

ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ARTERIOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI

SOMMARIO

1. Introduzione
2. Criteri diagnostici
3. La diagnosi
4. Indicazioni terapeutiche
5. Trattamenti medici
6. Trattamento chirurgico della arteriopatia degli arti inferiori
7. Follow up
8. Riferimenti

Redazione

Firma

data

28/10/25

Verifica

Firma

data

30/10/25

Approvazione

Firma

data

3/11/25

1. INTRODUZIONE

Cos' è l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori?

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (a.a.i.i.) detta anche arterite obliterante degli arti inferiori è una patologia frequente in chirurgia vascolare.

Le arterie costituiscono una rete di vasi e di condotti che conducono il sangue dal cuore agli organi ed alle arterie degli arti inferiori dei muscoli della coscia e della gamba fino al piede.

La malattia ateromatosa può interessare tutte le arterie dell'organismo: le coronarie del cuore, le carotidi, le arterie intracerebrali, renali e intestinali. È una malattia frequente e grave, tipica dei paesi sviluppati, prima causa di mortalità in Europa, prima dei tumori.

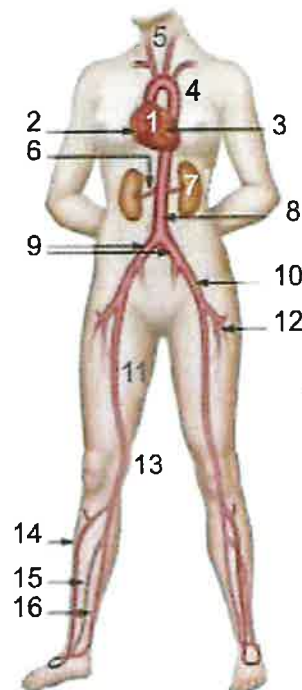
La malattia è la conseguenza di un'alterazione della parete arteriosa, sulla quale si depositano gli ateromi, che ostruiscono l'arteria.

Ne ignoriamo ancora la causa, ma si conoscono i fattori di rischio: familiarità, ipertensione arteriosa, diabete, tabacco, aumento dei grassi, in particolare del colesterolo LDL, sedentarietà ed eccesso di peso.

La parete dell'arteria si inspessisce riducendo il calibro del vaso in maniera progressiva e configurando la **stenosi**, arrivando fino ad ostruire completamente l'arteria: si ha cioè la **trombosi**, su segmenti più o meno importanti. **L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori è caratterizzata da una riduzione di perfusione arteriosa degli arti inferiori.** Questa riduzione può essere lenta e silenziosa: le arterie si chiudono lentamente su segmenti corti, lasciando la possibilità ad arterie secondarie collaterali di svilupparsi per assicurare un afflusso sanguigno sufficiente.

Sistema arterioso del corpo umano e le arterie degli arti inferiori:

1. Cuore
2. Arterie coronarie destra e sinistra (3.)
4. Aorta toracica
5. Arterie carotide destra e sinistra (per il cervello)
6. Arterie renali e reni (7.) - aorta sottorenale (8.)
9. Arterie iliache destra e sinistra nell'addome
10. Arteria femorale comune (all'inguine)
11. Arteria femorale superficiale (alla coscia)
12. Arteria femorale profonda
13. Arteria poplitea (al ginocchio)
14. Arteria tibiale anteriore
15. Arteria peroniera
16. Arteria tibiale posteriore



Quali sono i rischi dell'arterite?

Un paziente portatore di arteriopatia degli arti inferiori rischia una complicanza in altri territori arteriosi: il cuore (infarto del miocardio), il cervello (incidente vascolare transitorio, oppure ictus), il rene, con insufficienza renale, l'intestino, con infarto intestinale.

Una scoperta precoce della malattia anche asintomatica, da parte del Medico di base o dell'Angiologo è molto importante in caso di presenza di fattori di rischio cardiovascolari.

L'eziologia della malattia ateromastica comprende:

- Familiarità
- Aterosclerosi (90 % dei casi)
- Diabete
- Tromboangioite obliterante (morbo di Buerger)
- Arteriti
- Displasie arteriose
- Compressione esterna

- Traumi

La malattia ateromastica colpisce prevalentemente gli arti inferiori.

In particolare sono colpite:

- **la sede aorto-iliaca**
- **la sede femoro-poplitea**
- **la sede sotto poplitea**

Le arteriopatie croniche ostruttive degli arti inferiori si possono suddividere dal punto di vista clinico in quattro stadi secondo la classificazione di Fontaine:

- **I Stadio:** è quello della fase iniziale della sintomatologia ed è limitato a sensazioni di freddo alle estremità, parestesie e pallore delle dita o del piede. A volte si nota la comparsa di piccole lesioni traumatiche della cute del piede che stentano a cicatrizzare.
- **II Stadio:** è caratterizzato da **claudicatio intermittens**. Compare durante l'esercizio muscolare e recede con il riposo (**malattia delle vetrine**). In uno stesso paziente il sintomo, generalmente dolore al gluteo, al polpaccio o piede a seconda dei tratti arteriosi lesi, si riproduce dopo una quantità di lavoro muscolare sempre uguale ed il tempo necessario per la scomparsa della sintomatologia, alla sospensione dell'esercizio, è costante.
- **III Stadio:** è caratterizzato dalla comparsa di dolore a riposo. Questo è un **dolore persistente che, almeno nelle prime fasi, si evidenzia di notte ed impedisce il sonno**. Interessa la parte più distale dell'arto, uno o più dita, a volte tutto il piede. **Il paziente ha piede freddo e dolori notturni con necessità di mettere l'arto in posizione declive**.
- **IV Stadio:** è caratterizzato dalla comparsa delle lesioni trofiche e della gangrena.

I quattro stadi dell'arteriopatia degli arti inferiori

Stadio 1: nessun segno clinico, nessun dolore

Stadio 2: dolore alla marcia (claudicatio)

Stadio 3: dolore a riposo di giorno, maggiormente la notte oppure in permanenza

Stadio 4: lesioni trofiche ulcerose, gangrena e necrosi

L'arteriopatia degli arti inferiori è definita quale affezione delle arterie degli arti inferiori con andamento cronico, che nel tempo comporta la riduzione del lume arterioso fino all'ostruzione, determinando quindi un'ischemia cronica che può esitare in gangrena degli arti inferiori.

2. CRITERI DIAGNOSTICI

Criterio clinico: La diagnosi clinica dell'arteriopatia degli arti inferiori si fonda su quattro momenti:

- **l'anamnesi** per valutare la familiarità arteriosclerotica, la presenza di patologie collegate all'arteriopatia, la tipologia e l'entità della sintomatologia;
- **l'ispezione** per valutare il colorito cutaneo e le sue alterazioni (pallore, cianosi), il trofismo cutaneo, gli annessi e le masse muscolari. Si deve notare se il dismorfismo, eventualmente presente, sia diffuso a tutto l'arto o se interessi solo una parte di questo. Si deve osservare la mobilità delle articolazioni e se sono presenti necrosi cutanee parcellari o estese;
- **la palpazione** per valutare la presenza della pulsazione nelle sedi dei polsi degli arti inferiori che sono: il polso femorale, il polso popliteo, il polso tibiale posteriore ed il polso pedidio;

- **l'ascoltazione** si esegue sull'aorta, sulle arterie iliache, sulle arterie femorali e sulle arterie poplitee.

Permette di rilevare la presenza di eventuali soffi e di valutarne le caratteristiche.

L'assenza o l'iposfigmia dei polsi, unita a soffi dell'arteria, è uno dei criteri diagnostici clinici più importanti per l'arteriopatia degli arti inferiori: il soffio è tipicamente sincrono con il polso sistolico.

3. LA DIAGNOSI

Quali sono i segni dell'arteriopatia obliterante?

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori si manifesta con i sintomi, tipici, quando l'arrivo di sangue arterioso è insufficiente (**ischemia**).

1. All'inizio della malattia **non vi sono praticamente segni** e la malattia è asintomatica.
2. Allo sforzo i muscoli degli arti inferiori devono ricevere più sangue. Se una o più arterie sono ostruite, i muscoli soffrono **e si ha ischemia da sforzo: un segno caratteristico, evocatore di arteriopatia, è il crampo al polpaccio, che appare entro un perimetro di marcia dai 100 ai 200 metri**, obbligando il paziente a fermarsi e cessa dopo qualche minuto di riposo: esso si chiama **claudicatio intermittens**.

