

This is the peer reviewed version of the following article:

Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy / Violi, Francesco; Daví, Giovanni; Hiatt, William; Lip, Gregory Y. H; Corazza, Gino R; Perticone, Francesco; Proietti, Marco; Pignatelli, Pasquale; Vestri, Anna R; Basili, Stefania; ARAPACIS Study, Investigators; Bertolotti, Marco. - In: JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY. - ISSN 0735-1097. - STAMPA. - 62:(2013), pp. 2255-2256. [10.1016/j.jacc.2013.07.035]

Terms of use:

The terms and conditions for the reuse of this version of the manuscript are specified in the publishing policy. For all terms of use and more information see the publisher's website.

26/04/2024 09:54

(Article begins on next page)

Accepted Manuscript



Prevalence of Peripheral Artery Disease by Abnormal Ankle-Brachial Index in Atrial Fibrillation: Implications for Risk and Therapy

Francesco Violi, MD Giovanni Davi, MD William Hiatt, MD Gregory YH. Lip, MD Gino Roberto Corazza, MD Francesco Perticone, MD Marco Proietti, MD Pasquale Pignatelli, MD Anna Rita Vestri, MSc Stefania Basili, MD

PII: S0735-1097(13)02929-X

DOI: [10.1016/j.jacc.2013.07.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.035)

Reference: JAC 19148

To appear in: *Journal of the American College of Cardiology*

Received Date: 6 May 2013

Revised Date: 18 July 2013

Accepted Date: 22 July 2013

Please cite this article as: Violi F, Davi G, Hiatt W, Lip GY, Corazza GR, Perticone F, Proietti M, Pignatelli P, Vestri AR, Basili S, Prevalence of Peripheral Artery Disease by Abnormal Ankle-Brachial Index in Atrial Fibrillation: Implications for Risk and Therapy, *Journal of the American College of Cardiology* (2013), doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.035.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Prevalence of Peripheral Artery Disease by Abnormal Ankle-Brachial Index in Atrial Fibrillation: Implications for Risk and Therapy.

Francesco Violi¹, MD, Giovanni Davi², MD, William Hiatt³, MD, Gregory Y H Lip⁴, MD, Gino Roberto Corazza⁵, MD, Francesco Perticone⁶, MD, Marco Proietti¹, MD, Pasquale Pignatelli¹, MD, Anna Rita Vestri⁷, MSc, and Stefania Basili¹, MD, On Behalf of The ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) STUDY Investigators⁸.

Affiliations: ¹ I Clinica Medica, Sapienza University Of Rome, Italy; ²Internal Medicine, University Of Chieti, Italy; ³University Of Colorado School Of Medicine, Division Of Cardiology, Aurora, Co; ⁴University Of Birmingham Centre For Cardiovascular Sciences, UK; ⁵First Dept Of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy; ⁶University of Catanzaro, Italy; ⁷Department Of Public Health And Infectious Disease- Sapienza University Of Rome, Italy; ⁸Listed In Appendix.

Funding source: Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)

Disclosures: None

Word count: 1121

Corresponding Author: Prof. Francesco Violi,
Prima Clinica Medica, Viale del Policlinico 155, Roma, 00161, Italy
Telephone: +39 06 4461933
Fax: +39 06 49970103
E-mail: francesco.violi@uniroma1.it

Key Words: Atrial Fibrillation, Peripheral Vascular Disease, Cardiovascular Disease

List of Abbreviations

ABI: Ankle/Brachial Index

AMI: Acute Myocardial Infarction

APs: Antiplatelet drugs

ARAPACIS: Atrial fibrillation Registry for ABI Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study

CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction), Hypertension, Age \geq 75 years (Points: 2), Diabetes Mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism (Points: 2), Vascular disease (previous AMI, peripheral arterial disease or aortic plaque), Age 65-74 years, Sex category

