

# Perché i pazienti con claudicatio intermittens devono essere trattati nelle strutture di cardiologia riabilitativa?

## *Why cardiovascular rehabilitation services should include patients with intermittent claudication?*

Roberto Carlon, Mario Zanchetta

**ABSTRACT:** *Why cardiovascular rehabilitation services should include patients with intermittent claudication?*  
R. Carlon, M. Zanchetta.

Chronic peripheral arterial disease represents a frequent and underestimated localization of atherosclerosis and its management often appears to be inadequate. The association with ischemic heart disease, the weighty prevalence of coronary disease risk factors, the high cardiovascular rate of morbidity and mortality, the sharp reduction in the tenor of life and the well-being supervised physical training efficacy constitute the main reasons that transform Cardiac Rehabilitation into an ideal setting for the treat-

ment of patients suffering from intermittent claudication. Thanks to the cultural patrimony of cardiologists, together with other professionals, such as psychologists, dieticians, physiotherapists and nurses, it is possible to initiate a multi-comprehensive treatment program. Besides, this type of management may decrease both morbidity and mortality as well as reduce symptoms and improve the patients' quality of life.

*Keywords:* intermittent claudication, cardiovascular risk factors, cardiac rehabilitation, exercise training.

*Monaldi Arch Chest Dis 2006; 66: 241-246.*

---

Dipartimento Cardiovascolare, U.O.A. di Cardiologia, ASSL 15 "Alta Padovana", Presidio Ospedaliero di Cittadella (PD), Italia.

Corresponding author: Dr Roberto Carlon; Cardiovascular Department Ospedale Civile Riva dell'Ospedale, 35013 Cittadella (PD), Italy; E-mail address: carlon@freemail.it

---

### Introduzione

Le linee guida ANMCO-SIC-GIVFRC del 1999 [1] sulla Riabilitazione Cardiologica riportano tra le indicazioni anche l'arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori (AOCP) e ne stabiliscono le modalità di valutazione e trattamento. Tuttavia, nei risultati del recente progetto ISYDE (Italian Survey on Cardiac Rehabilitation), finalizzato al censimento delle strutture di Cardiologia Riabilitativa (CR) operanti in Italia, la claudicatio intermittens non viene menzionata, essendo raggruppata all'interno della voce "altre indicazioni" e rappresentando pertanto una percentuale verosimilmente irrisoria dei pazienti trattati nelle strutture di CR [2]. È logico quindi chiedersi se la valutazione ed il trattamento di tale patologia ed in particolare della sua manifestazione clinica, rappresentata dalla claudicatio intermittens, debba far parte del patrimonio culturale del cardiologo riabilitatore o debba essere demandata ad altre figure professionali (chirurgo vascolare, radiologo, angiologo, emodinamista interventista).

Lo scopo del presente articolo è quello di verificare, attraverso un'analisi delle problematiche presenti nel soggetto con claudicatio intermittens, se le competenze proprie del cardiologo riabilitatore possano essere trasferite sul distretto arterioso periferico, in modo da contribuire ad una migliore valutazione e trattamento di tale patologia.

### Epidemiologia

L'AOCP rappresenta una localizzazione molto frequente del processo aterosclerotico (fig. 1). La sua reale incidenza e prevalenza varia a seconda della popolazione studiata e dello strumento diagnostico utilizzato [3]. Tale patologia, infatti, appare sottostimata sia perché solo una parte dei pazienti presenta sintomi [4-7] sia perché i soggetti anziani spesso considerano il dolore della claudicatio come un normale fenomeno dovuto all'invecchiamento, non riferendolo al proprio medico. A conferma di ciò, merita di essere citato il lavoro di Hirsch *et al.* [8], condotto su oltre 1000 soggetti con pregressa diagnosi di AOCP, dal quale emerge che ben l'83% dei pazienti e il 49% dei medici curanti, sono all'oscuro di tale diagnosi.

