, recenti report basati su test diagnostici più sensibili, come l'ABI, hanno invece dimostrato una pressoché identica pre-

valenza dell'AOP fra i due sessi; in modo inatteso una recente review ha riportato una più alta prevalenza media di AOP nella femmina rispetto al maschio (15,6% vs 13,4%) (1). La femmina è soggetta meno frequentemente a screening e/o terapia per AOP anche per la minore associazione riportata con la patologia coronarica e cerebrovascolare che è invece frequente nel maschio. Inoltre nella femmina spesso l'AOP rimane del tutto asintomatica o si caratterizza per sintomi atipici che rendono difficile la diagnosi clinica anche per la frequente presenza di comorbidità, come ad esempio le patologie osteoarticolari, l'osteoporosi e l'ipotiroidismo che si accompagnano a quadri clinici del tutto simili.

L'ABI e le LDL

Nello studio condotto da Daskalopoulou et al. (2) che valuta la correlazione fra fattori di rischio CV ed ABI in pazienti con recente diagnosi di AOP, il valore di ABI, espressione della gravità della malattia, risulta inversamente correlato con i livelli di LDL.

Inoltre the Cardiovascular Health Study ha dimostrato che nei soggetti con ABI compreso fra 0,9-1,4, alti livelli di LDL e/o l'uso di terapia con statina sono predittori indipendenti della progressiva riduzione dell'ABI (3).

L'ABI e l'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di AOP ma l'associazione è più debole rispetto a quella osservata con la malattia cerebrovascolare e la malattia coronarica.

I pazienti ipertesi con $ABI \leq 0,9$ sono caratterizzati da un più alto rischio di mortalità globale e morbidità e mortalità CV rispetto a pazienti con $ABI > 0,9$. Il programma Evaluation of Ankle Brachial In-

dex in Hungarian Hypertensives (ERV) (4) che ha valutato presso 55 centri circa 2892 pazienti ipertesi ha riportato una prevalenza di AOP pari al 14,4% (16,4% nel maschio e 12,2% nella femmina); di questi solo il 4,1% presentava una precedente diagnosi di AOP. Inoltre è stato dimostrato come l'AOP prevalga nei pazienti con scarso controllo dei valori pressori rispetto ai pazienti con raggiungimento del target pressorio (rispettivamente il 16.8% vs 9.6%).

ABI e insufficienza renale cronica

Lo studio di Daskalopoulou et al. (20) ha inoltre dimostrato che l'ABI è inversamente correlato con la creatininemia (e GFR), in accordo ai numerosi studi che avevano dimostrato l'associazione tra l'insufficienza renale e la AOP. La diagnosi di AOP sembra inoltre predire un incremento della creatininemia nel tempo (26) tanto che la riduzione dell'ABI può essere considerato un fattore predittivo negativo indipendente di deterioramento della funzione renale nel tempo (26). Nella insufficienza renale end-stage si può realizzare un progressivo irrigidimento della parete arteriosa che si traduce in valori di ABI >1 talvolta anche >1,4. In questi pazienti la valutazione dell'ABI va integrata con tecniche di imaging ultrasonografico.

ABI e la low-grade inflammation

La Proteina C Reattiva determinata con metodica ultrasensibile (PCR us) è anche marker di low grade inflammation e può predire lo sviluppo di AOP in soggetti maschili sani indipendentemente dalla dislipidemia. L'infiammazione, espressa perciò in termini di PCR us, si associa ad una riduzione dell'autonomia di marcia nel paziente con AOP (27). Vainas et al. hanno dimostrato che i livelli di PCR sono correlati positivamente con la gravità della AOP (28).

Daskalopoulou et al. (2) hanno inoltre creato uno score di rischio con le variabili più strettamente associate all'ABI (creatinina, PCR us, fibrinogeno) evidenziando come ad un più alto score corrisponda un più basso valore di ABI. Mediante l'analisi multivariata, dopo aver corretto per tutti i fattori confondenti (inclusa la terapia), la PCR us, i livelli di creatinina e la storia di diabete mellito (inclusa la ridotta tolleranza glucidica) sono risultati fattori predittivi indipendenti per ABI.

Il diabete mellito è il fattore di rischio più forte per la diagnosi di AOP, ma la PCR us e la creatininemia mostrano il grado di associazione significativamente più stretto con i valori dell'ABI.

ABI e Lipoproteina (a)

Fra i fattori di rischio emergenti occorre inoltre menzionare la lipoproteina (a) (Lp) (a), molecola simile alle lipoproteine a bassa densità e legata in modo covalente alla glicoproteina apolipoproteina (a). È presente un rapporto inversamente proporzionale fra Lp (a) e le isoforme di apo(a) ed in particolare alti livelli di Lp(a) e fenotipi di apo(a) a basso peso molecolare che sono associati a malattie CV. Lo studio condotto da Laschkolnig et al. (5) ha dimostrato una significativa associazione fra i livelli di Lp(a) ed i fenotipi di LMW apo (a) e valori di ABI in soggetti con AOP.

ABI e uricemia

Nello studio di Langlois et al. (6) è stato valutato, nel paziente iperteso, il rapporto fra livelli di uricemia e diagnosi di AOP, valutata sia in termini di ABI sia in termini di autonomia di marcia al treadmill test. È stato evidenziato che i valori di acido urico sono più elevati nel paziente iperteso con AOP ed in particolare è stata dimostrata l'associazione fra iperuricemia ed impegno funzionale della malattia più

che fra ipericemia ed ABI. La claudicatio intermittens è determinata dall'ischemia-ipoossia muscolare indotta dalla marcia con aumento della produzione di radicali liberi e incremento delle concentrazioni di acido urico a livello più periferico.

