

Figura 4. Trattamento con OHT ed insulina prima e dopo la diagnosi di ulcera diabetica.

ferica diagnosticata con EMG è presente nel 15 % dei casi; esiste infine una evidente correlazione con quadri di importante aterosclerosi generalizzata e con la cardiopatia ipocinetico-dilatativa; soprattutto è elevato il numero di lesioni retiniche avanzate, che giustifica l'elevata percentuale di pazienti già insulino-trattati prima della comparsa delle lesioni al piede; non sono state effettuate indagini statistiche, per valutarne la significatività, con gruppi omogenei di controllo.

## Conclusioni

L'Ambulatorio per la Medicazione del Piede Diabetico con distretto l'approccio multidisciplinare e multi-professionale alla diagnosi ed al trattamento delle lesioni del piede, può rappresentare un modello esportabile per piccole realtà tra limitate risorse umane ed economiche e bisogni del paziente e permette di affrontare con competenza il problema del piede diabetico con precocità delle diagnosi e riduzione delle amputazioni.

I dati clinici rilevano una correlazione delle lesioni con la durata del diabete; dopo la diagnosi l'insulina terapia è pressochè presente nella quasi totalità dei pz eccetto nei casi di buon controllo metabolico anche con ipoglicemizzanti orali; alta è la presenza delle altre complicanze micro e macrovascolari, soprattutto è elevato il numero di lesioni retiniche avanzate, causa della alta percentuale di pz già in insulino-terapia prima della comparsa del piede diabetico.

Oltre a rappresentare un percorso che costituisce un rapido punto di riferimento per i pazienti, con riduzione dei tempi di accesso alla medicazione, evitando la loro dispersione attraverso richieste di consulenze inappropriate, l'aspetto multidisciplinare ed interdipartimentale consente di poter gestire, con continuità il pz acuto, es nel caso di importante sepsi, nel reparto ad alta o media intensità di cura e quindi attuare un percorso di riabilitazione in reparto a bassa intensità di cura, poter svolgere interventi chirurgici ortopedici o medicazioni in sala gessi e poter realizzare dimissioni protette sul territorio, attivando le infermiere del SID.

Tale modello consente quindi, da un lato, di poter usufruire, attraverso l'aspetto interdipartimentale, dei

diversi livelli di intensità di cura e dall'altro di garantire la continuità assistenziale tra ospedale e territorio; può rappresentare infine la base di partenza per futura costruzione di un modello hub and spoke con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. AMD-SID. Ed. Mediserve srl, Napoli 2010 Scaricabile: [http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda\\_Raccomandazioni/2010/2010-piede\\_diabetico.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2010/2010-piede_diabetico.pdf).
2. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;12:333-341.

## LP-A, diabete e rivascolarizzazione endovascolare agli arti inferiori: dati di follow up a 5 anni



A. Da Porto, E. Fabbro, D. Gasparini<sup>1</sup>, L.A. Sechi, A. Cavarape

andrea\_daporto@tin.it

Clinica Medica Università di Udine; <sup>1</sup>SOC Radiologia e Radiodiagnostica Aziende Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia, di Udine.

**Parole chiave:** Arteriopatia periferica, Diabete, Lp(a), Angioplastica, Restenosi

**Key words:** Peripheral artery disease, Diabetes, Lp(a), Angioplasty, Restenosis

## Riassunto

Elevate concentrazioni di Lp(a) sono considerate come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di cardiopatia ischemica e di vasculopatia periferica. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato come elevati livelli di Lp(a) correlino con la mortalità e la morbilità cardiovascolare nel soggetto diabetico. Alcuni studi suggeriscono un ruolo della Lp(a) come fattore di rischio indipendente per restenosi dopo procedura di rivascolarizzazione percutanea. Scopo del nostro studio è quello di valutare l'influenza della procedura di rivascolarizzazione endovascolare agli arti inferiori, sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare in una popolazione di soggetti diabetici con arteriopatia periferica sintomatica. I pazienti (tutti sottoposti a PTA femoro-poplitea) sono stati suddivisi in due gruppi in base al livello di Lp(a) alla diagnosi, considerando come cut-off una concentrazione sierica di Lp(a) > 30 mg/dl. La sopravvivenza libera da sintomi all'arto trattato è risultata essere significativamente superiore nel gruppo con livelli di Lp(a) < 30 mg/dl (Log-rank 4,281 P-value 0,039). Il rischio relativo per lo sviluppo di sintomi all'arto trattato durante il follow-up è risultato essere 2,010 (Cox 0,759 P-value 0,044 OR 2,1 IC 95% 1,2-4,4) nei soggetti con Lp(a) > 30 mg/dl. Non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la mortalità e lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori nei due gruppi. Nella popolazione studiata di soggetti rivascolarizzati emerge una tendenza alla prognosi quoadvaletudinempeggiore in pazienti con