Numerosi studi epidemiologici indicano una correlazione positiva tra prevalenza dell'AOCP, (determinata con tecniche non invasive) ed età, interessando il 2,5% dei soggetti tra i 40 e 59 anni, l'8,3% tra i 60 e 69 anni ed il 18,8% dei soggetti tra i 70 e 79 anni, risultando essere almeno 5 volte superiore rispetto alla prevalenza del sintomo clinico claudicatio [5]. Infatti, nel Rotterdam Study [6], condotto su 7715 soggetti di età >55 anni, la prevalenza di AOCP è risultata essere del 19,1% (20,5% nelle donne e 16,9% negli uomini), mentre la prevalenza del sintomo claudicatio solo del 1,6% (2,2% negli

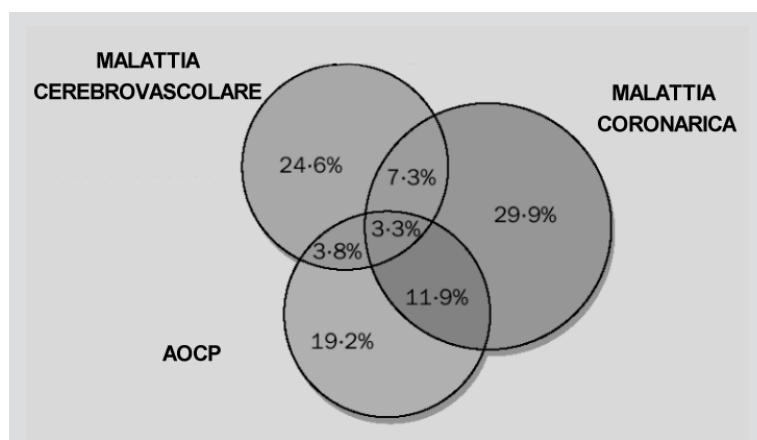


Figura 1. - Frequenza di distribuzione dell'arteriopatia nei vari distretti e loro sovrapposizioni nei 19.185 pazienti con malattia aterosclerotica vascolare del trial CAPRIE. Riprodotto con il permesso di Elsevier (*The Lancet*, 1996, 348, 1329-39).

uomini e 1,2% nelle donne). Infine, recentemente Diehm *et al.* [9], su circa 6880 pazienti, non selezionati, di età >65 anni, oltre a confermare questa elevata prevalenza strumentale di AOC (16,8% nelle donne e 19,8% negli uomini), hanno riportato una prevalenza del sintomo claudicatio del 3,6% negli uomini e del 2,3% nelle donne.

### Fattori di rischio per AOC

I fattori di rischio dell'AOC sono gli stessi di quelli degli altri distretti vascolari: età, sesso, fumo, diabete, ipertensione arteriosa e fattori ematologici, quali la dislipidemia, l'iperomocisteinemia, la disfibrinogenemia e gli stati ipercoagulativi. Tuttavia, è stata riportata da alcuni autori una maggiore prevalenza di questi fattori di rischio nei soggetti con AOC rispetto ai soggetti con sola coronaropatia e questo dato è in parte spiegabile dall'età più avanzata dei soggetti con AOC. Infatti, su oltre 1000 soggetti reduci da infarto acuto del miocardio, Narins *et al.* [10] hanno rilevato, nel sottogruppo di pazienti affetti da claudicatio, una maggiore prevalenza di diabete, fumo e di pregressi eventi cardio-cerebrovascolari ed una maggiore compromissione della funzione ventricolare.

Il dato più interessante da sottolineare è la minore attitudine dei medici al trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con AOC [8, 11]. Infatti, analizzando i questionari inviati a medici di famiglia, internisti, cardiologi e chirurghi vascolari, McDermott *et al.* [11] hanno rilevato la ridotta attitudine dei medici a trattare con antiaggreganti e/o ipolipemizzanti i pazienti con AOC rispetto ai pazienti con coronaropatia. Inoltre, in questo lavoro, è stato evidenziato che il valore soglia di LDL-colesterolo determinante l'inizio della terapia era più basso nei soggetti con coronaropatia rispetto a quelli con AOC; i cardiologi, infine, risultavano essere la categoria che effettuava il trattamento più aggressivo. Gli stessi autori [12] hanno successivamente rilevato che anche gli stessi pazienti con AOC sotto-stimano il rischio di eventi cardiovascola-

ri e la necessità di un trattamento ipolipemizzante.

Questi dati confermano che il trattamento dei soggetti con claudicatio è lontano dall'essere ottimale e che il controllo dei fattori di rischio è ancora inadeguato.