NVAF: nonvalvular atrial fibrillation

OAC: Oral Anti-Coagulants

OR: Odds Ratio

PAD: Peripheral Artery Disease

SIMI: Italian Society of Internal Medicine

Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is the most common sustained arrhythmia encountered in clinical practice and is associated with a fivefold increased risk for stroke (1). Moreover, patients with NVAF often suffer from atherosclerotic complications such as acute myocardial infarction (AMI) (2). Peripheral artery disease (PAD) is an established marker of systemic atherosclerosis but its prevalence in NVAF is still unclear. We reasoned that inclusion of ankle/brachial index (ABI), which is an established tool for diagnosis of PAD (3), in the CHA₂DS₂-VASc (4) score would better define the prevalence of vascular disease. To address this issue, the Italian Society of Internal Medicine (SIMI) established an Italian registry documenting ABI in NVAF patients.

The Atrial Fibrillation Registry for Ankle-brachial index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study (ARAPACIS) is an independent research project involving all Regional Councils of SIMI. The first objective of the study was to estimate prevalence of ABI ≤ 0.90 in NVAF patients.

Consecutive patients with NVAF referred to internal medicine wards were eligible for the enrollment. Enrolment started on October 2010 and continued until 30 October 2012 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01161251). Patients were enrolled if they were 18 years or older and had diagnosis of NVAF, recording during the qualifying admission/consultation or in the preceding 12 months, and if it was possible to obtain the ABI measurement. Exclusion criteria included the following: acquired or congenital valvular AF, active cancer, disease with life expectancy less than 3 years, hyperthyroidism and pregnancy.

We initially planned to include 3,000 patients. The Data and Safety Monitoring Board (see appendix) decided to perform an interim analysis to assess the prevalence of ABI in the enrolled populations - as a higher than expected prevalence of low ABI was detected- and decided to interrupt the patients' enrollment. The sample size was amended as follows: a

sample of 2,027 patients leads to the expected prevalence of 21% with a 95% confidence interval width of 3.5% (StataCorp LP, Texas, USA).

Among the 2,027 NVAF patients included in the study, hypertension was detected in 83%, diabetes mellitus in 23%, dyslipidemia in 39%, metabolic syndrome in 29% and smoking in 15%. At least one atherosclerotic risk factor was detected in 90% of patients.

The NVAF population was at high risk for stroke, with only 14% having a CHA₂DS₂-VASc score 0-1, while 86% had a risk ≥ 2 . Despite this, 16% were untreated with any antithrombotic drug, 19% were treated with antiplatelet drugs (APs) APs and 61% with oral anticoagulants (OAC); 4% of patients were treated with both APs and OAC.

Among AF population, 428 patients (21%) had ABI ≤ 0.90 compared to 1,381 patients, who had ABI 0.91-1.39 (69%); 204 patients (10%) had ABI ≥ 1.40 (Figure 1). ABI recorded only in one leg was excluded from the analysis (n=14). ABI ≤ 0.90 progressively increased from paroxysmal to permanent NVAF (18%, 21%, 24%; p=0.0315).

NVAF patients with ABI ≤ 0.90 were more likely to be hypertensive (88% vs. 82%; p=0.032), diabetic (34% vs. 20%; p<0.0001) or smokers (20% vs. 14%; p=0.0008), or to have experienced TIA or stroke (17% vs. 10%; p<0.001). NVAF patients with ABI ≤ 0.90 had a higher percentage of CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 compared to those with ABI >0.90 (93% vs. 82%; p<0.0001).

Logistic regression analysis demonstrated that ABI ≤ 0.90 was significantly associated with smoking habit [OR; 95% CI: 1.99;1.48-2.66, p<0.0001], diabetes (1.93;1.51-2.46, p<0.0001), age class 65_74 yrs. (2.05;1.40-3.07, p<0.0001), age class ≥ 75 yrs. (3.12;2.16-4.61, p<0.0001), and history of previous TIA/stroke (1.64;1.20-2.24, p=0.002).