Questi dati sono in linea anche con l'Edinburg Artery Study (7) nell'ambito del quale l'acido urico è stato associato all'ischemia periferica valutata mediante il test di iperemia reattiva indipendentemente dal valore di ABI.

L'ABI e le altre localizzazioni dell'aterosclerosi

Il Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis condotto da Aboyans e coll (8) ha valutato la prevalenza di AOP definita come ABI $\leq 0,9$ in soggetti senza i principali fattori rischio CV (fumo, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito), ma con aterosclerosi subclinica nel distretto coronarico e carotideo valutando la possibile correlazione con alcuni dei nuovi fattori di rischio emergenti. Nello studio è stata correlata la presenza di calcificazioni a livello coronarico e di placche carotidee con i valori dell'ABI: i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi con ABI ridotto ($<1,00$), normale ($1,00-1,30$) ed elevato ($>1,30$). È stata dimostrata una associazione significativa fra ABI e calcificazioni coronariche, non fra ABI e placche carotidee; è possibile che la calcificazione delle coronarie rappresenti uno stadio più precoce della malattia aterosclerotica rispetto alle placche carotidee visualizzate mediante ultrasuoni. Fra i fattori di rischio emergenti l'insufficienza renale e la flogosi, valutate come filtrato glomerulare ed livelli di IL-6, sono risultate associate ad un ABI ridotto (ABI $<1,0$) mentre l'indice di massa corporea si è associato positivamente con un ABI elevato (ABI $>1,30$) come è riportato nei pazienti diabetici.

La diagnosi clinica dell'arteriopatia degli arti inferiori

I dati circa la prevalenza e l'incidenza dell'AOP sono ancora limitati in quanto la malattia risulta non diagnosticata in circa la metà dei pazienti per i seguenti motivi:

- a) sono asintomatici,
- b) presentano sintomi atipici,
- c) non è rilevata da controlli medici limitati alla ricerca di una storia di claudicatio intermittens o
- d) da un esame obiettivo con sola palpazione dei polsi periferici.

Sul piano sintomatologico il quadro clinico peculiare e specifico è la claudicatio intermittens caratterizzata dalla comparsa di dolore crampiforme, espressione della sofferenza ischemica delle strutture muscolari, che compare durante la deambulazione al polpaccio, alla coscia o più raramente al gluteo e regredisce rapidamente con l'arresto della marcia. Meno frequentemente la deambulazione determina la comparsa di astenia o parestesie rendendo più complessa la diagnosi differenziale con una sindrome sciatalgica.

L'intervallo di marcia libero da dolore (*intervallo di marcia libera relativo*) varia in relazione al grado di riduzione della perfusione muscolare in rapporto alle richieste di O₂. L'*intervallo di marcia assoluto* (cioè il numero di metri che il paziente riesce a percorrere nonostante il dolore) dipende anche dal grado di tolleranza al dolore e quindi all'ischemia, che il paziente possiede. Il tempo di recupero (tempo necessario perché il paziente possa riprendere la marcia) si allunga con l'aumentare della gravità dell'AOP ed è correlato inversamente con la distanza di marcia percorsa in assenza di dolore (comunque maggiore di 2 minuti). Tali parametri consentono di suddividere in stadi l'arteriopatia

Tabella 1 - Classificazione dell'AOP secondo Leriche-Fontaine e Rutherford(modificato da ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease (9). (DAC distanza assoluta di claudicatio; t di recupero: tempo di recupero).

Classificazione di Leriche Fontaine			Classificazione di Rutherford		
Stadio	Sintomatologia		Grado	Categoria	Sintomatologia
I	Asintomatico	↔	0	0	Asintomatico
II A	Claudicatio intermittente lieve	↔	I	1	Claudicatio lieve
	DAC >200 m t di recupero <2 min		I	2	Claudicatio moderata
II B	Claudicatio moderata-severa	↔	I	3	Claudicatio severa
	DAC <200 m t di recupero >2 min				
III	Dolore a riposo	↔	II	4	Dolore a riposo
IV	Ulcere o gangrena	↔	III	5	Piccola perdita di sostanza
			III	6	Grande perdita di sostanza

tia periferica. A oggi le classificazioni più seguite sono quella di Fontaine (4 stadi il secondo A e B) e quella di Rutherford (tre gradi e sei categorie) (Tabella 1).

La ricerca dei polsi tibiali deve essere una costante nell'esame obiettivo dei pazienti arteriopatici. I punti di repere sono l'avampiede per l'arteria pedidia (continuazione dell'arteria tibiale anteriore) e la regione retromalleolare mediale per l'arteria tibiale posteriore.

È buona norma estendere la valutazione dei polsi alle arterie poplitee e femorali, anche per escludere la presenza di dilatazioni aneurismatiche.

In quest'ottica va eseguita la palpazione dell'addome, alla ricerca di dilatazioni aneurismatiche aorto-iliache.

L'ascoltazione può essere limitata alla regione inguinale ed all'addome, dove il rilievo ascoltorio di soffi svela la presenza di stenosi (il soffio si determina solo quando la riduzione del lume è "emodinamicamente significativa", cioè superiore al 70% del lume vasale).