Il perimetro di marcia, cioè la distanza di marcia tra due tratti, può essere più o meno ridotta, in funzione della gravità dell'arteriopatia. **È soprattutto il carattere invalidante di questa claudicatio che deve motivare esami complementari e far discutere un trattamento medico o Endoluminale con dilatazione con pallone e Stent o Trattamento chirurgico.**

3. La mancanza di apporto sanguigno nell'arto inferiore può essere tale da essere responsabile di un **dolore permanente**, anche a riposo, soprattutto nella seconda parte della notte, **con dolori al piede ed alle dita del piede**. Allorché gli arti inferiori sono distesi il sangue ha più difficoltà ad arrivare al piede: **il paziente deve alzarsi di notte o dormire su una sedia o con il piede fuori dal letto per attenuare tale dolore. Si ha un rischio evolutivo verso ulcere trofiche.**

4. Al quarto stadio, ultimo per gravità, in funzione di questo abbassamento di flusso sanguigno nell'arto inferiore i piedi, essendo molto distanti dalla pompa cardiaca (in particolare le dita) **possono presentare zone di necrosi del tessuto, che diventa nero e cioè si tratta di necrosi o gangrena**. La gamba può presentare ulcere dolorosa che non si cicatrizzano.

Questi sintomi di dolori permanenti con ulcere (stadio 3) o di gangrena (stadio 4) sono raggruppati sotto la denominazione di ischemia critica degli arti inferiori, e significa che l'arteriopatia è molto severa o terminale.

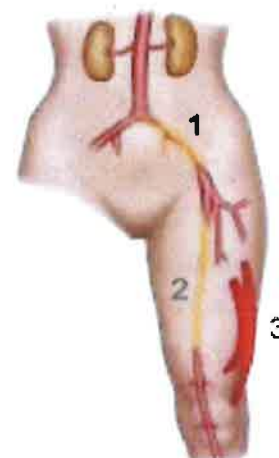
Il ricovero ospedaliero in Chirurgia Vascolare è urgente, per aumentare l'apporto di flusso sanguigno al piede ed evitare un'amputazione.

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori può manifestarsi anche per uno stop brutale di flusso sanguigno arterioso: l'arteria principale si ostruisce brutalmente (**trombosi acuta**), le arterie collaterali secondarie non hanno il tempo di svilupparsi e l'arto inferiore è subito molto doloroso, con una perdita di sensibilità, una paralisi e cammino impossibile.

Questa è l'ischemia acuta che impone un intervento di rivascolarizzazione in estrema urgenza.

Esempio di arteriopatia ostruttiva dell'arto inferiore sinistro

1. Stenosi dell'arteria iliaca
2. Trombosi dell'arteria femorale superficiale
3. Sviluppo di una vascularizzazione collaterale di supplenza dall'arteria femorale profonda all'arteria poplitea che cortocircuita la trombosi dell'arteria femorale superficiale



Quali sono i principali esami per valutare l'arteriopatia degli arti inferiori?

Il primo esame è la palpazione dei quattro polsi degli arti inferiori e l'ascoltazione delle arterie, **che possono avere un soffio**. **L'esame che fa la diagnosi è però l'Eco-color-doppler**. Un esame semplice ed indolore: associato ad un bracciale per la pressione arteriosa, permette di calcolare l'**indice di pressione sistolica (I.P.S.)**, che è il rapporto tra la pressione sistolica agli arti inferiori e la pressione sistolica agli arti

superiori. **Normalmente la pressione arteriosa sistolica corrisponde alla sistole cardiaca ed è uguale agli arti inferiori e superiori: l'I.P.S. è uguale 1.**

Nei casi di un'arteriopatia degli arti inferiori le arterie stenotiche e trombizzate sono occluse e sono responsabili di un abbassamento della pressione sistolica nelle arterie del piede e della caviglia, che è minore che agli arti superiori: **un I.P.S. inferiore a 0.9 è patologico.**

In caso di sintomi invalidanti gli esami necessari per precisare sede e estensione delle lesioni arteriose sono l'**Angiotac** e l'**Angio-Risonanza magnetica**, che sono esami poco invasivi.

In numerosi casi è necessaria un'arteriografia con iniezione mezzo di contrasto iodato nell'arteria. Quando un'arteriopatia obliterante è diagnosticata bisogna realizzare **una valutazione generale della malattia cardiovascolare ateromatosa**, con ricerca di antecedenti familiari o personali, un dosaggio di colesterolo LDL, trigliceridi e glicemia, ricerca di segni cerebro-vascolari, come perdita di visione, afasia, paralisi della mano, un Eco-color-doppler ed uno studio del cuore con Ecostress per valutare pregressi infarti miocardici, oppure depistare ischemia cardiaca, spesso inavvertita o **o meglio ancora oggi giorno con Coro-TAC.**

Il trattamento preventivo della malattia ateromasi e dei fattori di rischio comporta: abolizione totale del tabacco, controllo della pressione, correzione della dislipidemia, equilibrio del diabete, correzione degli eccessi di peso, sviluppo dell'attività fisica.

Criterio strumentale:

L'esame doppler arterioso degli arti inferiori è di fondamentale importanza per l'identificazione della iniziale malattia ateromasi degli arti inferiori.

Con l'eco-color-doppler siamo in grado di definire la sede e l'estensione delle stenosi e delle ostruzioni degli arti inferiori, dal livello aortico sottodiaframmatico fino al livello della gamba.

L'Angio-Tac è oggi in grado, data l'alta definizione delle immagini, di sostituire quasi completamente la tecnica angiografica tradizionale; in particolare essa visualizza tutto l'albero arterioso a partire dall'aorta sottodiaframmatica fino alle arcate plantari. Con questa tecnica siamo pertanto in grado di evitare la puntura invasiva dell'Angiografia.

L'angiografia è però indispensabile per i quadri complessi di arteriopatia, in particolare per lo studio delle arterie renali, mesenteriche, ipogastriche e per i dettagli del circolo arterioso degli arti inferiori. Essa inoltre ha il grande vantaggio di poter essere sia

diagnostica che terapeutica, cioè procedure endoluminali tipo angioplastica per ricanalizzare le stenosi iliache e femorali superficiali e sottogonali; queste procedure sono in grado di dilazionare l'intervento chirurgico anche per molti anni.

4. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

L'arteriopatia degli arti inferiori viene trattata sia mediante terapia medica, sia con tecnica Endoluminale di dilatazione più Stent, sia con chirurgia.

È doveroso ribadire che l'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori allo stadio II in sede femorale deve essere trattata mediante terapia farmacologica e fisica per aumentare la capacità di deambulazione del paziente. La terapia farmacologica necessita anche di cicli ospedalieri con prostaglandine da somministrare per via endovenosa.

Per ciò che **riguarda lo stadio I e lo stadio II non avanzato non vi è indicazione all'intervento chirurgico e il malato deve essere trattato con terapia medica, invitandolo all'abolizione totale del tabacco.** Di importanza fondamentale è anche il trattamento fisioterapico riabilitativo, poiché favorisce lo sviluppo dei circoli arteriosi collaterali e permette di dilazionare l'intervento chirurgico il più a lungo possibile. L'uso di cicli di prostaglandine per via endovenosa favorisce anch'esso la formazione di circolo arterioso collaterale; tale terapia va praticata in ambito di ricovero ospedaliero.

Bisogna distinguere la malattia ateromastica degli arti inferiori allo stadio aorto-iliaco dalla malattia allo stadio femoro-popliteo. Per ciò che riguarda il distretto iliaco le indicazioni al trattamento chirurgico si pongono quando vi sia una ostruzione di segmento iliaco mal compensata a livello inguinale che determini una claudicatio severa dell'arto in questione. In tal caso vengono adottate sia le tecniche Endoluminali Angioplastiche che le tecniche chirurgiche di tromboendoarteriectomia, di bypass aorto-femorale o aorto-bifemorale.

In casi selezionati vengono usate tecniche di bypass detto extra anatomico (femoro-femorale o axillo-femorale).