Vascular disease, as assessed by the history elements of CHA₂DS₂VASc score was recorded in 17.3% of patients; inclusion of ABI ≤ 0.90 in the definition of vascular disease yielded a total prevalence of 33%. A higher prevalence of vascular disease was detected if ABI ≤ 0.90

was included in the CHA₂DS₂VASc score (Figure 1). CHA₂DS₂VASc including ABI ≤ 0.90 was more associated with previous stroke [43%;OR (95% CL): 1.85 (1.41-2.44), $P < 0.0001$] compared to CHA₂DS₂VASc with ABI 0.91-1.39 [23%; OR: 1.52 (1.10-2.11), $P = 0.0117$].

To best of our knowledge, there is no large-scale study that specifically examined the prevalence of ABI ≤ 0.90 in NVAf. In our population, 21% had ABI ≤ 0.90 indicating that NVAf is often associated with systemic atherosclerosis.

The CHADS₂ has been recently refined with the CHA₂DS₂-VASc score, which includes vascular disease as documented by a history of AMI, symptomatic PAD or detection of atherosclerotic plaque in the aortic arch (4).

Comparison of vascular prevalence as assessed by CHA₂DS₂-VASc score and/or ABI ≤ 0.90 is of interest to define the potentially positive impact of measuring ABI in the management of NVAf patients. Inclusion of ABI ≤ 0.90 in the definition of vascular disease greatly increased the prevalence of vascular disease, which increased from 17.3% (based on history alone) to 33% (based on ABI) in the entire population. If ABI ≤ 0.90 was encompassed in the definition of vascular disease of CHA₂DS₂-VASc score the prevalence of vascular disease increased in every risk class.

Inclusion of ABI ≤ 0.90 in the CHA₂DS₂-VASc score allowed us better defining of the risk profile of NVAf patients with an up-grading of the risk score in each CHA₂DS₂-VASc score category. This may have important therapeutic implications if the new score could be tested prospectively, as a higher number of NVAf patients would be potentially candidates for an anticoagulant treatment by measuring ABI. A prospective study is, therefore, necessary to validate the risk score of this new definition of vascular disease.

In conclusion, this study provides the first evidence that one fifth of NVAf patients had an ABI ≤ 0.90 indicating that it may represent a simple and cheap method to better define the prevalence of vascular disease in NVAf.

REFERENCES

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation:an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
2. Violi F, Lip GY, Basili S. Peripheral artery disease and atrial fibrillation:a potentially dangerous combination. *Intern Emerg Med.* 2012;7: 213-8.
3. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126:2890-909.
4. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.

Figure Legend

Figure 1. Ankle-brachial index (ABI) distribution (95% Confidence Limits) of any category (Pie Chart). CHA₂DS₂-VASc* score including or not ABI<0.9 (Column Chart).

*C= Congestive heart failure (or Left ventricular systolic dysfunction) (Points:1),

H=Hypertension (Points: 1), A₂= Age ≥ 75 years (Points: 2), D= Diabetes Mellitus (Points:

1), S₂=Prior Stroke or TIA or thromboembolism (Points: 2); V=Vascular disease (previous

AMI, peripheral arterial disease or aortic plaque) (Points: 1); A= Age 65-74 years (Points:

1); Sc=Sex category (female gender) (Points:1).