livelli di Lp(a) > 30 mg/dl. Con i limiti legati all'esiguo numero di soggetti studiati, i risultati del presente studio confermano i dati della letteratura che segnalano livelli elevati di Lp(a) come fattore di rischio indipendente per restenosi dopo PTA.

## Summary

To date many authors investigated the role of Lp(a) as a risk factor for coronary artery disease. Otherwise the role of Lp(a) in the pathogenesis of peripheral atherosclerosis (in particular peripheral artery disease) is still debated. Moreover little is known about the influence of Lp(a) to long term patency of percutaneous transluminal angioplasty in particular in diabetic patients. Aim of our study is to analyze the association between Lp(a) and peripheral artery disease in a cohort of diabetic people and to evaluate in these patients the influence of Lp(a) levels in patency of percutaneous transluminal angioplasty, cardiovascular morbidity and mortality during a five year follow-up period. In our population higher levels of Lp(a) were associated with worse prognosis after PTA. In fact during follow-up free symptom survival were significantly lower in diabetics with levels of Lp(a) > 30 mg/dl (long rank 4,281 P 0.039). Relative risk for developing symptoms after PTA were significantly higher in the group with major levels of Lp(a) (Cox 0,759; p-value 0,044; OR 2,1 IC 95% 1,2-4,4). There were no significant differences in prevalence of cardiovascular morbidity and mortality in the two groups. With the limits linked to the small number of patients studied our data suggest a possible role of Lp(a) as independent risk factor for rest enosis after PTA in diabetic people with symptomatic peripheral artery.

## Premessa

Numerosi report della letteratura indagano il ruolo della Lp(a) nella patogenesi e nella evoluzione della malattia coronarica ed, in aggiunta, altri studi si focalizzano sulle manifestazioni periferiche della patologia aterotrombotica, in particolare sull'arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

Nel 1997, uno studio caso-controllo cinese condotto su 200 pazienti riportava livelli circolanti più elevati di Lp(a) tra i soggetti affetti da arteriopatia rispetto ai controlli<sup>(1)</sup>. In questo studio, livelli di Lp(a) superiori a 24 mg/dL risultavano associati ad un rischio due volte maggiore di arteriopatia periferica; pazienti con livelli di Lp(a) ancora superiori risultavano inoltre essere affetti da forme di arteriopatia di gravità maggiore, corrispondenti alle categorie 4, 5 e 6 di Rutherford.

Elevati livelli circolanti di Lp(a) sono stati anche considerati come predittori biochimici indipendenti di mortalità cardiorespiratoria in pazienti affetti da arteriopatia periferica, al pari di età, diabete mellito, alterazioni della funzionalità renale, cardiopatie e amputazioni maggiori. Valori circolanti di Lp(a) > 24 mg/dL corrispondevano ad aumenti del 107% e 45% della mortalità a tre e cinque anni rispettivamente<sup>(2)</sup>.

In accordo con questi risultati, uno studio retrospettivo più recente su una popolazione di 700 pazienti affetti da PAD, riporta dati interessanti riguardo l'associazione di Lp(a) e diabete mellito nell'incrementare la mortalità degli arteriopatici. Livelli sierici di Lp(a) superiori a 36 mg/dL (terzile maggiore) risultano associati ad una mortalità 3 volte superiore tra i diabetici tipo 2 insulino-dipendenti, rispetto ai non diabetici e ai diabetici non insulino-dipendenti<sup>(3)</sup>.