Per quanto riguarda l'arteriopatia allo stadio femoro-popliteo viene posta

ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ARTERIOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI

indicazione a bypass solo quando vi sia un'arteriopatia con occlusione della femorale superficiale allo stadio II molto avanzato oppure allo stadio III o IV: in casi meno gravi l'Angioplastica più stent è oggi la procedura iniziale. Quando vi sia uno stadio avanzato della malattia femoro-poplitea vi è indicazione a bypass femoro-popliteo, in primis con materiale autologo del paziente (vena safena invertita) e qualora questo non fosse disponibile con protesi sintetica.

Per quanto riguarda la malattia ateromastica sotto poplitea l'intervento chirurgico è indicato solo in casi selettivi, in particolar modo per il salvataggio dell'arto; in questo caso gli interventi chirurgici da realizzare possono essere i seguenti:

- **bypass femoro-popliteo sopraonale**
- **bypass femoro-popliteo sottogonale**
- **bypass femoro distale sul tronco tibio-peroniero, sulla tibiale anteriore o sull'interossea** in linea generale in vena e quando non è possibile in materiale composito e cioè protesi sintetica più vena.

Nei casi **più favorevoli può essere considerata la tecnica della "safena in situ"** nella quale vengono distrutte le valvole della safena mediante apposito strumento e la safena stessa in situ viene abboccata sia prossimamente che distalmente all'albero arterioso.

Per casi clinici complessi nei quali non vi sia sufficiente letto arterioso a valle del distretto gonale vengono eseguiti interventi chirurgici quali la simpatectomia lombare per sviluppare il circolo collaterale, la profundoplastica dell'arteria femorale profonda, anch'essa allo scopo di aumentare il circolo collaterale, il posizionamento di stimolatore midollare che permette di controllare il dolore.

In casi favorevoli e cioè per ostruzioni brevi viene usata sia a livello inguinale, sia a livello iliaco che a livello femorale la tecnica della angioplastica percutanea e della aterectomia per aprire la via arteriosa, associata a posizionamento di stent.

5. TRATTAMENTI MEDICI

Possono comportare: antiaggreganti piastrinici per evitare la formazione di coaguli a partire da una placca di ateroma, statine che normalizzano il colesterolo LDL,

antipertensivi, in primo luogo gli inibitori dell'enzima di conversione ed i calcio antagonisti

6. TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA ARTERIOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI

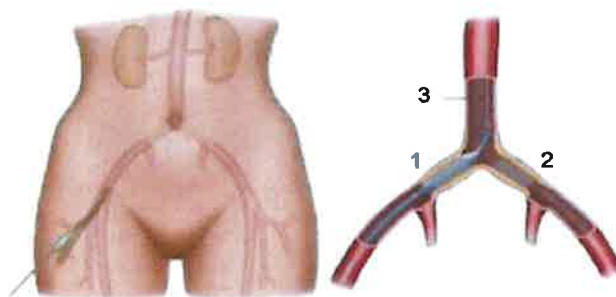
Quando l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori è asintomatica o poco sintomatica il trattamento è esclusivamente medico: quando diventa invalidante e con una limitazione severa del perimetro di marcia, malgrado più mesi di trattamento medico ben condotto o in casi di ischemia, dolore a riposo, lesioni cutanee, bisogna programmare un intervento di rivascolarizzazione.

Tre tecniche sono possibili

- **Angioplastica (dilatazione arteriosa) ± stent**
- **By-pass, che è una derivazione**
- **Endoarteriectomia, che è una disostruzione**

La dilatazione arteriosa con o senza Stent

È la tecnica più semplice ma non sempre possibile: essa consiste nel pungere l'arteria femorale all'inguine in anestesia locale o generale ed introdurre un palloncino nell'arteria fino a dove è ostruita, sia rimontando verso il torace per dilatare un'arteria iliaca, sia discendendo nell'arto inferiore per dilatare un'arteria femorale alla coscia, un'arteria poplitea dietro al ginocchio o le arterie di gamba.



Dilatazione/ Stent dell'arteria iliache destra e sinistra per puntura dell'arteria femorale all'inguine:

1. palloncino gonfiato a livello dello Stent
2. Stent in posizione
3. Guida nell'aorta

L'indicazione a questo atto dipende dalla severità e dall'estensione delle lesioni.
In corso di intervento se la dilatazione con palloncino è imperfetta la realizzazione di un'arteriografia (radiografia dell'arteria) permetterà il posizionamento di uno Stent, struttura tubulare grigliata a molletta, che si modella sull'arteria al punto giusto e schiaccia gli ateromi contro la parete.

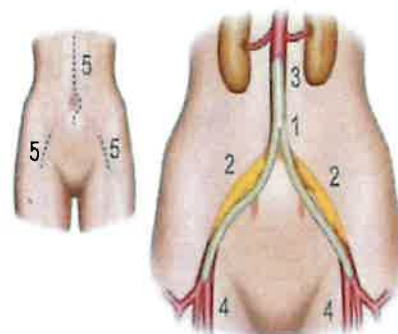
Il By-pass

Quando le lesioni sono troppo importanti il trattamento con dilatazione può essere insufficiente e allora si deve realizzare un By-pass.

La tecnica è più pesante, la convalescenza è più lunga, l'intervento consiste nel cortocircuitare le lesioni realizzando una derivazione, cioè un by- pass tra l'arteria permeabile al di sopra delle lesioni e l'arteria permeabile al di sotto delle lesioni.

By-pass aorto-bifemorale

1. By-pass sintetico in Dacron
2. Trombosi delle due arterie iliache destra e sinistra
3. Anastomosi sull'aorta sottorenale
4. Anastomosi sulle femorali comuni
5. Incisione addominale ed incisione inguinale

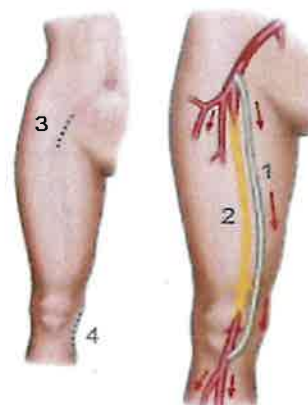


Il By-pass aorto-femorale necessita più sovente di due incisioni separate a livello degli arti inferiori ed una sull'addome.

Il By-pass può essere fatto sia con materiali artificiali (protesi), sia con una vena superficiale prelevata a livello della coscia.

By-pass femoro popliteo

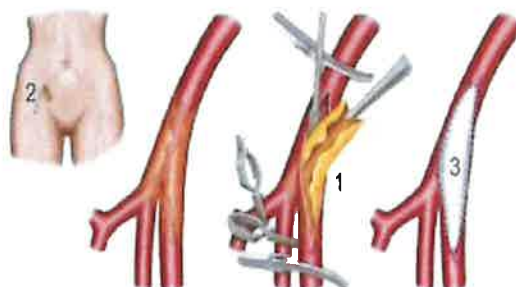
- tra l'arteria femorale comune e l'arteria poplitea (1)
- trombosi dell'arteria femorale superficiale (2)
- incisione cutanea all'inguine (3) e al ginocchio (4)



L'Endarteriectomia

Quando la zona da operare è localizzata a livello di una biforcazione arteriosa importante, con più arterie che sono interessate e quando l'arteria è vicino alla cute ed è facile da trovare chirurgicamente, si realizza una endoarteriectomia, cioè una pulizia dell'arteria con asportazione dell'ateroma.

Questa tecnica dà buoni risultati a lungo termine con una sola incisione cutanea.



Endoarteriectomia della biforcazione femorale destra da stenosi con sola incisione all'inguine:

- endoarteriectomia con asportazione della stenosi ateromatosa
- Incisione inguinale
- sutura dell'apertura arteriosa con patch

In generale se l'arteria è clampata l'ateroma è scollato dalla parete arteriosa, l'arteria è richiusa con un sopraggitto ma più sovente con una toppa di allargamento per allargare il calibro.

Trattamento delle lesioni cutanee

Il trattamento delle ulcere necessita di medicazioni regolari con cure infermieristiche. Quando le lesioni cutanee sono maggiori è necessario realizzare un'amputazione che si deve fare a livello di uno o più dita, dell'avampiede, a livello di metà gamba o in caso più grave alla coscia in funzione della severità delle lesioni. Le amputazioni maggiori devono essere fatte in un centro importante perché sono correlate ad una mortalità elevata.