La definizione e la metodologia di misurazione dell'ABI

La misurazione del flusso arterioso a livello degli arti inferiori è stata descritta per la prima volta da Naumann nel 1930 (10) e nel 1950 Winsor è stato il primo ad impiegare l'ABI (ankle brachial index) che si basa sul rilievo di un gradiente pressorio fra la pressione sistolica misurata a livello dell'arteria tibiale posteriore e quella omerale in pazienti con AOP; in condizioni fisiologiche la pressione tibiale è uguale o lievemente superiore a quella omerale (11). L'ABI viene calcolato come rapporto (index) tra la pressione sistolica misurata a livello dell'arteria tibiale posteriore (ankle) (o a livello dell'arteria pedidia) di ciascun arto e la pressione sistolica misurata bilateralmente a livello omerale (brachial); per il calcolo viene utilizzato il valore pressorio più elevato misurato in ogni sede (12) (Figura 1). La metodica più semplice per la determinazione della pressione prevede l'impiego di una sonda

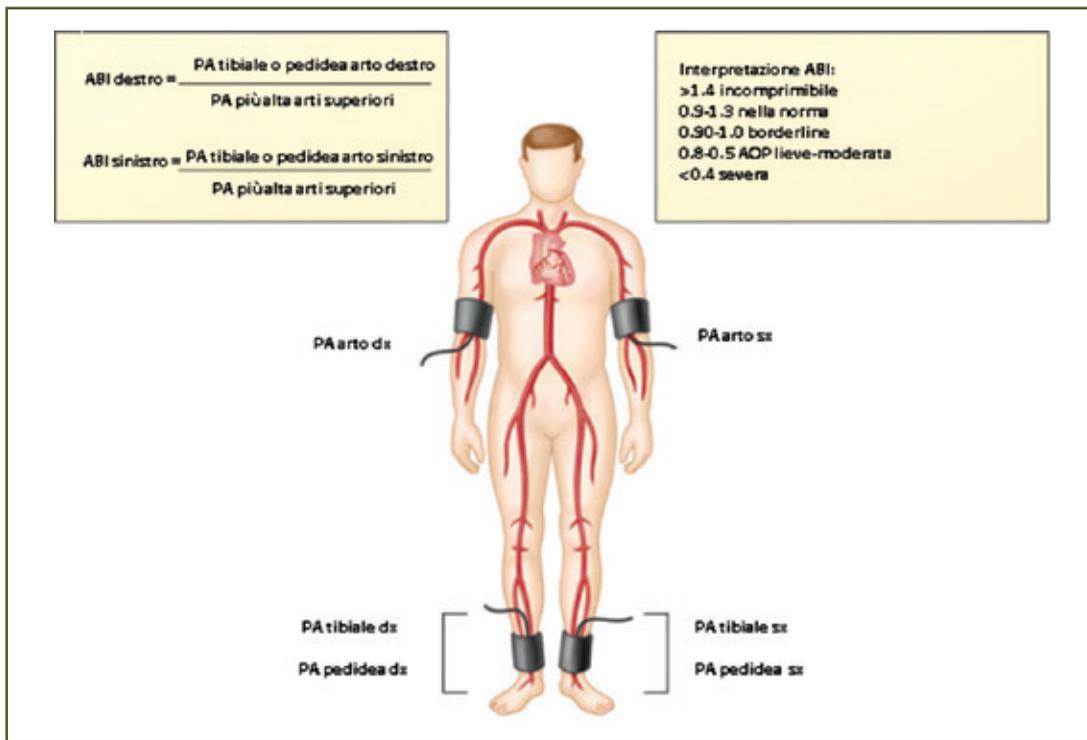


Figura 1 - Calcolo ABI ed interpretazione dei valori (tratto da Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. JAMA 2008; 300(2): 197-208 (15).

lineare a 8-10 MHz per la registrazione del Doppler ad onda continua che è posizionata sull'arteria pedidia, sul dorso piede, sulla arteria tibiale posteriore in zona malleolare interna e sulle arterie omerali alla piega del gomito (*Figura 2*). La sonda

deve essere inclinata di 45-60° rispetto al piano cutaneo per ottimizzare la registrazione del flusso arterioso e non deve comprimere l'arteria. Il bracciale dello sfigmomanometro sarà posizionato alla caviglia almeno due centimetri al di sopra del mal-

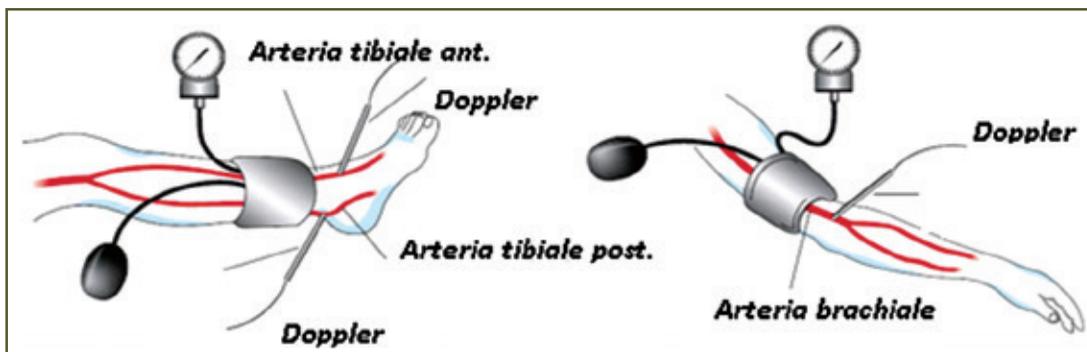


Figura 2 - Misurazione ABI (modificato da ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease (9).