Altri due studi, fra cui un lavoro italiano di Giovanetti e coll. del 2009 su 39 pazienti, hanno messo in luce la correlazione di valori elevati di Lp(a) e restenosi dopo intervento di rivascolarizzazione endoluminale (Percutaneous Transluminal Angioplasty; PTA) documentata con follow up ad un anno<sup>(4)</sup>. In particolare, il lavoro di Maca e coll.<sup>(5)</sup> evidenziava ricorrenza di malattia tra i diabetici per soglie più basse di Lp(a) rispetto ai non diabetici, confermando i dati di altri studi sopracitati.

## Scopo dello Studio

Scopo del presente studio è stato quello di presentare i primi dati su di un gruppo di pazienti diabetici tipo 2 affetti da arteriopatia periferica degli arti inferiori sintomatica. Lo studio si prefigge primariamente di rilevare una possibile associazione fra livelli circolanti di Lp(a), severità della progressione di malattia periferica e mortalità cardiovascolare nella popolazione di arteriopatici affetti da diabete mellito.

## Materiali e Metodi

Sono stati inclusi 172 pazienti consecutivi con diagnosi clinica e strumentale di arteriopatia obliterante degli arti inferiori, sottoposti a procedura di rivascolarizzazione endovascolare femoro-poplitea tra il 2003-04. Data la finalità dello studio volta a valutare l'impatto di elevati livelli circolanti di Lp(a) sull'efficacia della rivascolarizzazione endovascolare nei pazienti con diabete mellito, 65 soggetti sono stati esclusi dallo studio in quanto non diabetici. Dei 98 pazienti diabetici si disponeva di dati relativi alla concentrazione sierica di Lp(a). Sui pazienti in esame è stata eseguita valutazione clinica, determinazione di parametri biumorali di rischio cardiovascolare ed esami strumentali (EcoDoppler e Angio-TC o Angio-RMN) per porre una corretta indicazione all'intervento. I pazienti selezionati sono stati seguiti con visite periodiche programmate a 1 anno, 3 anni e 5 anni dalla data della procedura di rivascolarizzazione endovascolare. In occasione della convocazione dei pazienti sono stati raccolti i dati sulla mortalità totale e cardiovascolare. Nei pazienti sopravvissuti, tutti rivalutati a distanza, sono stati raccolti al momento della visita dati di aggiornamento sul loro quadro clinico, sia legato all'arteriopatia obliterante (ricomparsa della sintomatologia, reinterventi di PTA o By-pass) sia sulle amputazioni o eventi cardiovascolari maggiori quali IMA ed Ictus ischemico. Nel follow-up, l'efficacia dell'angioplastica è stata valutata in base a criteri clinici, considerandola efficace se non vi era presenza di segni e sintomi di origine ischemica all'arto trattato. È stata considerata recidiva la ricomparsa durante il follow-up di Claudicatio Intermittens con ILM < 200 metri, dolori a riposo o lesioni trofiche o segni di ischemica clinicamente manifesti.

I dati sono stati elaborati con il software XL-stat 2010, le variabili continue sono state confrontate mediante t-test, le variabili categoriche mediante test chi-quadro. Per l'analisi della sopravvivenza sono state elaborate curve di Kaplan-Meier ed effettuato test long-rank. Per la stima del rischio relativo infine è stato condotto test di regressione di Cox.

Risultati

In accordo con i dati della letteratura, i pazienti studiati sono stati suddivisi in due gruppi, utilizzando come cut-off livelli sierici di Lp(a) di 30 mg/dl: a) High Lp(a), che includeva 20 pazienti e; b) LowLp(a), che ne includeva 78.

I pazienti in studio erano tutti affetti da diabete mellito di tipo 2. La durata media del diabete era di 17 + 6 anni. Il valore medio di emoglobina glicata era di 7,54 + 0,85 al momento dell'ingresso nello studio.

Le caratteristiche della popolazione ed i principali fattori di rischio cardiovascolare e le principali comorbidità sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

I principali outcomes clinici della popolazione in studio durante il periodo di follow-up sono riportati nella Figura 1.