Quali sono i rischi di questo trattamento?

Esistono rischi legati all'intervento chirurgico, tipo ematoma, infezione, occlusione della rivascolarizzazione e necessitano di un reintervento, con rischi legati all'apparato cardiovascolare (infarto del miocardio, insufficienza renale, complicanze respiratorie).

7. FOLLOW UP

Dopo i controlli di routine nell'immediato post-operatori (rimozione punti, medicazioni, ecc.) i pazienti arteriopatici vanno controllati a tre e sei mesi dal trattamento e poi ogni anno, previa esecuzione di esame ecodoppler, se non si presentano ulteriori complicazioni.

La durata dell'ospedalizzazione, in assenza di complicanze, è di qualche giorno per una dilatazione di 4 - 5 giorni per un endoarteriectomia o di By-pass. Il paziente ritorna a domicilio e la ripresa della marcia sarà progressiva.

Una consulenza Chirurgica e Vascolare deve essere eseguita un mese dopo l'intervento e permetterà di apprezzare il risultato della rivascolarizzazione sul perimetro di marcia, sul dolore, e la cicatrizzazione delle ulcere trofiche.

Il controllo con l'eco-Doppler verificherà il flusso arterioso nelle arterie degli arti inferiori e particolarmente a livello della riparazione arteriosa.

Il seguito sarà regolare, con frequenza definita secondo la severità della patologia.

8. RIFERIMENTI

1. Abbot W. M.: preparation of veins for arterial by-pass grafting. In Rutherford R. B. (ed.): "Vascular Surgery", 1977, Saunders Ed. Philadelphia
2. Agrifoglio G., Gabrielli L., Lorenzi G., castelli P.: le protesi venose: considerazioni di emodinamica. Atti VI Congr. Naz. Soc. It. Chir. Card. E Vasc., 1978, Patron Ed., Bologna.
3. Agrifoglio G., Lorenzi G., Carleso R.: La chirurgia dell'arteria poplitea bassa e dei suoi rami: stato attuale e indicazioni all'intervento. Arch. Chir. Tor. Cardiovasc., 1984, 6, 1.
4. Baumann F. G., Cantinella F. P., Cunningham J.H., Spencer F.C.: Vein contraction and smooth muscle cell extension as causes of endothelial damage during graft

ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ARTERIOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI

preparation. Ann Surg., 1981, 194,199.

5. Beard J.D., Lee R.E., Aldoori M.I, et al.: Does the in situ technique for autologous vein femoropopliteal by-pass offer any hemodynamic advantage? J. Vasc. Surg., 1986, 4, 588.
6. Buchbinder O, Singh J.K., Karmody A. M. et al.: Comparison of patency rate and structural changes of in situ and reversed vein arterial by-pass. J. Surg. Res., 1981, 30, 213.
7. Bush H.L., Jakubowski J. A., Curi G. R. et al.: The natural history of endothelial structure and function in arterialized vein grafts. J. Vasc. Surg., 1986, 3, 204.
8. Buxton B., Lambert R. P., Pitt T.T.E.: The significance of vein Wall thickness and diameter in relation to the patency of femoropopliteal saphenous vein grafts. Surgery, 1979, 87, 425.
9. Calilli P.D., Brown B.A., Handen C.E. et al.: Incomplete biochemical adaption of vein grafts to the arterial environment in terms of prostacyclin production. J. Vasc. Surg., 1987, 6, 496.
10. Cambria R.P. Megerman J., Abbott W.M.: Endothelial preservation in reversed and in situ autogenous vein grafts, Ann. Surg., 1985, 202, 50.
11. Cavallaro A.: Il by-pass femoro-distale in vena autotoga invertita. Arch. Chir. Torac. Cardiovasc, 1988, 10, Supp. 1, 59.
12. Chin A. K., Mayer D.N., Goldman R.K. et al.: The effect of valvulotomy on the flow rate through the saphenous vein grafts: clinical implications. J. Vasc. Surg. 1988, 8, 316.
13. D'addato M. Le protesi venose: modificazioni strutturali a distanza dell'innesto venoso. Atti VI Congr. Naz. Soc. It. Chir. Qard, e Vasc., 1978, Patron Ed., Bologna.
14. Fogle M.A., Whittemore A.D., Couch N.P. et al.: A comparison of in situ and reversed saphenous vein grafts for infrainguinal reconstruction. J. Vasc. Surg., 1987, 5, 46
15. Gannon M. X., Simms M.H., Gold Man M.: Does in situ technique improve flow characteristics in femoro-popliteal by-pass? J. Vasc. Surg., 1986, 4, 595.
16. Gottlob R.: Intraoperative changes in veins used for arterial replacement with special reference to endothelial injuries and their repair. In Stipa S. and Cavallaro A. (eds.): "Peripheral arterial disease", Academic Press, London, 1982.
17. Lescalte F. Germouty I., Chevalier J.M. et al.: A propos de la revascularisation de la veine grande saphene interne. Journée Angevines du Chir. Vasc., 1985, Ed. Observal.

ITER DIAGNOSTICO TERAPEUTICO **ARTERIOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI**

18. L o Gerfo F. W, Hunenschild C.C., Quist W.C.: A clinical technique of prevenyion of spasm and preservation of endothelium in saphenous vein grafts. Arch. Surg., 1984, 119,1212.
19. Lye C., Summer d.S., Hokanson D.E. Jr.: The transcutaneous measurement of thè elastic properties of thè human saphenous vein femoropopliteal by-pass graft. Surg. Gyn. Obstet., 1975, 141, 891.
20. PietriP. Alagni G: Problems of revasculariisation in chronic ischemia due to femoro-popliteal occlusion. Surgery in Italy, 1977, 7, 65.
21. Porter J. M.: Editorial. In situ versus reversed vein graft: Is one superior? J. Vasc. Surg., 1987, 5, 779.
22. Shah D. M., Chang B.B., Leopold P.W. et al.: The anatomy of thè greater saphenous venous System. J. Vasc. Surg., 1986, 3, 273.
23. Sobregrau R.C., Fernàndez V., Sancho J., Maeso J.: Reversed vein by-pass to thè tibial and proneal arteries. XXVI World Congr. Int. Coll. of Surg., Lecture Book I, 1988, Monduzzi Ed., Bologna.
24. Sotturrai V.s., Sue S.L., Batson R.C. et al.: Effects of papaverine on smooth celi morphology and vein graft preparation. J. Vasc. Surg., 185, 2, 834.
25. Strandness D.E. Jr. Summer D.S.: Hemodynamics for surgeons, Grune & Stratton, 1975.
26. Szilgy D.E., Elliot J.P., Hageman J.M. et al.: Biologie fate of autogenous vein implants as arterial substitutes. Ann. Surg., 1973, 178, 232.
27. Taylor L.M., Edwards J.M., Porter J.M.: Present status of reversed vein by-pass grafting: five-years results of a modern series. J. Vasc, Surg:, 1990, 11, 193.
28. Vercellio G., Coletti M., Carlesi R.: Il by-pass in safena "in situ". Litoadma, Milano, 1985.
29. Wengerter K.R., Veith F. J., Gupta S.K. et al.: Influence of vein size (diameter) on infrapopliteal reversed vein graft patency. J.Vasc. Surg. 1990,11,525

CARATTERISTICHE DELLA LESIONE

	LESIONE 1	LESIONE 2	LESIONE 3	LESIONE 4
Data insorgenza				
Localizzazione				
Eziologia				
Classe				
Stadio				

4.9 Aspetti futuri in tema di prevenzione e trattamento

F. PEINETTI, M. CASTAGNOLA

con la collaborazione di E. Caradonna e P. Modugno, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, Campobasso

L'iniezione di cellule staminali autologhe derivate dal midollo osseo si è rivelata una terapia potenzialmente efficace e sicura per ridurre l'incidenza di amputazione nell'ischemia critica non rivascolarizzabile ^{238, 239}.