ARAPACIS COLLABORATORS

Alessandri Cesare (Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza-Università di Roma); Serviddio Gaetano (Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia); Fascetti Stefano (UOC Medicina Generale, USL 12 Viareggio, Toscana); Serra Pietro, Palange Paolo (UOC Medicina Interna I, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza-Università di Roma); Greco Eleonora, Bruno Graziella (Medicina 3, Department of Medical Sciences, A.O. Città della Salute e della Scienza, University of Turin); Aversa Maurizio, Giammanco Antonina (Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università di Palermo); Sposito Pietro (Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Papardo Piemonte, Messina); De Cristofaro Raimondo, De Gennaro Leonardo (Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Centro Emostasi e Trombosi, Policlinico A.Gemelli, Roma); Loria Paola, Pellegrini Elisa (Medicina Interna ad Indirizzo Metabolico – NOCSAE Baggiovara, Department of Internal Medicine, Endocrinology, Metabolism and Geriatrics, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia); Cominacini Luciano, Mozzini Chiara (Dipartimento di Medicina, Sezione di Medicina Interna D, Università di Verona); Sprovieri Mario, Spagnuolo Vitaliano (UOC Medicina d'Urgenza e PS, Stabilimento Ospedaliero dell'Annunziata, Cosenza); Cerqua Giannantonio (UOC Medicina Interna per l'Urgenza, AO S Giovanni Addolorata, Roma); Cerasola Giovanni, Mulé Giuseppe (Università degli Studi di Palermo); Barbagallo Mario, Lo Sciuto Salvatore, Monteverde Alfredo (UOC di Geriatria e Lungodegenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, AOUP Palermo); Saitta Antonino, Lo Gullo Alberto (UOC Medicina Interna, Università di Messina); Malatino Lorenzo, Cilia Chiara (Clinica Medica, Ospedale Cannizzaro, Università degli Studi di Catania); Licata Giuseppe, Tuttolomondo Antonino (UOC Medicina Interna e Cardioangiologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo); Pinto Antonio, Di Raimondo Domenico (UOC Medicina Vascolare, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Università degli Studi di Palermo); Signorelli Santo, Anzaldi Massimiliano (Dipartimento di Medicina Interna e Patologia, Università degli studi di Catania); De Palma Daniela, Galderisi Maurizio, Cudemo Giuseppe (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AUP Federico II di Napoli); Galletti Ferruccio, Fazio Valeria (Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II); De Luca Nicola, Meccariello Alfonso (Centro Ipertensione, AUO Federico II, Napoli); Caputo Dario, De Donato Maria Teresa (UO Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno); Iannuzzi Arcangelo, Bresciani Alessandro (Divisione di Medicina Interna, Osp. A. Cardarelli, Napoli); Giunta Riccardo, Cimini Claudia (V Divisione Medicina Interna ed Immunoallergologia, Policlinico SUN, Napoli); Utile Riccardo, Durante Mangoni Emanuele, Agrusta Federica (Medicina Infettivologica e dei Trapianti, AO Monaldi, SUN, Napoli); Adinolfi Luigi E., Sellitto Cristiana, Restivo Luciano (Medicina Interna, Seconda Università di Napoli, Ospedale di Marciacise); Bellis Paolo, Tirelli Paolo (UOC Medicina Interna e di Urgenza e Pronto Soccorso, P.O. S.M. del Loreto Nuovo, Loreto Mare); Sacerdoti David, Pesce Paola (Clinica Medica 5, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova); Vanni Dino (UO Medicina Interna Arezzo, Ospedale San Donato, Azienda USL 8 Arezzo); Iuliano Luigi, Ciacciarelli Marco, Pacelli Antonio (Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnology, Vascular Biology & Mass Spectrometry Lab, Sapienza-University of Rome); Palazzuoli Alberto (Sezione Cardiologia, Dipartimento di Medicina Interna e Malattie Metaboliche, Università di Siena, Ospedale Le Scotte); Cacciafesta Mauro, Gueli Nicola (UOC di Medicina Geriatrica e Riabilitazione, Sapienza-Università di Roma, Roma); Capeci William, Tarquinio Nicola, Pellegrini Francesco (UO Medicina "SS Benvenuto e Rocco", Dipartimento di Medicina Interna, ASUR Marche, Area Vasta n.2, ex ZT 7); Vincentelli Giovanni Maria (UOS Breve Osservazione, Ospedale S.G. Calibita "Fatebenefratelli" Isola Tiberina, Roma); Ravallese Ferdinando, Santini Claudio (UOC Medicina Interna, Ospedale Vannini, Roma); Letizia Claudio, Petramala Luigi, Zinamosca Laura (UOD Ipertensione Secondaria, Dipartimento di Medicina Interna e