leolo mediale e all'avambraccio così come viene fatto comunemente per la misurazione della pressione arteriosa. Il manicotto deve essere progressivamente gonfiato fino ad un valore pressorio di 20-30 mmHg al di sopra del valore sistolico del soggetto determinando la scomparsa del segnale arterioso che ricomparirà come segnale sonoro o come onda di flusso sul tracciato Doppler non appena il valore pressorio eguaglierà quello sistolico del soggetto. Si sconsiglia di gonfiare il manicotto oltre 300 mmHg. La combinazione dello studio Doppler con l'esame ecotomografico consente di visualizzare il lume del vaso arterioso e di ottimizzare il posizionamento del volume campione per la misurazione del flusso Doppler; è in tal modo aumentata la sensibilità e la specificità delle misurazioni ottenute rispetto alla valutazione con sonde Doppler CW. Al di là dell'uso nella pratica clinica, negli studi eseguiti utilizzando l'ABI è necessario specificare se per il calcolo dell'ABI sono state utilizzate la pressione più alta (High AP-ABI) o la più bassa (Low AP-ABI) misurate a livello tibiale o pedideo oppure una media tra i due valori. Nonostante i tre metodi presentino accuratezza simile, si differenziano per sensibilità, specificità e valore predittivo. Il Low AP-ABI dovrebbe essere utilizzato quando l'ABI è utilizzato come marker di rischio di eventi e di morte CV, mentre il High AP-ABI è da utilizzare per la diagnosi di AOP. Infatti l'utilizzo del LAP-ABI per l'identificazione di pazienti ad alto rischio CV aumenta la sensibilità e quindi il numero di pazienti selezionati con una possibile sovradiagnosi della malattia con importanti conseguenze dal punto di vista di risorse e costi (14). The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis trial ha dimostrato il mancato beneficio dell'impiego di acido acetil salicilico in pazienti con $ABI < 0,90$, calcolato utilizzando la più bassa pressione fra PP

e TP ovvero riducendo la specificità per la diagnosi di AOP (15).

La misurazione dell'ABI con il metodo auscultatorio è stata valutata da uno studio giapponese (16); i toni di Korotkoff sono però udibili solo in una bassa percentuale dei casi a livello della caviglia (circa il 40%) e la differenza media dei valori pressori (-15.2 mmHg) registrata con l'utilizzo del metodo auscultatorio rispetto a quella ottenuta con metodo ultrasonografico rende il metodo auscultatorio non proponibile nella pratica clinica. La palpazione dei polsi per misurare l'ABI ha una sensibilità di circa 88% ed un range di specificità compresa fra il 75% e 82%. Questo metodo implica una sottostima dell'ABI (-0.14) rispetto al metodo Doppler (17), ma mantiene una sua validità clinica in quanto applicabile in ogni circostanza anche bedside.

Il valore soglia dell'ABI

La scelta di un cut off ottimale per la diagnosi di AOP ha identificato il valore soglia di ABI 0,90 che ha dimostrato una sensibilità ed una specificità maggiori del 90% per la diagnosi di AOP rispetto all'indagine angiografica. Anche se secondo alcuni autori questi studi hanno dei limiti in quanto spesso includono quasi esclusivamente pazienti anziani di razza bianca con diagnosi di AOP o comunque ad alto rischio per AOP confrontati con gruppi di giovani sani, il valore soglia di 0,90 è quello a cui riferirsi nella pratica clinica. Stoffers et al. (18) sostengono che il cut off ottimale può essere influenzato dalle caratteristiche della popolazione e dalla prevalenza di malattie. Secondo la prospettiva bayesiana il cut off ottimale per identificare l'AOP dipende dalla probabilità pre test della malattia stessa che si basa su multipli parametri clinici che includono la presenza o meno di sintomi, le caratteristiche e l'intensità di

tali sintomi, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare ed altri dati riguardanti l'anamnesi e l'obiettività clinica.

Il valore soglia di ABI $\leq 0,90$ è ampiamente condiviso ed utilizzato, ma non deve essere considerato lo spartiacque assoluto per la diagnosi o l'esclusione di AOP, in quanto la presenza di circoli collaterali o la aumentata rigidità della parete arteriosa possono determinare valori più elevati di ABI pur in presenza di arteriopatia. Otto studi (19) hanno valutato la performance diagnostica di un ABI $\leq 0,90$ (misurato con metodo Doppler) nel rilevare una stenosi $>50\%$ identificata mediante altre metodiche (eco color doppler, risonanza magnetica o angiografia). Tutti questi studi hanno confermato una alta specificità (83-99%), ma una bassa sensibilità (69-79%). Utilizzando un valore soglia $\leq 1,00$ per il rilevamento di AOP è stata riportata una sensibilità di circa il 100% a scapito di una riduzione della specificità. Inoltre l'ABI dovrebbe essere interpretato in accordo con la probabilità a priori di AOP ed i valori compresi tra 0,91 e 1,00 dovrebbero essere considerati borderline. Ad esempio in una donna di 47 anni con dolore atipico a livello dei polpacci senza alcun fattore di rischio o patologia cardiovascolare ed un ABI pari a 0,91 ha una bassa probabilità di avere un AOP.

Al contrario la probabilità di AOP sarà alta in un uomo con tipica claudicatio intermittens con storia di tabagismo e con ABI pari a 0,96 (14). Questa osservazione porta pertanto a riflettere circa la necessità di ricercare la presenza di fattori di rischio CV che guidino una diagnosi sempre più precoce nei pazienti con AOP asintomatica così da intervenire prima che si verifichino eventi CV. Il diabete mellito ed il fumo sono i fattori di rischio di maggior rilievo ma occorre ricordare anche l'età, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e la presenza della sindrome metabolica.

ABI $>0,90$

Nel caso in cui ABI sia $>0,90$ ma è forte il sospetto di AOP si deve ricorrere ad ulteriori metodiche d'indagine come l'ABI post-esercizio e tecniche di imaging.

La sensibilità diagnostica dell'ABI può aumentare significativamente se la differenza pressoria fra arti inferiori e superiori è valutata al termine di un test da sforzo eseguito su tapis roulant. Durante l'esercizio la vasodilatazione necessaria ad aumentare l'apporto di sangue ai muscoli determina una riduzione della pressione a livello degli arti inferiori e ciò porta fisiologicamente nel soggetto sano ad una riduzione dell'ABI misurato subito dopo lo sforzo con ripristino del valore pressorio pre-esercizio nell'arco di 1-2 minuti.