Diversi studi *in vivo*, in modelli animali e nell'uomo, hanno documentato l'effetto positivo delle cellule endoteliali progenitrici (EPCs) derivanti dal midollo osseo nel trattamento di tessuti ischemici mediante la formazione di vasi collaterali ²⁴⁰⁻²⁴³. L'efficacia terapeutica e la sicurezza del trapianto di cellule autologhe prelevate dal midollo osseo nell'ischemia periferica è stata dimostrata in numerosi lavori scientifici ²⁴⁴⁻²⁴⁷.

I pazienti con ischemia critica degli arti inferiori non suscettibili di rivascolarizzazione chirurgica e/o endovascolare, trattati con concentrati cellulari estratti da midollo osseo autologo, hanno mostrato, rispetto ai controlli trattati con placebo, un netto miglioramento del flusso sanguigno espresso clinicamente dall'aumento dell'autonomia di marcia, incremento della saturazione tissutale d'ossigeno e significativa riduzione del dolore. L'amputazione è stata evitata nel 75% dei casi ^{243, 248-254}. La terapia angiogenica è stata inoltre inserita nelle Linee Guida dell'ACC/AHA (Class II) ²⁵⁵.

La Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) ha promosso uno studio policentrico, prospettico, osservazionale, controllato con lo scopo di verificare l'efficacia terapeutica delle EPCs per la terapia dell'ischemia critica non rivascolarizzabile.

Lo studio prevede il reclutamento di 300 pazienti (10 per ognuno dei 30 centri individuati). Tutti i dati saran-

no allocati in un database dedicato, gestito dalla SICVE secondo la normativa vigente che regola la sicurezza e la privacy dei dati personali dei pazienti. I termini di analisi sono a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi ed a 12.

I risultati saranno importanti per valutare efficacia del trattamento e meglio definire i criteri di selezione dei pazienti, le modalità di prelievo e somministrazione delle EPCs ed il follow-up.

Raccomandazione 4.31

Nell'ischemia critica periferica ritenuta non rivascolarizzabile può essere indicato il trattamento con cellule endoteliali progenitrici derivate dal midollo osseo (EPCs) in quanto in grado di comportare un miglioramento dell'autonomia di marcia, della sintomatologia dolorosa e della probabilità di salvataggio d'arto.

Classe IIb, Livello di evidenza B

Bibliografia

1. Peach G, Griffin M, Jones KG *et al*. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *Br Med J* 2012;345:e5208.
2. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.
3. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML *et al*. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
4. Aronow WS. Office management of peripheral arterial disease. *Am J Med* 2010;123:790-2.
5. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(Suppl 2):S1-6.
6. Van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM *et al*. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2010;31:992-9.
7. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL *et al*. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1736-42.
8. Paraskevas KI, Mukherjee D, Whayne TF. Peripheral arterial disease: implications beyond the peripheral circulation. *Angiology* 2013;64:569-71.
9. Novo S, Avellone G, Di Garbo V *et al*. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. *Int Angiol* 1992;11:218-29.
10. Novo S, Coppola G, Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004;4:219-25.
11. Novo G, Manglia D, Debotha M *et al*. Peripheral atherosclerosis is associated with the occurrence of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2007;18:627-31.
12. Hussein AA, Uno K, Wolski K *et al*. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1220-5.
13. Romano G, Corrado E, Muratori I *et al*. Carotid and peripheral

- atherosclerosis in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention and outcome associated with multifocal atherosclerosis. *Int Angiol* 2006;25:389-94.
14. Rizzo M, Corrado E, Coppola G *et al*. Prediction of cardio- and cerebro-vascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis and low HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 2008;200:389-95.
15. Mehlens J, Winberg N, Joergensen BS *et al*. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with previous cerebrovascular or coronary event. *Blood Press* 2010;19:308-12.
16. Inglis SC, Bechtuk J, Al-Suhaim SA *et al*. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: An individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEIHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol* 2013;168:1094-101.
17. Bouisset F, Bongard V, Ruidavets JB *et al*. Prognostic usefulness of clinical and subclinical peripheral arterial disease in men with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012;110:197-202.
18. Welten GM, Schouten O, Hocks SE *et al*. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1588-96.
19. Araki Y, Kumakura H, Kanai H *et al*. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2012;223:473-7.
20. Meves SH, Diehm C, Berger K *et al*. 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;29:546-54.
21. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al*. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl S:S5-67.
22. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
23. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
24. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E *et al*. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2005;180:389-97.
25. Price JF, Mowbray PJ, Lee AJ *et al*. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
26. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA *et al*. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
27. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G *et al*. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
28. Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
29. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR *et al*. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-22.
30. MacGregor AS, Price JF, Hau CM *et al*. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999;22:453-8.
31. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust* 1983;1:217-9.
32. Lassila R, Lepäntalo M. Cigarette smoking and the outcome after lower limb arterial surgery. *Acta Chir Scand* 1988;154:635-40.
33. Gardner AW. The effect of cigarette smoking on exercise capacity in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 1996;1:181-6.
34. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H *et al*. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol--the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237-43.
35. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC *et al*. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:447-54.
36. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA *et al*. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
37. Knight C, Howard P, Baker CL *et al*. The cost-effectiveness of an extended course (12+12 weeks) of varenicline compared with other available smoking cessation strategies in the United States: an extension and update to the BENESCO model. *Value Health* 2010;13:209-14.
38. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K *et al*. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-5.
39. Group HPS. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.
40. Sastry P, Kaski JC. Atherosclerotic plaque regression - the role of statin therapy. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:601-8.
41. Youssef E, Seifalian AM, Jagroop IA *et al*. The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:358-64.
42. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ *et al*. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.
43. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ *et al*. The ARBITER 6-HALT Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(24):2721-6.
44. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T *et al*. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365(24):2255-67.
45. Pollak AW, Kramer CM. LDL lowering in peripheral arterial disease: are there benefits beyond reducing cardiovascular morbidity and mortality? *Clin Lipidol* 2012;7:141-149.
46. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P *et al*. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757-61.
47. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):II39-43.
48. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM *et al*. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425-43.
49. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH *et al*. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.
50. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *et al*. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23:3-16.
51. Kurkijärvi AK, Levy M. Effect of ramipril on walking times and

- quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2013;309:453-60.
52. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D *et al*. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *J Am Med Assoc* 2001;286:1317-24.
53. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA *et al*. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124:17-23.
54. Andreozzi GM *et al*. Consensus Document on Intermittent Claudication from the Central European Vascular Forum (C.E.V.F.) – 3rd revision (2013). *Int Angiol* 2014;33.
55. Stoffers HE, Kester AD *et al*. The diagnostic value of sign and symptoms associated with peripheral arterial occlusive disease in general practice. A multivariate approach. *Med Decis Making* 1997;17:61-70.
56. Rutherford RB. The vascular consultation. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery* (ed 4). Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1-10.
57. Criqui MH, Fronek A *et al*. The sensitivity, specificity and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from non-invasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71:516-21.
58. Rutherford RB, Baker JD *et al*. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;42:128-33.
59. Carter SA. The role of pressure measurements in vascular disease. In: Bernstein EE, editors. *Non-invasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease*. St Louis: Mosby; 1985. p. 513-44.
60. Ramsey DE, Manke DA, Summers DS. Toe blood pressure: a valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg* 1983;24:43-8.
61. Koelemay MJ, Denhartog D *et al*. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;83:404-9.
62. De Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Academic Radiology* 1996;3:361-9.
63. Hiatt WR, Nawaz D *et al*. The evaluation of exercise performances in patients with peripheral vascular disease. *J Cardpulm Rehabil* 1988;12:525-32.
64. Gardner AW, Skinner JS, *et al*. Progressive vs single stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:402-8.
65. Schneider PA, Ogawa DY, Rush MP. Lower extremities revascularization without contrast arteriography: a prospective study of operation based upon duplex mapping. *Cardiovasc Surg* 1999;7:699-703.
66. Elsmann BH. Impact of ultrasonographic duplex scanning on the therapeutic decision making in lower limb arterial disease. *Br J Surg* 1995;82:630-3.
67. Kohler TR, Andros G *et al*. Duplex scanning replace arteriography for lower extremity arterial disease? *Ann Vasc Surg* 1990;4:280-7.
68. Legemate DA, Teeuwen C, Hoeneveld *et al*. The potential for Duplex scanning to replace aorto-iliac and femoro-popliteal arteriography. *Eur J Vasc Surg* 1989;3:49-54.
69. Elsmann BH. The use of color-coded duplex scanning in the selection of patients with lower extremity arterial disease for percutaneous transluminal angioplasty: a prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:313-6.
70. Sultan S, Tawfik W, Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1038-45.
71. Lowery AJ, Hynes N, Manning BJ *et al*. A prospective feasibility study of duplex ultrasound arterial mapping, digital-subtraction angiography, and magnetic resonance angiography in management of critical lower limb ischemia by endovascular revascularization. *Ann Vasc Surg* 2007;21:443-51.
72. Collins R, Cranney G, Burch J *et al*. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11:III-IV, XI-XIII, 1-184.
73. Heuschmid M, Krieger A, Beierlein W *et al*. Assessment of peripheral arterial occlusive disease: comparison of multislice-CT angiography (MS-CTA) and intraarterial digital subtraction angiography (IA-DSA). *Eur J Med Res* 2003;8:389-96.
74. Cernic S, Pozzi Mucelli F *et al*. Comparison between 64-row CT angiography and digital subtraction angiography in the study of lower extremities: personal experience. *Radiol Med* 2009;114:1115-29.
75. Sun Z. Diagnostic accuracy of multislice CT angiography in peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1915-21.
76. Kayhan A, Palabiyik F, Serinsöz S *et al*. Multidetector CT angiography versus arterial duplex USG in diagnosis of mild lower extremity peripheral arterial disease: is multidetector CT a valuable screening tool? *Eur J Radiol* 2012;81:542-6.
77. Met R, Bipat S, Legemate DA *et al*. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415-24.
78. Mell M, Tefera G, Thornton F *et al*. Clinical utility of time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) magnetic resonance angiography for infrageniculate arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;45:543-8; discussion 548.
79. Bosma J, Dijkman LM, Lant K *et al*. The costs and effects of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography on quality of life in patients with peripheral arterial disease. *Acta Radiol* 2014;55:279-86.
80. Pomposelli F. Arterial imaging in patients with lower extremity ischemia and diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2010;52(3 Suppl):81S-91S.
81. Soulez G, Therasse E, Giroux MF *et al*. Management of peripheral arterial disease: role of computed tomography angiography and magnetic resonance angiography. *Presse Med* 2011;40(9 Pt 2):e437-52. doi
82. De Vos MS, Hawkins AT, Hevelone ND *et al*. National variation in the utilization of alternative imaging in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2014;59:1315-22.
83. Eiberg JP, Gronvall Rasmussen JB, Hansen MA *et al*. Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:507-12.
84. Eiberg JP, Hansen MA, Jensen F *et al*. Ultrasound contrast-agent improves imaging of lower limb occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:23-8.
85. Meissner OA, Verrel F, Tatò F *et al*. Magnetic resonance angiography in the follow-up of distal lower-extremity bypass surgery: comparison with duplex ultrasound and digital subtraction angiography. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1269-77.
86. Willmann JK, Mayer D, Banyai M *et al*. Evaluation of peripheral arterial bypass grafts with multi-detector row CT angiography: comparison with duplex US and digital subtraction angiography. *Radiology* 2003;229:465-74.
87. Griffin NM, Wright JA, Buckenham TM. Comparison of duplex ultrasound with digital subtraction angiography in the assessment of infra-inguinal autologous vein bypass grafts. *ANZ J Surg* 2006;76:966-9.
88. Scheffler A, Rieger H. Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO2) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia). *Vasa* 1992;21:111-26.

89. Ladurner R, Küper M, Königsrainer I *et al*. Predictive value of routine transtaneous tissue oxygen tension (tcpO2) measurement for the risk of non-healing and amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses. *Med Sci Monit* 2010;16:CR273-7.
90. Gazzaruso C, Coppola A, Falcone C *et al*. Transtaneous oxygen tension as a potential predictor of cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with ankle-brachial index. *Diabetes Care* 2013;36:1720-5.
91. Schwarz G, Litscher G, Delgado PA *et al*. An NIRS matrix for detecting and correcting cerebral oxygen desaturation events during surgery and neuroendovascular procedures. *Neurol Res* 2005;27:423-8.
92. KJ Daly, CN McCollum. Carotid Endarterectomy using near infrared spectroscopy monitoring. In: Pedrini L, editor. *Il Monitoraggio in Chirurgia Vascolare* (vol 2). Bologna: Labanti e Nanni; 2002. p. 89-96.
93. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M *et al*. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 2007;107:563-9.
94. Nakayama M, Iwasaki S, Ichinose H *et al*. Monitoring of skeletal muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy during abdominal aortic surgery. *J Anesth* 2002;16:127-30.
95. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001;11:213-22.
96. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:528-31.
97. Andreozzi GM, Leone A, Martini R *et al*. Effectiveness and costs of a short-course supervised training program in claudicants: proposal for a shared protocol with aerobic working load. *Int Angiol* 2008;27:401-7.
98. Kohda N, Nani T, Nakayama S *et al*. Effect of cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor, on experimental thrombosis in the porcine carotid artery. *Thromb Res* 1999;96:261-8.
99. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP *et al*. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002;90:1314-9.
100. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR *et al*. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
101. Lebert P, Riphagen FE, Gamand S. The effect of naftidrofuryl on intermittent claudication: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(suppl 3):S81-S86.
102. Trubstein G, Bohme H, Heidrich H *et al*. Naftidrofuryl in chronic arterial disease: Results of a controlled multicenter study. *Angiology* 1984;35:701-8.
103. Spengel F, Brown TM, Poth J *et al*. Naftidrofuryl can enhance the quality of life in patients with intermittent claudication. *Vasa* 1999;28:207-12.
104. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA *et al*. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-22.
105. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-24.
106. Brevetti G, Perna S, Sabba C *et al*. Effect of propionyl-L-carnitine on quality of life in intermittent claudication. *Am J Cardiol* 1997;79:777-80.
107. Andreozzi GM, Leone A, Laudani R *et al*. Levo-Propionyl-Carnitine improves the effectiveness of supervised physical training on the absolute claudication distance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2008;59:84-9.
108. Alnaeb ME, Alohaid N, Seifalian AM *et al*. Statins and peripheral arterial disease: potential mechanisms and clinical benefits. *Ann Vasc Surg* 2006;20:696-705.
109. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L *et al*. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg* 2012;12(Suppl 1):S15.
110. Poredos P. Ramipril for treatment of intermittent claudication. *VASA* 2013;42:237-8.
111. Kurklinsky AK, Levy M. Effect of ramipril on working times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Vasc Med* 2013;18:234-6.
112. Green RM, McNamara J. The effect of pentoxifylline on patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 1988;7:356-62.
113. Porter JM, Cutler BS, Lee BY *et al*. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982;104:66-72.
114. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 1996;155:1053-9.
115. Lievre M, Morand S, Besse B *et al*. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I analogue, for intermittent claudication: A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group. *Circulation* 2000;102:326-31.
116. Mohler ER III, Hiatt WR, Olm JW *et al*. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue: A double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1679-86.
117. The Oral Iloprost in severe Leg Ischaemia Study Group. Eur Two randomized and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia. *J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:358-62.
118. Castano G, Mis R, Roca J *et al*. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of policosanol in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1999;50:123-30.
119. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G *et al*. Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication: Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2002;23:1057-65.
120. Sallon S, Beer G, Rosenfeld J *et al*. The efficacy of Padma 28, a herbal preparation, in the treatment of intermittent claudication: A controlled double-blind pilot study with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *J Vasc Invest* 1998;4:129-36.
121. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant - a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-3.
122. Andreozzi GM, Martini R. The fate of the claudicant limb. *Eur Heart J* 2002;23(Suppl B):B41-5.
123. Dormandy JA, Stock G, editors. *Critical leg ischaemia, its pathophysiology and management*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1990.
124. European Working Group on Critical Leg Ischaemia. Second European Consensus Document on Critical Leg Ischaemia. *Circulation* 1991;84 (Suppl 4):S1-26.
125. Deru G, Andreozzi GM, Grego F *et al*. Indications for revascularization (open and endovascular) in patients with peripheral arterial disease. *Min Cardioangiol* 2001;49(Suppl 1):54-6.
126. Martini R, Andreozzi GM, Deru A *et al*. Amputation rate and mortality in elderly patients with critical limb ischemia non suitable for revascularization. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(Suppl 3):S24-7.
127. Martini R, Andreozzi GM. Conservative management in patients with critical leg ischemia. *Science Med Medimond International Proceedings* 2012;3:39-42.