Complessivamente, a cinque anni di distanza dall'intervento di rivascularizzazione erano deceduti il 27% dei pazienti. Di questi, i soggetti morti per cause non cardiovascolari erano circa la metà e facevano parte quasi tutti del gruppo con livelli di Lp(a) <30 mg/dL. I casi di amputazione e di eventi cerebrovascolari erano equamente distribuiti tra i gruppi Low e High Lp(a). Per quanto riguarda l'insorgenza di infarto al miocardio, è stata notata una maggior incidenza tra i soggetti con Lp(a) > 30 mg/dL (Figura 1).

Tabella 1. Distribuzione dei fattori di rischio CV classici nella popolazione studiata in funzione dei valori di Lp(a).

		Lp(a)		p	
		TOTALE	< 30 mg/dl		≥ 30 mg/dl
Età (anni)	M±DS	69,5±8,2	68,4±8,6	71,8±8,3	<0.001
Sesso	(M/F)	65/33	52/26	13/7	ns
Storia di Fumo	n.(%)	78 (79,6)	63 (80,8)	15 (75)	ns
Obesità	n.(%)	55 (56,1)	43 (55,1)	12 (60)	ns
Ipertensione	n.(%)	79 (80,6)	62 (79,5)	17 (85)	ns
Dislipidemia	n.(%)	55 (56,1)	42 (53,8)	13 (65)	<0.001
Cardiopatia	n.(%)	35 (35,7)	25 (32)	10 (50)	<0.001
ATS Carotidea	n.(%)	36 (36,7)	28 (35,9)	8 (40)	ns
<b>Durata</b>					
del Diabete	(anni)	17,5 ± 6,4	18,3 ± 7,5	16,7 ± 5,3	ns
Stadio LF2	n.(%)	74 (75,5)	58 (74,4)	16 (80)	ns
Stadio LF3-4	n.(%)	24 (24,5)	19 (24,4)	5 (25)	ns

Tabella 2. Principali marker di rischio CV nei due gruppi studiati.

		Low Lp(a)	High Lp(a)	p
		M ± SD	M ± SD	
Uricemia	(mg/dL)	5,9 ± 2,3	5,33 ± 0,9	ns
GFR	(MDRD)	71,9 ± 21,4	72,9 ± 23,4	ns
Antitrombina III	(%)	98,9 ± 16,4	104,87 ± 22,34	ns
Trigliceridi	(mg/dL)	144,8 ± 72,2	132,3 ± 63,7	ns
Colesterolo totale	(mg/dL)	197,1 ± 37,5	209,8 ± 39,7	ns
Colesterolo HDL	(mg/dL)	54,7 ± 14,4	58,4 ± 16,4	ns
Colesterolo LDL	(mg/dL)	113,3 ± 32,3	125,2 ± 39,1	ns
Apo B/A ratio		0,78 ± 0,3	0,72 ± 0,25	ns
Hba1c	% (M±DS)	7,39 ± 0,57	7,69 ± 0,88	ns

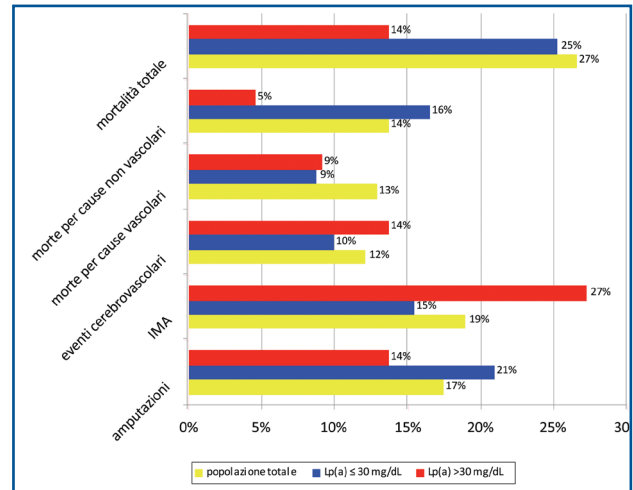


Figura 1. Sintesi degli outcomes principali nel periodo di follow up (5 anni dalla rivascularizzazione).

Abbiamo valutato l'efficacia della procedura di angioplastica in base all'eventuale recidiva della sintomatologia all'arto trattato. È stata condotta l'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Maier per valutare la sopravvivenza libera da sintomi nella popolazione studiata.