### Qualità di vita

Un altro punto molto importante è la cattiva qualità di vita dei soggetti con claudicatio [13-21], sia essa valutata con questionari specifici (Walking Impairment Questionnaire, Intermittent Claudication Questionnaire, Claudication Scale CLAU-S) sia con questionari generici (SF-36, RAND-36 questionnaire, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile). Infatti, De Graaff *et al.* [21], uti-

lizzando un questionario generico (SF-36), hanno rilevato, nei soggetti con AOC, una qualità di vita inferiore rispetto a soggetti coetanei affetti da cardiopatia ischemica, essendo essa ridotta non solo nell'ambito della capacità fisica (mobilità, cura personale, attività quotidiane) ma anche nell'ambito del benessere sociale ed emotivo [14, 17, 18, 22]. Inoltre, Hicken *et al.* [18] hanno evidenziato che i chirurghi vascolari stimano la qualità di vita dei soggetti con claudicatio meno accuratamente dei pazienti stessi e la loro valutazione può differire da quella effettuata da altri colleghi. Tuttavia bisogna considerare che la qualità di vita è correlata solo in parte alla gravità della claudicatio, dipendendo anche dai fattori di rischio e dalla presenza o meno di patologie concomitanti [19].

### Prognosi

Nonostante l'evoluzione della lesione aterosclerotica sia progressiva, solo il 25% dei soggetti affetti da claudicatio mostra un significativo deterioramento clinico [7], con un'incidenza di amputazione maggiore sorprendentemente molto bassa, pari a circa l'1,4% annuo (23-25) (fig. 2). Di contro, la mor-

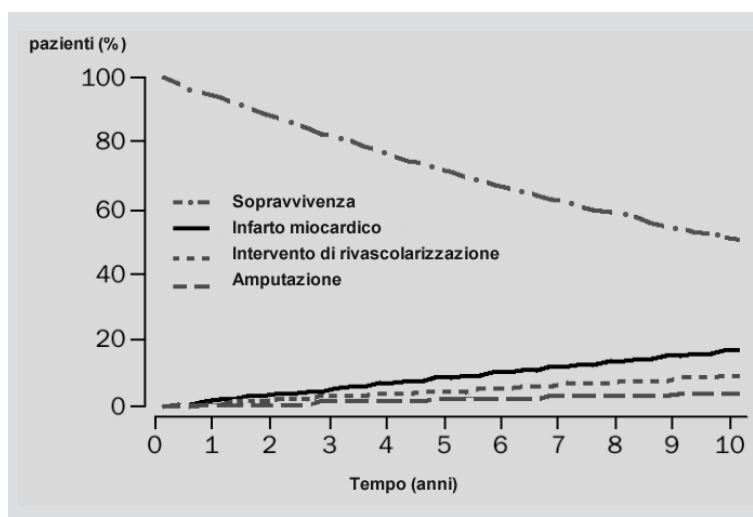


Figura 2. - Sopravvivenza, infarto miocardico, rivascolarizzazione chirurgica o percutanea e amputazione maggiore, durante follow-up di 10 anni, in soggetti con claudicatio intermittens alla presentazione iniziale.

Riprodotto con il permesso di Elsevier (*The Lancet*, 2001, 358, 1257-64).

talità è molto elevata: infatti, la TransAtlantic Inter-Society Consensus riporta una mortalità di circa il 30%, 50% e 70% nei soggetti sintomatici, rispettivamente a 5, 10 e 15 anni, con una mortalità cardiovascolare globale stimata del 70-80% [7].

Analogamente, Smith *et al.* [26], su oltre 18.000 soggetti di età compresa tra 40 e 64 anni, che avevano compilato un questionario sulla claudicatio, hanno rilevato che il 60% della mortalità era imputabile alla malattia coronarica ad un follow-up di 17 anni. Risultati sovrapponibili sono stati riportati anche da Muluk *et al.* [27] su 2777 soggetti di sesso maschile, essendo il 66% dei decessi dovuti a cause cardiache.