Un recupero maggiore del 90% del valore di base di ABI entro i primi tre minuti dal termine dell'esercizio ha una specificità del 94% nell'escludere la presenza di AOP(20).

Nei pazienti con AOP, durante l'esercizio, la pressione a livello degli arti inferiori subirà un calo di oltre 30 mmHg rispetto al valore di partenza con una riduzione dell'ABI di circa il 20% rispetto al 5% osservato nel soggetto sano; inoltre il valore pre-esercizio sarà ristabilito in un tempo di durata proporzionalmente maggiore alla gravità dell'arteriopatia (20).

La misurazione della differenza tra ABI pre e post esercizio aumenta la sensibilità dell'indice stesso per la diagnosi di AOP, in particolare nei soggetti con ABI borderline (0,91-1,00).

Come alternativa è stata proposta la misurazione della pressione durante la flessione plantare ripetitiva mentre il soggetto è in piedi che non richiede l'equipe necessaria per effettuare un test da sforzo e consente di ottenere risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con l'esercizio al tapis roulant.

Nel caso in cui ABI sia $>0,90$ ma è forte il sospetto clinico di AOP si deve ricorrere a ulteriori metodiche d'indagine come la misurazione dell'ABI post-esercizio e tecniche di imaging; come criteri diagnostico di AOP si considerano una riduzione della pressione a livello della caviglia >30 mmHg e/o un ABI inferiore al 20% al termine del test da sforzo rispetto ai valori misurati a riposo prima della prova.

ABI $>1,4$

In alcuni casi le arterie a livello della caviglia risultano incomprimibili e la pressione sistolica in tale sede non è campionabile perché la pressione nel manicotto è >250 mmHg e l'onda di flusso arterioso continua ad essere registrata; in altri casi la pressione misurata alle arterie degli arti inferiori risulta più alta della pressione misurata a livello omerale con un ABI $>1,3$. L'incomprimibilità o parziale comprimibilità delle arterie periferiche è dovuta principalmente all'irrigidimento-calcificazione delle pareti vasali che avviene nell'ambito della medio- calcinosi, della patologia diabetica e dell'insufficienza renale terminale. Un ABI $>1,3-1,4$ è particolarmente frequente nei pazienti diabetici con coesistente insufficienza renale, neuropatia o ulcere distali. Un ABI elevato può sottostimare la prevalenza di AOP nel diabete in quanto, se valori di ABI $<0,9$ sono sempre considerati patologici, valori compresi fra 0,9 ed 1,3 possono non essere interpretati correttamente ed essere considerati normali. L'efficienza diagnostica dell'ABI come test di screening è perciò limitata nel paziente diabetico con elevato rischio CV, neuropatia, nefropatia ed ulcere distali sia per la bassa sensibilità che per la tendenza verso valori "ABI normali". Clairotte e coll. hanno riportato una più alta sensibilità e specificità dell'ABI per la diagnosi di AOP nel diabetico utilizzando come cut off un

valore compreso fra 1,0 e 1,1 (21); nel paziente diabetico la misurazione dell'ABI va integrata con test non invasivi di imaging come l'ecocolordoppler che permette di valutare l'asse arterioso ed di identificare stenosi focali o con la misurazione del toe-brachial index. Il TBI (toe brachial index) ovvero l'indice alluce-braccio è la misurazione della pressione sistolica all'alluce mediante l'impiego di un'apposita piccola cuffia da occlusione con sensore di flusso che viene applicata nella porzione prossimale dell'alluce o, in presenza di lesioni trofiche, del secondo dito del piede. La pressione sistolica all'alluce presenta valori inferiori di circa 30 mmHg a quelli rilevabili alla caviglia; pertanto il valore fisiologico dell'indice alluce/braccio è maggiore o uguale a 0,70. Le linee guida ACCF/AHA 2005 definiscono come cut off per la diagnosi di AOP un TBI $<0,70$ (22). Il rapporto alluce-braccio valuta il distretto arterioso più distale ovvero il letto vascolare digitale dove il processo di calcificazione aterosclerosi-correlato raramente avviene. Alcuni autori considerano un TBI patologico come marker più precoce della malattia aterosclerotica rispetto all'ABI (23). A supporto di questa osservazione è stata dimostrata una associazione più forte fra patologie coinvolgenti il microcircolo come la disfunzione erettile e la sclerosi sistemica con il TBI rispetto all'ABI.

Con i dati ottenuti con il toe-brachial index e l'ecocolor doppler, la percentuale di incidenza di AOP in soggetti con ABI elevato è riportata fra il 60 e l'80% (24, 25).

Nei soggetti con ABI $>1,40$ ma forte sospetto clinico di AOP è consigliata la valutazione dell'asse arterioso mediante l'impiego di ulteriori tecniche diagnostiche quali il toe-brachial index o/e tecniche di imaging quali l'eco-Color-Doppler.