128. Martini R, Monteleone P, Marsala U *et al.* Feasibility, safety and tolerability of continuous infusion of iloprost by elastomeric pump in patients with critical leg ischemia. *Int Angiol* 2008;27(3 Suppl):S37-8.
129. Milio G, Novo G, Genova G *et al.* Pharmacological treatment of patients with chronic critical limb ischaemia: L-propionyl-carnitine enhances the short term effects of PGE-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:301-6.
130. Andreozzi GM, Martini R, Cordova RM *et al.* L-propionyl-carnitine protects tissues from ischemic injury in an "in vivo" human ischemia-reperfusion model. *Clin Drug Invest* 2002;22(Suppl 1):S15-21.
131. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004001.
132. Tshomba Y, Psacharopulo D, Frezza S *et al.* Predictors of improved quality of life and claudication in patients undergoing spinal cord stimulation for critical lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28:628-32.
133. Cianci P. Consensus Development Conference on diabetic foot wound care: a randomized controlled trial does exist supporting use of adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Care* 2000;23:873-4.
134. Niinikoski J. Current concepts of the role of oxygen in wound healing. *Ann Chir Gynaecol* 2001;90(Suppl 215):9-11.
135. Abidia A, Laden G, Kuhan G *et al.* The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:513-8.
136. Niinikoski J. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004;28:307-11.
137. Mathieu D. Recommendation of the Jury of 7th ECIM Consensus Conference on Hyperbaric Medicine, Lille (Fr), 2004.
138. Mathieu D, Linke JC, Watel F. Non-healing wounds. In: Mathieu D, ed. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Dordrecht (NL): Springer, 2006:401-27.
139. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
140. Layden J, Michaels J, Bermingham S *et al.* Guideline Development Group. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e4947.
141. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN. Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61(3 Suppl):2S-41S.
142. Vemulapalli S, Dotor RJ, Hasselblad V *et al.* Comparative effectiveness of medical therapy, supervised exercise, and revascularization for patients with intermittent claudication: a network meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:378-86.
143. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG *et al.* CLEVER Study Investigators. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012;125:130-9.
144. Frans FA, Koelemay MJ. Letter by Frans and Koelemay regarding article, "supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study". *Circulation* 2012;126:e100; author reply e102-3.
145. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG *et al.* Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:999-1009.
146. Reynolds MR, Apruzzese P, Galper BZ *et al.* Cost-effectiveness of supervised exercise, stenting, and optimal medical care for claudication: results from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3:1-11.
147. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC *et al.* Mimic Trial Participants. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:680-8.
148. Mazari FA, Khan JA, Carradice D *et al.* Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg* 2012;99:39-48.
149. Mazari FA, Khan JA, Carradice D *et al.* Economic analysis of a randomized trial of percutaneous angioplasty, supervised exercise or combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg* 2013;100:1172-9.
150. Frans FA, Bipat S, Reekers JA *et al.* Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:16-28.
151. Nordausig J, Tait C, Henseler M *et al.* Improved quality of life after 1 year with an invasive versus a noninvasive treatment strategy in claudicants: one-year results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) Trial. *Circulation* 2014;130:939-47.
152. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA *et al.* A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vase Surg* 2015;61(3 Suppl):54S-73S.
153. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhfar F *et al.* Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443-55.
154. van der Zaag ES, Legemate DA, Prins MH *et al.* Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial. *Eur J Vase Endovasc Surg* 2004;28:132-7.
155. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS *et al.* A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vase Surg* 2013;57:242-53.
156. Chowdhury MMI, McLain AD, Twine CP. Angioplasty versus bare metal stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 24;6:CD006767.
157. Jens S, Conijn AP, Koelemay MJ *et al.* Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part I: Above the knee). *Eur J Vase Endovasc Surg* 2014;47:524-35.
158. Tepe G, Laird J, Schneider P *et al.* IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015;131:495-502.
159. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T *et al.* Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt A):102-8.
160. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ *et al.* LEVANT 2 Investigators. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373:145-53.
161. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR *et al.* Zilver PTX Investigators. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2417-27.

162. Bonvini RF, Rastan A, Sixt S *et al*. Angioplasty and provisional stent treatment of common femoral artery lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:175-83.
163. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K *et al*. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:110-6.
164. Faglia E, Clerici G, Caminiti M *et al*. Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:731-6.
165. Faglia E, Clerici G, Caminiti M *et al*. Evaluation of feasibility of ankle pressure and foot oximetry values for the detection of critical limb ischemia in diabetic patients. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:184-9.
166. Aly S, Jenkins MP, Zaidi FH *et al*. Duplex scanning and effect of multisegmental arterial disease on its accuracy in lower limb arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:345-9.
167. Eiberg JP, Grønvald Rasmussen JB, Hansen MA *et al*. Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:507-12.
168. Lapeyre M, Kobetter H, Desgranges P *et al*. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1641-50.
169. Diehm N, Kickuth R, Baumgartner I *et al*. Magnetic resonance angiography in infrapopliteal arterial disease: prospective comparison of 1.5 and 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2007;42:467-76.
170. Zhu YQ, Wang J, Tan HQ *et al*. Runoff detected by magnetic resonance angiography as an indicator for better recanalization outcomes in below-the-knee chronic total occlusions in diabetic patients. *J Endovasc Ther* 2015;22:243-51.
171. Diehm N. Commentary. Intra-arterial digital subtraction angiography: what you see is not always what you get. *J Endovasc Ther* 2015;22:252-3.
172. Cima A, Di Stasi C, Semeraro V *et al*. Comparison of CT and MR angiography in evaluation of peripheral arterial disease before endovascular intervention. *Acta Radiol* 2015 [Epub ahead of print].
173. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J *et al*. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIAL Study. Diabetologia* 2008;51:747-55.
174. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-9.
175. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I *et al*. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001;24:84-8.
176. Mills JL, Sr, Conte MS, Armstrong DG *et al*. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220-34.
177. Taylor GI, Pan WR. Angiomas of the leg: anatomic study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:599-616.
178. Bosanquet DC, Glasbey JC, Williams IM *et al*. Systematic review and meta-analysis of direct versus indirect angiosomal revascularisation of infrapopliteal arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:88-97.
179. Iida, Takahara M, Soga Y *et al*. Worse limb prognosis for indirect versus direct endovascular revascularization only in patients with critical limb ischemia complicated with wound infection and diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:575-82.
180. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J *et al*. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):179-217.
181. Setacci C, de Donato G, Teria M *et al*. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S43-59.
182. Aiello A, Anichini R, Brocco E *et al*. Italian Society of Diabetes; Italian Society of Radiology; Italian Society of Vascular Endovascular Surgery. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:355-69.
183. Conte MS. Diabetic revascularization: endovascular versus open bypass--do we have the answer? *Semin Vasc Surg* 2012;25:108-14.
184. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T *et al*. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
185. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J *et al*. BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* 2010;51(Suppl 5S):17S.
186. Vasuri F, Fittipaldi S, Pasquinelli G. Arterial calcification: Fingerprinting at resident and circulating stem cells. *World J Stem Cells* 2014;6:540-51.
187. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:E212-20.
188. Guzman RJ, Brinkley DM, Schumacher PM *et al*. Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1967-74.
189. Iida O, Soga Y, Yamauchi Y *et al*. Anatomical predictors of major adverse limb events after infrapopliteal angioplasty for patients with critical limb ischaemia due to pure isolated infrapopliteal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:318-24.
190. Huang CL, Wu IH, Wu YW *et al*. Association of lower extremity arterial calcification with amputation and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease. *PLoS One* 2014 Feb 26;9:e90201.
191. Lawrence PF, Chandra A. When should open surgery be the initial option for critical limb ischaemia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(Suppl 1):S32-7.
192. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C *et al*. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-38.
193. Duval S, Keo HH, Oldenburg NC *et al*. The impact of prolonged lower limb ischemia on amputation, mortality, and functional status: the FRIENDS registry. *Am Heart J* 2014;168:577-87.
194. Taha AG, Byrne RM, Avgerinos ED *et al*. Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2015;61:147-54.
195. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of lower extremities. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;220:251-68.
196. Ouriel K, Veith F *et al*. Thrombolysis or peripheral artery surgery (TOPAS): phase I results. The TOPAS investigators. *J Vasc Surg* 1996;23:64-75.
197. Ouriel K, Shortell CK *et al*. A comparison of thrombotic therapy with operative vascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
198. Bari DT, Ghosh K, Rosen AB. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg* 2014;60:669-77.
199. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001099.
200. Patel NH, Krishnamurthy VN, Kim S *et al*. CIRSE and SIR Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for