In definitiva, i pazienti sintomatici con AOCP presentano un rischio di morte per cause cardiovascolari sovrapponibile ai pazienti con pregresso infarto miocardico [28], data l'elevata prevalenza di coronaropatia che questi soggetti presentano [8, 29-31]. Uno studio recente [32] riporta che i pazienti con AOCP, sottoposti a coronarografia per una sospetta coronaropatia, presentano una elevata prevalenza di malattia del tronco comune (18% vs <1%) o multivasale (63% vs 11%) rispetto al gruppo di controllo. Questa maggiore gravità del quadro coronarografico fa sì che l'AOCP rappresenti un fattore predittivo indipendente di mortalità nei soggetti con malattia coronarica [33]. Inoltre, Nikolsky *et al.* [34], oltre a confermare la frequente coesistenza di AOCP sintomatica e coronaropatia in soggetti sottoposti ad angioplastica coronarica, hanno rilevato che la sua presenza comporta una riduzione del successo procedurale, un aumento delle complicanze e della mortalità intraospedaliera, un prolungamento della degenza ed una ridotta sopravvivenza ad 1 anno. Esiste, infine, una correlazione positiva tra gravità della AOCP (valutata con l'indice caviglia/braccio) e la mortalità per coronaropatia (35-37); infatti, la mortalità riportata a 5 anni dei soggetti con indice caviglia/braccio <0,85 è del 10%, mentre sale quasi al 50% per valori <0,40 (35).

### Training Fisico (tabella 1 e 2)

Il training fisico costituisce il trattamento di prima scelta nei soggetti con AOCP sintomatica (II stadio di Fontaine), essendo in grado di incrementare il tempo di comparsa della claudicatio (TC) ed il tempo totale di cammino (TT) al treadmill [33-37], lo stato funzionale (Walking Impairment Questionnaire), la sensazione di benessere e la qualità di vita [38, 39, 40].

Questi dati sono stati confermati da numerosi studi clinici (38-45) e da meta-analisi [46-50]: Gardner e Poehlman [47] hanno rilevato un aumento medio del TC e del TT, rispettivamente del 179% e del 122%, evidenziando come fattori predittivi di risposta positiva un'elevata intensità del dolore durante training, una durata della seduta di almeno 30 minuti ed una frequenza di almeno 3 sedute/settimana per un periodo sufficiente di tempo (circa 6 mesi). Inoltre, la più recente meta-analisi di Leng *et al.* [50] ha mostrato un aumento della capacità di esercizio media del 150% (range 74%-230%). L'unico dato discordante è rappresentato dallo studio randomizzato di Gelin *et al.* [51], i quali non hanno rilevato vantaggi significativi.

Nella nostra esperienza [45, 52], un training fisico ad alta intensità, per un periodo relativamente breve di tempo (3 mesi), è risultato sicuro ed ha permesso di ottenere un significativo incremento del TC e del TT, con un miglioramento statisticamente

Tabella 1. - Training fisico: meccanismi potenziali di miglioramento della claudicatio intermittens

- **Effetti sul flusso ematico**
  - Miglioramento del circolo collaterale
  - Ridistribuzione del sangue tra cute e muscoli e tra i vari gruppi muscolari
  - Aumento della densità dei capillari
  - Aumento della vasodilatazione endotelio-dipendente
- **Effetti sul muscolo e sul metabolismo**
  - Aumento estrazione di O<sub>2</sub> da parte del muscolo ischemico
  - Aumento degli enzimi ossidativi
  - Aumento dell'attività dell'ossido nitrico
  - Precondizionamento ischemico
  - Miglioramento del metabolismo della carnitina
- **Effetto reologico**
  - Riduzione della viscosità ematica e plasmatica
  - Aumento della filtrabilità delle cellule ematiche
  - Riduzione dell'aggregazione dei globuli rossi
- **Miglioramento della biomeccanica del cammino**
- **Riduzione del costo energetico dell'esercizio**
- **Effetto sui fattori sistemici di rischio aterosclerotico: possibile miglioramento della funzione endoteliale**
  - Perdita di peso
  - Miglioramento del controllo glicemico
  - Riduzione della pressione arteriosa
  - Aumento del colesterolo HDL
  - Riduzione dei trigliceridi
- **Rilascio dell'attivatore del plasminogeno e dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno**
- **Miglioramento della modulazione neuro-ormonale: possibile miglioramento della funzione endoteliale**
- **Riduzione dei markers di infiammazione cronica**
- **Modificazioni nella percezione del dolore**