Specialità Mediche, Sapienza-Università di Roma); Cilli Mirella, Savoriti Claudio (UOC Medicina Interna F e Malattie Metaboliche Dell'osso-Direttore Minisola Salvatore, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza-Università di Roma); Falaschi Paolo, Martocchia Antonio, Stefanelli Manuela (UO Geriatria, Azienda Ospedaliera S.Andrea,Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza-Università di Roma); Marigliano Vincenzo, Lo Iacono Cristina, Brusco Simona (Centro di Ricerca Interdipartimentale Scienze dell'Invecchiamento, Sapienza-Università di Roma); Bertazzoni Giuliano, AttallaElHalabieh Elias (UOC Medicina d'Urgenza, Dipartimento di Emergenza ed Accettazione, Sapienza-Università di Roma); Paradiso Michele, Lizzi Eugenio Maria, Timmi Stefano (Ospedale San Giovanni Battista, Ordine di Malta, Roma); Battisti Paola (Medicina Interna II, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma); Cerci Sabina (UOC Medicina Interna, Ospedali Riuniti Frascati, Marino); Ciavolella Massimo (UOC Cardiologia-UTIC, Ospedale di Frascati, Roma); Di Veroli Claudio (Centro dell'Ipertensione Arteriosa e delle Malattie Metaboliche e Renali, Casa di Cura "San Domenico", Roma); Malci Francesco, De Ciochis Anita (UOC di Medicina Interna, Ospedale "A. Angelucci", ASL Roma G, Subiaco); Abate Damiano(Az. "Ospedali Civili Riuniti" Giovanni Paolo II, Sciacca); Castellino Pietro, Curto Irene, Vecchio Claudia (UOC Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania); Mannarino Elmo, Pasqualini Leonella, Fattori Chiara (Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università degli Studi di Perugia); Pende Aldo, Denegri Andre, Artom Nathan (Clinica di Medicina Interna 1, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, IRCCS Az. Osp. Univ. San Martino - IST, Genova); RicchioRoberto,Fimognari Filippo Luca (UOC Geriatria, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Cosenza); Alletto Maurizio, Messina Simona (Unità Operativa di Medicina, Ospedale S. Elia, Caltanissetta); Sesti Giorgio, Arturi Franco, Grembiale Alessandro (Università degli Studi "Magna Graecia", UOC Medicina Interna, Policlinico Universitario "Mater Domini"); Perticone Francesco, Scarpino Paola Elisa, Carullo Giuseppe (Cattedra di Medicina Interna, UO Malattie Cardiovascolari, Campus Universitario di Germaneto, Università Magna Graecia di Catanzaro); Frugiuele Pierluigi, Spagnuolo Vitaliano (UOC Medicina Interna e Reumatologia "A. Cosco", Stabilimento Ospedaliero Annunziata, Azienda Ospedaliera Cosenza); Battaglia Giuseppe (UO Lungodegenza, S.O. Serra San Bruno, ASP Vibo Valentia); Vidili Gianpaolo, Atzori Sebastiana, Delitala Giuseppe (Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOU Sassari); Davì Giovanni, Angelucci Ermanno, Sestili Simona (UOC di Clinica Medica, PO Clinicizzato di Chieti); Traisci Giancarlo, De Feudis Lucrezia (UOC Medicina Interna 2, PO di Pescara); Di Michele Dario, Fava Alessandra (UOC Medicina Interna, Ospedale "G.Mazzini", ASL Teramo); Balsano Clara, De Ciantis Pierpaolo (Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, Università dell'Aquila); Giovambattista Desideri, Camerota Antonio (UOC Geriatria e Lungodegenza Geriatrica, Dipartimento Medico ORM, PO Avezzano); Migliacci Rino, Porciello Giovanni (S. C. Medicina Interna, Ospedale della Valdichiana, Cortona, USL 8 Arezzo); Mezzetti Matteo (UOC Medicina Interna Ospedale del Casentino-Direttore Dr. Emilio Santoro, AUSL8 Arezzo); Gresele Paolo, Vedovati Cristina, Fierro Tiziana (Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna e Cardiovascolare, Università di Perugia); Puccetti Luca, Scarpini Francesca (Centro Aterosclerosi, Trombosi e Coagulopatie, Università degli Studi di Siena, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese); Bertolotti Marco, Mussi Chiara (UO Geriatria, Dipartimento Integrato di Medicina Endocrinologia Metabolismo e Geriatria. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia); Boddi Maria, Savino Andrea, Contri Silvia (Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica,Università degli Studi di Firenze); Saller Alois, Gobbo Anna Chiara (Clinica Medica 1, UNIPD, Padova); Pesavento Raffaele, Filippi Lucia, Vedovetto Valentina (Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Clinica Medica 2, Azienda Ospedaliera-Università di Padova); Puato Massimo (Clinica Medica IV, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Padova, Padova); Fabris Fabrizio, Allemand Emanuele (Medicina Interna CLOPD, UNIPD, Padova); Maselli Monica, Corradin Maria Luisa, Giantin Valter (Clinica Geriatrica, Dipartimento di Medicina, Università di Padova); Semplicini Andrea (Medicina Interna 1,Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia); Minuz Pietro, Calabria Stefano, Romano