- percutaneous management of acute lower-extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:3-15.
201. Starck EE, McDermott JC. Percutaneous aspiration thromboembolism. *Radiology* 1985; 156:61-66.
202. Wagner HJ, Starck EE. Acute embolic occlusion of the infrainguinal arteries: percutaneous aspiration embolism in 102 patients. *Radiology* 1992;182:403-7.
203. Sharafuddin MJ, Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part I general principles. *JVIR* 1997;8:911-21.
204. Wagner HJ, Mueller-Huelsbeck S. Rapid thrombectomy with a hydrodynamic catheter: results from a prospective, multicenter trial. *Radiology* 1997;205:675-81.
205. Razavi MK, Lee DS, Hofmann LV. Catheter-directed thrombolytic therapy for limb ischemia: current status and controversies. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1491-501. [Corrected and republished. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:13-23.]
206. Sarac TP, Hilleman D, Arko FR *et al*. Clinical and economic evaluation of the Trellis thrombectomy device for arterial occlusions: preliminary analysis. *J Vasc Surg* 2004;39:556-9.
207. Allie DE, Heber CJ, Lirtzman MD. Novel simultaneous combination chemical thrombolysis/rheolytic thrombectomy therapy for acute critical limb ischemia: the power-pulse spray technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:512-22.
208. Rogers JH, Laird JR. Overview of new technologies for lower extremity revascularization. *Circulation* 2007;116:2072-85.
209. Bosma HW. Intra-operative arteriography in arterial embolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1990;4:469-72.
210. De Donato G, Setacci F, Sirignano P *et al*. The combination of surgical embolism and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:729-36.
211. Chester JF, Buckenham TD. Peri-operative t-PA thrombolysis. *Lancet* 1991;337:861-862.
212. Comerota AJ, White JV. Intraoperative intra-arterial thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:283-9.
213. Piscione F, Piccolo R, De Rosa R *et al*. La qualità della vita: una valutazione spesso trascurata nei pazienti con arteriopatia periferica. *G Ital Cardiol* 2009;10:216-24.
214. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA *et al*, on behalf of the TASC II Working Group: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S56A.
215. Dick F, Ricco J-B, Davies AH *et al*. Management of critical limb ischemia and diabetic foot (Clinical Practice Guidelines of the ESVS) Chapter VI: Follow-up after revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:S75-S90.
216. Lane TRA, Metcalfe MJ, Narayanan S *et al*. Post-operative surveillance after open peripheral arterial surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;42:59-77.
217. Sarcina A, Bellosta R, Agrifoglio G. Sorveglianza strumentale non invasiva ed angiografica. In: "Il follow-up in Chirurgia Vascolare". D'Addato M, Bracale G, Odero A, Spartera C, Stella A. Turin: Edizioni Minerva Medica; 1998. Cap 26. p. 259-66.
218. Aiello A, Anichini R, Brocco E *et al*. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A Consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMID), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:355-69.
219. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A *et al* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014.
220. Weber M, Luchner A, Seeburger M *et al*. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2013;34:853-62.
221. Wijesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C *et al*. ACC/AHA Task Force Members. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2246-64.
222. Muthappan P, Smith D, Aronow HD *et al*. The epidemiology and outcomes of percutaneous coronary intervention before high-risk noncardiac surgery in contemporary practice: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) Registry. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000388.
223. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Preoperative evaluation of patients with, or at risk of, coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 747-59.
224. Thompson JP. Ideal perioperative management of patients with cardiovascular disease: the quest continues. *Anaesthesia* 2004; 59: 417-21.
225. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, *et al*. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *New Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
226. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, *et al*. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353-8.
227. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD *et al*. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
228. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 3;7:CD009971. doi: 10.1002/14651858. CD009971.pub2. Review.
229. Ghanami RJ, Hurie J, Andrews JS, Harrington RN, Corniere MA, Goodney PP, Hansen KJ, Edwards MS. Anesthesia-based evaluation of outcomes of lower-extremity vascular bypass procedures. *Ann Vasc Surg* 2013;27:199-207.
230. Bisgaard J, Gilsaa T, Ronholm E, Toft P. Haemodynamic optimisation in lower limb arterial surgery: room for improvement? *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:189-98.
231. Barbosa FT, Jueá MJ, Castro AA, Cavaleante JC. Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jul 29;7:CD007083. doi: 10.1002/14651858. CD007083.pub3. Review.
232. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, *et al*. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 422-34.
233. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, *et al*. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993;79: 435-43.
234. Singh N, Sidawy AN, Deyce K, Neville RF, Weiswasser J, Arora S, Aidinnan G, Abularrage C, Adams E, Khuri S, Henderson WG. The effects of the type of anesthesia on outcomes of lower extremity infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 2006;44:964-8.
235. Bode RH, Lewis KP, Zarich SW *et al*. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery—comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:3-13.
236. Pierce ET, Pomposelli FB, Stanley GD *et al*. Anesthesia type does not influence early graft patency or limb salvage rates of lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg* 1997;25:226-32.
237. Schunn CD, Hertzner NR, O'Hara PJ *et al*. Epidural versus general anesthesia: does anesthetic management influence early infrainguinal graft thrombosis? *Ann Vasc Surg* 1998;12:65-9.

238. Benoit E, Oapos Donnell TF, Kitsios GD *et al.* Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement. *J Vasc Surg* 2012;55:781-9.
239. Blum A, Balkan W and Hare JM. Advances in cell-based therapy for peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 2012;223:269-77.
240. Hart CA, Tsui J, Khanna A *et al.* Stem cells of the lower limb: their role and potential in management of critical limb ischemia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2013;238:1118-26.
241. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. *J Vasc Surg* 2011;53:445-53.
242. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, Dalsing MC, Klein J, Wilson MG *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:1565-74.e1.
243. Prochazka V, Guniulec J, Chmelova J *et al.* Autologous bone marrow stem cell transplantation in patients with end-stage chronic critical limb ischemia and diabetic foot. *Vnitr Lek* 2009;55:173-8.
244. Ashcroft R. Equipoise, knowledge and ethics in clinical research and practice. *Bioethics* 1999;13:314-26.
245. Asahara TT, Murohara TT, Sullivan AA *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-967.
246. Lu J, Pompili VJ and Das H. Neovascularization and hematopoietic stem cells. *CBB* 2013;67:235-45.
247. Pacilli A, Faggioli G, Stella A *et al.* An update on therapeutic angiogenesis for peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg* 2010;24:258-68.
248. Pollice F, Pollice P, Lachat B. Neovascularization induced by autologous bone marrow cell implantation in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Revase Med* 2011;12:e45.
249. Amann B, Laidemann C, Ratei R *et al.* Extremitätenerhalt durch autologe Knochenmarkstammzelltransplantation zur Induktion der Arteriogenese bei kritischer, nicht-revaskularisierbarer Extremitätenschieme. *Zentralbl Chir* 2009;134:298-304.
250. Ishida A, Ohya Y, Sakuda H *et al.* Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia. *Circ J* 2005;69:1260-5.
251. Modugno P, De Filippo CM, Amatuzio M *et al.* Autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with critical limb ischemia not eligible for revascularization. *J Vasc Endovasc Surg* 2011;1-7.
252. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:1565-74.e1.
253. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T *et al.* and Investigators TAuCTTS. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-35.
254. Tatsumi T and Matsubara H. [Therapeutic angiogenesis for peripheral arterial disease and ischemic heart disease by autologous bone marrow cells implantation]. *Nihon Rinsho* 2006;64:2126-34.
255. Rooke TW, Hirsh AT, Misra S *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2020-45.