Tabella 2. - Modalità di effettuazione del training fisico

- 5 MIN DI RISCALDAMENTO
  - 50 MIN DI INTERVAL TRAINING SUL TAPPETO SCORREVOLE
- Il carico iniziale (velocità e pendenza) viene programmato sulla base del test da sforzo iniziale. Il paziente cammina sul tappeto scorrevole sino alla comparsa di dolore moderatamente severo alle cosce o polpacci. Segue periodo di riposo, in posizione seduta, di 5 minuti o sino alla completa regressione della sintomatologia. I periodi di esercizio e riposo (4/5 cicli) vengono alternati per tutta la durata della sessione.
- Quando il paziente è in grado di camminare per 8-10 minuti accusando un dolore lieve-moderato, il carico di lavoro iniziale viene aumentato (1-2% di pendenza o 0,8 Km/h di velocità).
- 5 MIN DI DEFATICAMENTO
- DURATA DEL TRAINING FISICO:**
- 3 sedute settimanali per un periodo di almeno 3 mesi.

significativo dei punteggi ricavati dal Walking Impairment Questionnaire (intensità del dolore, distanza percorsa, velocità del cammino e capacità di salire le scale). I miglioramenti sono stati uniformi in tutti i sottogruppi analizzati, indipendentemente dalla gravità della claudicatio, dall'età, dalla presenza o meno di diabete mellito, di coronaropatia o del tipo di lesione angiografica (stenosi od occlusione).

Nonostante questi risultati, i pazienti con claudicatio sottoposti a training fisico controllato continuano a rappresentare una percentuale irrisoria dei pazienti abitualmente riabilitati. Bartelink *et al.* [53] hanno recentemente rilevato che solo il 52% dei pazienti che avevano risposto ad un questionario (58% del totale) praticavano esercizio fisico e solo il 32% di questi ultimi riceveva un qualsiasi tipo di trattamento supervisionato.

Uno dei motivi che limita molto la diffusione di programmi riabilitativi nei pazienti con AOCP sintomatica, dipende dalla convinzione di una precoce perdita nel tempo dei miglioramenti acquisiti. I dati della letteratura, anche se scarsi, deporrebbero, invece, per una buona persistenza dei risultati [54-56], soprattutto nei pazienti che continuano a praticare esercizio fisico [55, 56]. Anche nella nostra esperienza [57], tale trattamento ha dimostrato un buon mantenimento dei benefici a distanza di 2,5 anni dal termine del training fisico, pur in assenza di un supporto educazionale per mantenere l'adesione ad un programma di training fisico autogestito.

Infine, vi è culturalmente una scarsa attitudine da parte dei chirurghi vascolari, radiologi e cardiologi interventisti a trattare conservativamente questi pazienti, privilegiando trattamenti che ritengono più risolutivi, pur in assenza di dati definitivi al riguardo [58-60].

Bisogna andare oltre l'apparente significato del vecchio aforisma di Housley "stop smoking and keep walking" [61], cioè il concetto che sia sufficiente consigliare al paziente di modificare il proprio stile di vita. Infatti, questi pazienti necessitano di un intervento strutturato di correzione dei fattori di rischio, di educazione sanitaria, di supporto psicologico, di intervento mirato per l'interruzione del fumo oltre che un training fisico strettamente supervisionato [62]. Quest'ultimo, infatti, ha dimostrato risultati superiori rispetto ai soli consigli scritti, verbali [63] o ad un programma domiciliare, sia esso non supervisionato o solo minimamente supervisionato [64-66].

Recentemente, Cheetham *et al.* [63] hanno confrontato i risultati di un training fisico supervisionato (1 seduta/settimanale per 6 mesi) con una strategia, molto diffusa nella pratica clinica, che prevede solo consigli scritti e verbali. La capacità di cammino al treadmill risultava essere aumentata del 129% nel primo caso e solo del 69% nel secondo caso ( $p = 0.001$ ) e questi dati erano confermati anche al 9° e 12° mese di follow-up. Inoltre, analogamente al dato strumentale, anche l'incremento del punteggio relativo alla qualità di vita risultava essere superiore nel caso di training fisico supervisionato (43% vs 16%).