Simone (Sezione di Medicina Interna C, Dipartimento di Medicina, Università di Verona, AOUI Verona); Fantin Francesco, Manica Angela (Dipartimento di Medicina, Sezione di Geriatria, Università di Verona); Stockner Ingrid, Pattis Peter, GutmannBernhard (Divisione di Medicina Interna-DirettoreProf. J. Wiedermann), Ospedale centrale di Bolzano); Catena Cristiana, Colussi GianLuca (Hypertension Unit and Division of Internal Medicine, Department of Experimental and ClinicalMedical Science, University of Udine, Udine, Italy); Annoni Giorgio, Bruni Adriana Antonella, Castagna Alberto (Clinica Geriatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Dipartimento di Scienze della Salute, AO San Gerardo, Monza); Spinelli Diana (Medicina Interna 1a, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Fondazione IRCCS "Ca Granda" Policlinico, Università di Milano); Corazza Gino Roberto, Miceli Emanuela, Padula Donatella (Clinica Medica I, Reparto 11, IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavia); Schinco Giuseppina, Spreafico Sibilla (UOC Geriatria, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico); Secchi Beatrice (UOC Medicina Interna, Ospedale Bassini, Milano); Vanoli Massimo, Casella Gianluca (SC Medicina Interna, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco, Ospedale di Merate, Lecco); Serra Maria Grazia (UOC Medicina, Azienda Ospedaliera "Cardinale G. Panico", Lecce); Longo Stefania, Antonaci Salvatore (UOC Medicina Interna "Cesare Frugoni", Azienda Ospedaliera Policlinico, Bari); Belfiore Anna, Frualdo Mariella (Clinica Medica "A. Murri"-Direttore Prof. Giuseppe Palasciano, Bari); Ventrella Francesco, Iamele Luigi (Struttura Complessa di Medicina Interna, Ospedale "G. Tatarella", Cerignola, ASL Foggia); Bianco Cesare (UOC Medicina Interna, PO "I. Toraldo", Tropea); Santovito Donato, Mezzetti Andrea, Cipollone Francesco (Centro di Eccellenza Europeo e di Riferimento Regionale per l'Aterosclerosi, l'Ipertensione Arteriosa e le Dislipidemie, Università "G. d'Annunzio", Chieti); Nicolai Salvatore, Salvati Filippo (UO Medicina Interna, Ospedale di Ortona, ASL 02 Abruzzo); RiniGiovanni Battista, Scozzari Francesca (UOC Medicina Interna ed Ipertensione, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S), Policlinico "P. Giaccone" di Palermo); Muiesan Maria Lorenza, Salvetti Massimo, Bazza Abramo (Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, 2° Medicina Generale Spedali Civili, Brescia); Picardi Antonio, De Vincentis Antonio (UOC Medicina Clinica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma); Cosio Paolo, Terzolo Massimo (Medicina Interna 1, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, AOU San Luigi Gonzaga, Università di Torino); Madaffari Bruno, Parasporo Bruno (UO Medicina Interna "Morelli", Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria); Fenoglio Luigi, Bracco Christian, Melchio Remo (SC Medicina Interna, AO S. Croce e Carle, Cuneo); Gentili Tamira, Salvi Aldo (Medicina Generale - Settore Subintensivo, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona); Nitti Cinzia, Falsetti Lorenzo (Medicina Generale - Settore Ordinario, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona); Gabrielli Armando, Paglione Ivano (Clinica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona); Capucci Alessandro, Brambatti Michela, Sparagna Armando (Clinica di Cardiologia, Ospedale Torrette, Ancona); Tirota Daniela (UO Medicina Generale IV, Ospedale Cervesi, Cattolica); Andreozzi Paola, Ettore Evaristo, Viscogliosi Giovanni (Area Geriatria, DAI Medicina Interna, Sapienza-Università di Roma, Roma); Rossi Fanelli Filippo, Delfino Massimo (UOC Medicina Interna H, DAI Medicina Interna, Immunologia Clinica, Nutrizione Clinica, Endocrinologia, Sapienza-Università di Roma); Glorioso Nicola, Melis Giada, Marras Gianfranca, Matta Michela (Ambulatorio Ipertensione Arteriosa e Patologie Correlate, AOU Sassari, Sassari); Sacco Andrea (UOC Medicina Interna, PO Madonna delle Grazie, Matera); Stellitano Elio, Scordo Anna (UO Medicina, PO "Tiberio Evoli", Melito Porto Salvo); Russo Franco, Caruso Assunta Antonietta (UOC Medicina Generale di Rogliano, AO di Cosenza); Porreca Ettore, Santilli Francesca, Tana Marco (UO Medicina Interna e Geriatria, Ospedale Clinicizzato Colle Dell'Ara, Università G.D'Annunzio, Chieti-Pescara); Ferri Claudio, Grassi Davide, Di Giosia Paolo (Divisione di Medicina Interna Universitaria - Ospedale San Salvatore, Dipartimento MeSVA, Università dell'Aquila, L'Aquila); PortincasaPiero (Clinica Medica "Murri", Dipartimento di Scienze Mediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari); Muscianisi Giuseppe (ASP Reggio Calabria, Saline Joniche); Giordani Sara, StanghelliniVincenzo

(Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna); Sabbà Carlo, Suppressa Patrizia (UOC Geriatria e Centro di assistenza e ricerca sovraziendale per le malattie rare, Bari); Mancuso Giuseppe, Bartone Mosè, Calipari Daniela (UOC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero "Giovanni Paolo II", ASP di Catanzaro); Arcidiacono Giuseppe, Bellanuova Ignazio (UOC Cardiologia e UTIC, PO "Centro"- ARNAS Garibaldi, Catania); Ferraro Maria, Scalzo Antonio, Marigliano Giampietro (ASP Cosenza); Cozzolino Domenico, Lampitella Antonio, Acri Vera (Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli, Napoli); Galasso Domenico, Mazzei Francesca, Galasso Salvatore (RSA Madonna di Porto Gimigliano, Catanzaro); Buratti Alberto (Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia, UO Medicina Interna, Ospedale Civile, Casorate Primo, Pavia); Porta Massimo, Brizzi Maria Felice (SC Medicina Interna 1U, Azienda Ospedaliera "Città della Salute e della Scienza", Torino); Fattorini Annalisa, Sampietro Francesca, D'Angelo Armando (Coagulation Service and Thrombosis Research Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano); Pala Marco, Fabbian Fabio, Manfredini Roberto (UOC Clinica Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Ferrara); Moroni Carlo, Valente Lucia, Lopeiato Francesco (Laboratorio di Ecocardiografia-Cardiologia Preventiva, DAI Cuore e Grossi Vasi, Sapienza-Università di Roma, Roma); Parente Fernando (UOC Medicina Interna, PO "Vito Fazzi", Lecce); Granata Massimo (Immunologia Clinica A, Sapienza-Università di Roma, Roma); Moia Marco, Braham Simon (Fondazione IRCCS Ca'Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano); Rossi Marco, Pesce Margherita (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa); Gentile Adelina, Catozzo Vania (UO Medicina, LDP Loreto, Dipartimento di Medicina Interna, ASUR Marche, Area Vasta n.2, ex ZT 7); Ferranti Edoardo, Soldini Maurizio, Di Napoli Mariarosaria, Baciarello Giacinto (UOC Cardiologia Preventiva e Riabilitativa, Sapienza-Università di Roma, Roma); Rancan Elena, Ageno Walter, Guasti Luigina (Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università dell'Insubria, Varese); Ciccaglioni Antonio, Negri Silvia, Polselli Marco (Centro Elettro-Stimolazione Cardiaca, Sapienza-Università di Roma, Roma); Prisco Domenico (SOD Patologia Medica, AOU Careggi, Firenze).