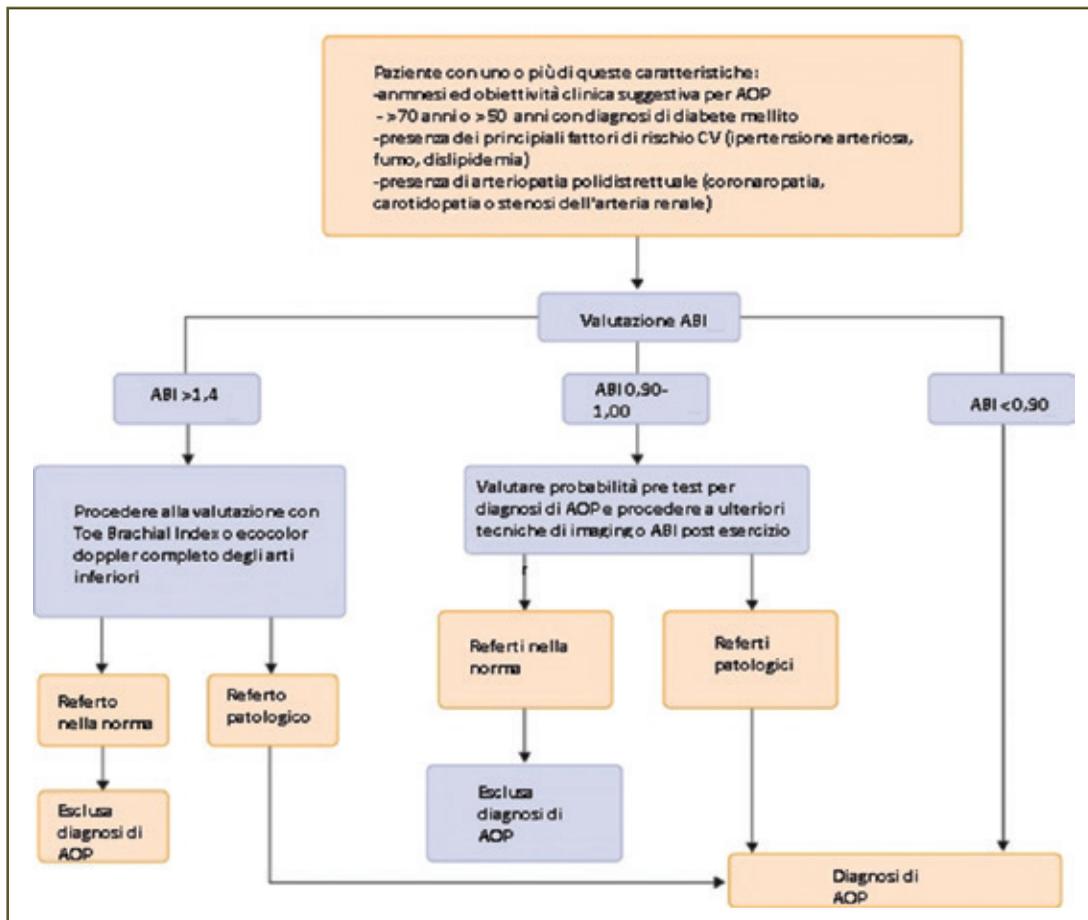


Figura 3 - Iter diagnostico nella valutazione dell'ABI (tratto da Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001; 344: 1608-1621) (26).

Il confronto con le altre metodiche

Per valutare l'AOP in termini di estensione e gravità, l'angiografia risulta la metodica di prima scelta (27).

L'angiografia permette la completa visualizzazione dell'asse arterioso degli arti inferiori ma il suo uso è limitato dall'invasività e dall'esposizione al mezzo di contrasto nefrotossico.

La metodica è oggi utilizzata in quei pazienti con AOP nei quali si pensa sia necessaria una rivascolarizzazione.

Lo studio dell'asse arterioso degli arti inferiori è oggi eseguito con l'ecoColor-

Doppler e nei pazienti passibili di rivascolarizzazione con l'AngioTAC e l'Angio risonanza magnetica, sempre gravate dai possibili effetti collaterali legati all'uso del mezzo di contrasto.

Nell'inquadramento iniziale dell'arteriopatia la misurazione dell'ABI risulta però il metodo più semplice ed il più economico (28). Se eseguito correttamente la sua affidabilità risulta eccellente e la capacità di rilevare stenosi $\geq 50\%$ a livello degli arti inferiori è alta (sensibilità $\approx 90\%$ e specificità $\approx 98\%$) (29).

Nella review di Dachun Xu et al. (19) è stata confrontata l'accuratezza dell'ABI

come strumento diagnostico per determinare stenosi $\geq 50\%$ nell'ambito di AOP riportata nei diversi studi ed è stato effettuato anche un confronto fra ABI e le altre metodiche diagnostiche fra cui l'arteriografia. L'analisi critica della letteratura disponibile fa emergere la difficoltà del confronto fra i diversi studi per l'impiego di popolazioni diverse e per l'uso di diverse tecniche di determinazione dell'ABI come lo stetoscopio, la palpazione dei polsi periferici ed in un caso anche la misurazione automatica della pressione arteriosa. Un altro elemento confondente nel confronto fra i vari studi è l'impiego di cut off di ABI diversi che possono influire circa la stima dell'AOP nella popolazione.

La review ha vagliato più di 256 articoli ma solo 8 studi hanno soddisfatto i rigidi criteri di selezione e hanno fornito una popolazione di studio di circa 2043 pazienti (o arti). Si conferma una elevata specificità (83,0-99,0%) ed accuratezza (72,1-89,2%) per valori di ABI ≤ 90 nel rilevare stenosi $\geq 50\%$.

Per quanto riguarda invece la sensibilità dell'esame, questa risulta inferiore al 90%; in particolare emerge un ampio range di variabilità (fra il 15 ed 79%) quando vengono analizzati i risultati nella popolazione diabetica o di età più avanzata. L'età dei pazienti, l'etnia, lo stato di salute sono tutti fattori che influenzano la sensibilità dell'ABI che nell'anziano o nel diabetico può risultare falsamente "normale" o elevato per la rigidità vasale.

Inoltre in presenza di stenosi di un'arteria, un ABI elevato può essere dovuto alla presenza di circoli collaterali che garantiscono una adeguata perfusione al di là dell'ostruzione.

Al contrario una stenosi $> 50\%$ si associa quasi sempre ad un ABI ≤ 0.90 . Gli autori inoltre concludono suggerendo l'utilità di una valutazione di screening dell'ABI in

una popolazione di età compresa fra i 40 ed i 75 anni con almeno un fattore di rischio CV (come l'ipertensione, il diabete mellito, la dislipidemia ed il fumo) per ottenere una diagnosi precoce di AOP.