Al termine del follow up di 60 mesi il 50% dei pazienti era rimasto asintomatico nell'arto sede di procedura di rivascularizzazione (Figura 1)

La stessa analisi è stata anche condotta per confrontare i due gruppi di soggetti, LowLp(a) e High Lp(a), al fine di valutare un'eventuale impatto del parametro lipoproteina(a) sull'evoluzione della patologia in pazienti sottoposti ad angioplastica diabetici (Figura 2). Dalla letteratura, infatti, sembra evidenziarsi in questi pazienti un ruolo della lipoproteina(a) come fattore emergente e aggiuntivo al loro rischio cardiovascolare.

La differenza tra le due curve è statisticamente significativa (Log-rank = 4,281, P-value = 0,039), ovvero la presenza di livelli circolanti di Lp(a) > 30 mg/dL dimostra avere un impatto statisticamente significativo sull'efficacia della procedura di rivascularizzazione nei

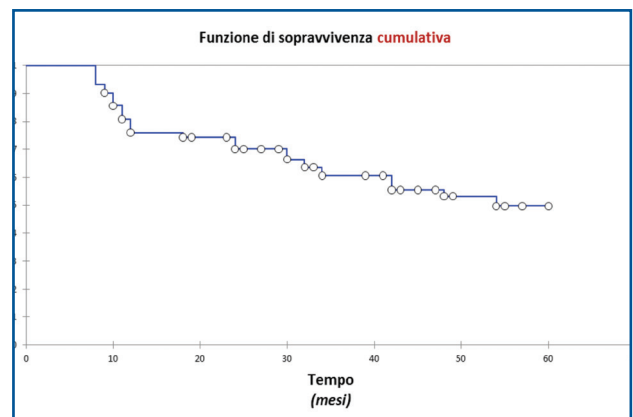
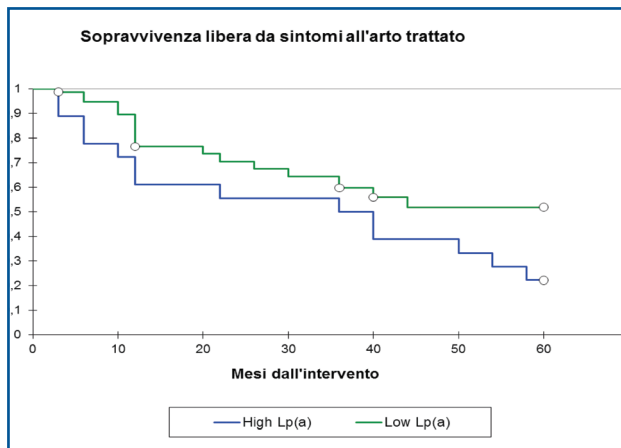


Figura 2. Sopravvivenza libera da sintomi nella popolazione studiata. I cerchi indicano i pazienti usciti dallo studio per decesso intercorso durante i 60 mesi di follow up. In ordinata la percentuale dei pazienti (1=100%).

pazienti diabetici. Il rischio relativo per lo sviluppo di sintomi all'arto trattato durante il follow up è risultato essere 2,010 (Cox 0,759; P-value 0,044; OR 2,1; IC 95% 1,2-4,4) nei soggetti con Lp(a) > 30 mg/dL. (Figura 3).



**Figura 3.** Sopravvivenza libera da sintomi nei pazienti diabetici con Lp(a) < 30 mg/dL o > 30 mg/dL (Log-rank 4,281, p 0,039). In ordinata la percentuale dei pazienti (1 = 100%).

## Discussione e Conclusioni

Dall'esame di questi dati si conferma che i soggetti affetti da arteriopatia obliterante degli arti inferiori costituiscono una popolazione a rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

Tra i nostri pazienti la mortalità totale a 5 anni dall'intervento ammonta al 27% (13% mortalità cardiovascolare e 14% non cardiovascolare).

La patologia cardiovascolare documentata nei pazienti arteriopatici è estremamente frequente. Al momento dell'ingresso nello studio il 33% dei pazienti riferiva un pregresso evento cardiovascolare (in un terzo dei casi un IMA), il 10% un pregresso evento cerebrovascolare. Nuovi eventi cardiovascolari maggiori (IMA e ictus) hanno colpito nel corso dei 5 anni di follow-up il 31% dei pazienti arruolati.