DATA AND SAFETY MONITORING BOARD (DSMB): Anna Rita VESTRI, Alessio FARCOMENI, Gianluca DI TANNA (Department of Public Health and Infectious Disease- SAPIENZA University of Rome, Italy)

STUDY COORDINATORS: Giovanni DAVI' (Internal Medicine, University of Chieti, Italy), Stefania BASILI (I Clinica Medica, Sapienza University of Rome, Italy).

REGIONAL COORDINATORS

ABRUZZO: Traisci Giancarlo (President); Santilli Francesca, Grassi Davide [SIMI Young Internists Representatives (GIS)]

CALABRIA: Stellitano Elio (President); Montebianco Abenavoli Ludovico, Grembiale Alessandro (GIS)

CAMPANIA: Di Minno Giovanni (President); Cimini Claudia, Durante Mangoni Emanuele (GIS)

EMILIA ROMAGNA-MARCHE: Stanghellini Vincenzo (President); Pattoneri Paolo, Boari Benedetta, Falsetti Lorenzo (GIS)

LAZIO-MOLISE: Letizia Claudio (President); Petramala Luigi, Raparelli Valeria (GIS)

LOMBARDIA: Fabio Giovanna (President); Perego Francesca, Bianchi Paola Ilaria (GIS)

PIEMONTE-LIGURIA-VALLE D'AOSTA: Angeli Alberto (President); Colombo Barbara Maria, Bracco Christian (GIS)

PUGLIA-BASILICATA: Giannelli Gianluigi (President); Iamele Luigi, Suppressa Patrizia (GIS)

SARDEGNA: Glorioso Nicola (President); Vidili Gianpaolo (GIS)

SICILIA: Castellino Pietro (President); Anzaldi Massimiliano, Torres Daniele (GIS)

TOSCANA-UMBRIA: Vanni Dino (President); Scarpini Francesca, Hijazi Daniel (GIS)

TRIVENETO: Gatta Angelo (President); Pesce Paola (GIS)

STEERING COMMITTEE OF ARAPACIS STUDY: Pier Mannuccio MANNUCCI (Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore-Milano, Italy), Francesco PERTICONE (University of Catanzaro, Italy), Gregory YH LIP (University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, UK), William HIATT (University of Colorado School of Medicine, Division of Cardiology, Aurora, CO), Anna Rita VESTRI (Department of Public Health and Infectious Disease- SAPIENZA University of Rome, Italy), Gino Roberto CORAZZA (First Dept of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy), Giuseppe LICATA (Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo, Italy).

ACCEPTED MANUSCRIPT