L'ABI è una metodica diagnostica semplice, a basso costo, caratterizzata da un'elevata specificità ormai presente nella pratica clinica di tutti i giorni.

L'ABI nel follow-up del paziente con arteriopatia

Nell'ambito del follow-up del paziente con AOP l'andamento dell'ABI deve essere monitorato nel tempo e per ogni singolo arto. In uno studio di Aboyans et al. condotto su pazienti seguiti ambulatorialmente è stato descritto un decremento medio dell'ABI di circa 0,06 nell'arco di 4,6 anni.

Nella popolazione generale si descrive un cambiamento molto più limitato: circa 0,025 nell'arco di tempo di 5 anni. Una riduzione maggiore di 0,15 in termini di ABI corrisponde secondo Nicoloff e coll ad una AOP "in progressione".

Tale condizione è stata osservata nella loro popolazione di studio rispettivamente nel 19% dei casi a 3 anni e nel 37% a 5 anni.

Questo tipo di follow-up risulta inoltre interessante se si considera il contributo di Cronenwett et al. (30); tale studio ha infatti dimostrato che l'outcome clinico dell'arto non è correlato al valore assoluto di ABI ma al suo decremento nel tempo. In particolare un calo $> 0,15$ in termini di ABI risulta associato ad un rischio maggiore di rivascolarizzazione mediante bypass (2,5 volte maggiore) ed alla progressione della sintomatologia (1,8 maggiore).

In assenza di rivascolarizzazione, una progressiva riduzione dell'ABI corrisponde ad un deterioramento anche dal punto di vista sintomatologico. Al contrario un miglioramento clinico valutato come auto-

nomia di marcia nell'ambito del "6minutes walk corridor test" può non corrispondere ad un aumento dell'ABI in quanto la formazione di circoli collaterali non necessariamente si traduce in un aumento dell'ABI (31).

Nella valutazione dell'opportunità di una possibile amputazione risulta più utile la determinazione della pressione arteriosa misurata alla caviglia piuttosto che l'ABI stesso.

Una pressione arteriosa inferiore a 50 mmHg ed un ABI di 0,4 identificano un'ischemia critica acuta o cronica e sono associate ad un alto rischio di amputazione (32).

Nel follow-up dei pazienti sottoposti a rivascularizzazione il follow-up non può essere eseguito con la sola misurazione dell'ABI in quanto valutazione globale di perfusione di un arto, non sempre modificata dalla stenosi o occlusione di uno stent o by-pass soprattutto in condizioni di riposo.

Utilizzo dell'ABI nella medicina di base

L'ABI rappresenta uno degli indicatori di aterosclerosi meno costosi e più facilmente disponibili e costituisce una misurazione appropriata nella valutazione del quadro di rischio CV nell'ambito della medicina generale.

Al contrario di altri markers come la misura del calcio delle arterie coronariche e l'IMT (intima media thickness), l'ABI ha il vantaggio di essere facilmente utilizzabile nel regime ambulatoriale sul territorio (33) e può essere rilevato facilmente anche dal medico di medicina generale (34).

Nonostante ciò l'ABI è spesso scarsamente utilizzato nella pratica clinica di routine perché molti medici non ne conoscono l'associazione con il rischio CV, perché

considerato un test specialistico e perché i medici sul territorio non sono in grado di eseguire tale misurazione. Dallo studio PARTNERS (35) sono emerse alcune difficoltà nell'utilizzo dell'ABI nella medicina di base tra cui la disponibilità di tempo e di personale adeguatamente istruito.

Per quanto riguarda il tempo necessario per la misurazione dell'ABI, tuttavia, in questo studio era minore di 15 minuti. In uno studio danese il tempo impiegato variava tra 12 e 20 minuti con una media di 17 minuti (36).

A tale proposito si è resa pertanto necessaria una standardizzazione nella misurazione dell'ABI che presenti delle buone caratteristiche per la diagnosi di arteriopatia (14).

Glossario

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

TBI (toe brachial index): l'indice alluce-braccio è la misurazione della pressione sistolica all'alluce mediante l'impiego di un'apposita piccola cuffia da occlusione con sensore di flusso che viene applicata nella porzione prossimale dell'alluce o, in presenza di lesioni trofiche, del secondo dito del piede. La pressione sistolica all'alluce presenta valori inferiori di circa 30 mmHg a quelli rilevabili alla caviglia; pertanto il valore fisiologico dell'indice alluce/braccio è maggiore o uguale a 0,70.

IMT (intima media thickness): spessore dell'intima-media misurato a livello della parete posteriore della carotide comune ad 1 cm dal bulbo carotideo (vn inferiore a 0.9 mm).

Take home messages

- L'ABI è una misura della vascolarizzazione globale di un arto e in pazienti con sospetto clinico di AOP dovrebbe essere utilizzato come primo test non invasivo di screening per la diagnosi di arteriopatia degli arti inferiori.
- Un ABI $\leq 0,90$ dovrebbe essere utilizzato come valore cut-off per confermare la diagnosi di arteriopatia degli arti inferiori.
- Quando l'ABI $> 0,90$, ma è forte il sospetto clinico di AOP, la valutazione deve essere integrata con metodiche di imaging e con l'ABI determinato dopo esercizio fisico. Una variazione dell'ABI $> 20\%$ dopo esercizio fisico e/o una riduzione della pressione alla caviglia > 30 mmHg sono i criteri di positività per un test da sforzo.
- Quando l'ABI è $\geq 1,4$, ma è forte il sospetto clinico, la valutazione va integrata con tecniche di imaging o con la misurazione della pressione all'alluce (Toe-brachial index), non influenzata dall'irrigidimento della parete arteriosa.
- Un ABI $< 0,40$ è criterio di diagnosi per ischemia critica acuta o cronica.
- La valutazione dell'ABI non può essere usata da sola nel follow-up dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione.