I dati disponibili in letteratura sull'incidenza di restenosi e/o di ricomparsa della sintomatologia sono estremamente discordanti, principalmente in relazione alla eterogeneità degli studi pubblicati. Mentre si riconosce un successo superiore all'80% dei casi nella rivascularizzazione delle arterie iliache, la recidiva di malattia ad un anno dalla procedura varia dal 14 al 59% in caso di lesioni in sede femoro-poplitea e dal 32 al 62% per il distretto tibiale<sup>(4)</sup>.

Se ci rapportiamo ai dati provenienti da studi analoghi<sup>(4)</sup> e considerando che i risultati da noi riportati si riferiscono ad un follow-up prolungato a un periodo ben maggiore di 12 mesi (5 anni), possiamo concludere per un generale esito positivo degli interventi di rivascularizzazione cui i nostri pazienti sono stati sottoposti.

Un elemento in favore del nostro studio è il fatto che sono estremamente esigui in letteratura i dati riguardanti l'esito degli interventi di rivascularizzazione endovasco-

lare agli arti inferiori a distanza superiore ai 3 anni.

Un limite del nostro studio a questo proposito può essere considerato il mancato accertamento strumentale di restenosi mediante eco-color Doppler in molti pazienti.

Per quanto riguarda le indagini sui livelli di lipoproteina(a) circolanti, anche dal nostro lavoro è emersa una associazione fra livelli elevati di Lp(a) e incidenza di nuovi casi di infarto del miocardio, in accordo con la vasta letteratura sull'argomento. L'esiguo numero di casi riportati limita al momento la significatività statistica del dato.

Il dato interessante che emerge dai nostri risultati è, tuttavia, l'associazione fra livelli di Lp(a) > 30 mg/dL e la progressione clinica della arteriopatia nella sottopopolazione dei diabetici. Questi risultati sono conformi a quelli ottenuti da Wollesen e coll.<sup>(6)</sup>. Data la scarsa numerosità del nostro campione (98 diabetici) non è stato possibile condurre indagini specifiche considerando separatamente le forme insulino-dipendente e non insulino-dipendente.

Nel nostro studio si conferma che l'arteriopatia periferica sintomatica si associa ad un rischio cardiovascolare molto elevato. Pur con i limiti dello studio in oggetto è emerso un significativo impatto sulla prognosi negli arteriopatici affetti da diabete mellito. Tra questi, infatti, elevati livelli circolanti di Lp(a) sono risultati significativamente associati a ricomparsa di sintomatologia nel lungo termine dopo intervento di rivascularizzazione degli arti inferiori.

Questi dati, sia pur preliminari, suggeriscono un particolare significato della determinazione della Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale dei diabetici, indipendentemente dai fattori di rischio maggiori più estesamente considerati.

Sarà comunque indispensabile la prosecuzione del presente studio, al fine di disporre di un numero più ampio di dati tali da rendere la numerosità del campione adeguata ad analisi statistiche più estese ed approfondite.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cheng SW, Ting AC, Wong J. Lipoprotein(a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997 Jul;14(1):17-23.
2. Cheng SW, Ting AC. Lipoprotein(a) level and mortality in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:124-129.
3. Maca T, Mlekusch W, Doweik L, Budinsky AC, Bischof M, Minar E, Schillinger M. Influence and interaction of diabetes and lipoprotein(a) serum levels on mortality of patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:180-186.
4. Giovanetti F, Gargiulo M, Laghi L, D'Addato S, Maioli F, Muccini N, Borghi C, Stella A. Lipoprotein(a) and Other Serum Lipid Subfractions Influencing Primary Patency After Infrainguinal Percutaneous Transluminal Angioplasty. *J Endovasc Ther* 2009;16:389-396.
5. Maca TH, Ahmadi R, Derfler K, Ehringer H, Gschwandtner ME, Horl WH, Katzenschlager R, Muller-Knespel E, Koppensteiner R, Schneidert B, Stumpflen A, Ugurluoglu A, Minar E. Influence of lipoprotein(a) on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 300-306.
6. Wollesen F, Berglund L, Dahlen G, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:93-98.