RIASSUNTO

Nell'inquadramento clinico-diagnostico dell'arteriopatia degli arti inferiori (AOP) la determinazione dell'Ankle brachial index (ABI), rapporto fra pressione arteriosa misurata all'arteria tibiale o pedidea e pressione misurata all'arteria omerale con metodo ultrasonografico, ha assunto un ruolo sempre più rilevante. Nel sospetto clinico di AOP l'ABI, che è misura globale della vascolarizzazione di un arto, è oggi considerato il test non invasivo di screening per la diagnosi di AOP ed il valore di ABI $\leq 0,90$ è il cut-off per confermare la diagnosi di AOP. Quando il valore di ABI è $> 0,90$ ma vi è il sospetto di AOP, dovrebbero essere impiegate valutazioni di secondo livello come lo studio del circolo arterioso degli arti inferiori con ecoColorDoppler ed il calcolo dell'ABI nel post esercizio. Sono considerati criteri diagnostici per AOP una riduzione della pressione tibiale > 30 mmHg o un ABI inferiore del 20% al termine dell'esercizio rispetto ai valori ottenuti a riposo.

Un ABI $> 1,40$ o anche compreso fra 1-1,1 in un soggetto con forte sospetto clinico di AOP, soprattutto se diabetico o con insufficienza renale cronica, impone la valutazione del circolo arterioso con tecniche di imaging e la determinazione del toe-brachial index che permette l'esplorazione del circolo arterioso più distale, non coinvolto dall'irrigidimento della parete arteriosa. Nel follow-up del paziente con nota AOP, il valore assoluto di ABI non correla con l'outcome clinico dell'arto, che è meglio descritto da una diminuzione $> 0,15$ del valore dell'ABI nel tempo. Fa eccezione un ABI $< 0,40$ che seleziona i pazienti con ischemia critica sia acuta che cronica. La valutazione dell'ABI non può essere utilizzata nel follow-up dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione.

Parole chiave: *Ankle Brachial Index (ABI), arteriopatia obliterante periferica (AOP), toe brachial index (TBI).*

Bibliografia

1. Vavra AK, Kibbre MR. Women and peripheral arterial disease. *Women's Health* (London, England). 2009; 5 (6): 669-683.
2. Daskalopoulou Stella S Pathmarajah M, Kakos Stavros K et al. Association between Ankle Brachial Index and Risk Factor Profile in patients Newly diagnosed with Intermittent Claudication. *Circulation J* 2008; 72: 441-448.
3. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1896-1902.
4. 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.
5. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovascular Research Advance Access* 2014 ; 103(1): 28-36.
 6. Langlois M, De Bacquer D, Duprez D et al. Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2003; 168: 163-168.
 7. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J et al. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87: 1915-1920.
 8. Aboyans V, McClelland R, Allison AM et al. Lower extremity peripheral artery disease in the absence of traditional risk factors. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011; 214: 169-173.
 9. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. *European Heart Journal* 2011; 32: 2851-2906.
 10. Bernstein EF, Fronck A. Current status of non invasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am* 1982; 62: 473-487.
 11. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic pressure blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sei* 1950; 220: 117-126.
 12. Bonham PA, Kelechi T, Mueller M et al. Are toe pressures measured by a portable photoplethysmograph equivalent to standard laboratory tests? *JWOCN*. 2010; 37: 475-486.
 13. 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.
 14. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P et al. Measurement and Interpretation of Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126.
 15. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303: 841-848.
 16. Takahashi O, Shimbo T, Rahaman M et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract.* 2006; 23: 10-14.
 17. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P et al. Measurement and Interpretation of Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126.
 18. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser et al. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1401-1405
 19. Dachun Xu, Jue Li, Liling Zou, Yawei Xu et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vascular Medicine* 15(5): 361-369.
 20. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE et al. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surgery* 1982; 91: 686-693.
 21. Clairotte C, Retout S, Potier L et al. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in non diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1231-1236.
 22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-464.
 23. Sahli D, Eriksson JW, Boman K et al. Tissue plasimongen activator (tPA) activity is a novel and early marker of asymptomatic LEAD in type 2 diabetes. *Thromb Res* 2009; 123: 701-6.
 24. Suominen V, Rantanen T, Venermo M et al. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 35: 709-714.
 25. 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: 1197-1203.
26. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-1621.
 27. Oser RF, Picus D, Hicks ME et al. Accuracy of DSA in the evaluation of patency of infrapopliteal vessels. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 589-594.
 28. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 318-322.
 29. Ouriel K, Mc Donnell AE, Metz CE et al. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91: 686-693.
 30. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB et al. Intermittent claudication: current results of nonoperative management. *Arch Surg.* 1984; 119: 430-436.
 31. Amighi J, Sabeti S, Schlager O, Francesconi M et al. Outcome of conservative therapy of patients with severe intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 27: 254-258.
 32. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45 (Suppl.): S5-S 67.
 33. 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: 197-208.
 34. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D et al. Importance of ankle-brachial index (ABI) in the prevention of cardiovascular diseases. Ten questions and answers. *Herz.* 2007; 32: 404-409.
 35. Mohler ER 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP et al. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in the primary care practice. *Vasc Med.* 2004; 9: 253-260.
 36. Bendermacher BLW, Teijink JAW, Willigen-dael EM. Applicability of the ankle brachial index measurement as screening device in general practice for high cardiovascular risk. In: Bendermacher B. *Peripheral Arterial Disease. Screening, Diagnosis and Conservative Treatment* [dissertation]. Maastricht, Netherlands: Maastricht University; 2007.