### Conclusioni

La frequente associazione tra AOCP e cardiopatia ischemica, l'elevata prevalenza di comuni fattori

di rischio, l'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare, la marcata riduzione della qualità di vita e la dimostrata efficacia del training fisico sono i principali motivi che rendono la CR l'ambiente ideale per il trattamento dei soggetti con claudicatio. Grazie al patrimonio culturale dei cardiologi e di altre figure professionali (psicologo, dietista, fisioterapista, infermiere professionale) che operano in Cardiologia Riabilitativa, è possibile avviare un programma omnicomprensivo di trattamento, il quale, oltre a ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita di questi soggetti, può pagare in termini di riduzione di morbilità e mortalità.

### Riassunto

*L'arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori rappresenta una frequente e sottostimata localizzazione del processo aterosclerotico ed il suo trattamento appare spesso inadeguato. L'associazione con la cardiopatia ischemica, l'elevata prevalenza dei comuni fattori di rischio coronarico, l'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare, la marcata riduzione della qualità di vita e la dimostrata efficacia del training fisico supervisionato sono i principali motivi che rendono la Cardiologia Riabilitativa l'ambiente ideale per il trattamento dei soggetti con claudicatio. Grazie al patrimonio culturale dei cardiologi e di altre figure che vi operano (psicologo, dietista, fisioterapista, infermiere professionale), è possibile avviare un programma omnicomprensivo di trattamento, che oltre a ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita di questi soggetti, può pagare in termini di riduzione di morbilità e mortalità.*

*Parole chiave: claudicatio intermittens, fattori di rischio, cardiologia riabilitativa, training fisico.*

### ABBREVIAZIONI

AOCP = arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori  
CR = Cardiologia Riabilitativa  
TC = tempo di comparsa della claudicatio  
TT = tempo totale di cammino

### Bibliografia

1. ANMCO-SIC-GIVFRC Guidelines on Cardiological Rehabilitation. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1057-91.
2. Urbinati S, Fattorioli F, Tramarin R, *et al.* The ISYDE project. A survey on Cardiac Rehabilitation in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 16-24.
3. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995; 91: 1472-9.
4. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, *et al.* Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
5. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2: 221-6.
6. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-92.

7. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: S1-S296.
8. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
9. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95-105.
10. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, et al. Relationship between intermittent claudication, inflammation, thrombosis, and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004; 164: 440-6.
11. McDermott MM, Hahn EA, Greenland P, et al. Atherosclerotic risk factor reduction in peripheral arterial disease: results of a national physician survey. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 895-904.
12. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2157-62.
13. Arfvidsson B, Karlsson J, Dahllöf AG, Lundholm K, Sullivan M. The impact of intermittent claudication on quality of life evaluated by the Sickness Impact Profile technique. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 741-5.
14. Pell JP. Impact of intermittent claudication on quality of life. The Scottish Vascular Audit Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9: 469-72.
15. Chetter IC, Dolan P, Spark JI, Scott DJ, Kester RC. Correlating clinical indicators of lower-limb ischaemia with quality of life. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 361-6.
16. Bartman BA, Rosen MJ, Bradham DD, Weissman J, Hochberg M, Revicki DA. Relationship between health status and utility measures in older claudicants. *Qual Life Res* 1998; 7: 67-73.
17. Klevsgard R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. Quality of life associated with varying degrees of chronic lower limb ischaemia: comparison with a healthy sample. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 319-25.
18. Hicken GJ, Lossing AG, Ameli M. Assessment of generic health-related quality of life in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 336-41.
19. Breek JC, Hamming JF, De Vries J, van Berge Henegouwen DP, van Heck GL. The impact of walking impairment, cardiovascular risk factors, and comorbidity on quality of life in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2002; 36: 94-9.
20. Wann-Hansson C, Hallberg IR, Risberg B, Klevsgard R. A comparison of the Nottingham Health Profile and Short Form 36 Health Survey in patients with chronic lower limb ischaemia in a longitudinal perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 9.
21. deGraaff JC, Ubbink DT, Kools EI, Chamuleau SA, Jacobs MJ. The impact of peripheral and coronary disease on health-related quality of life. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 495-500.
22. Barletta G, Perna S, Sabba C, Catalano A, O'Boyle C, Brevetti G. Quality of life in patients with intermittent claudication: relationship with laboratory exercise performance. *Vasc Med* 1996; 1: 3-7.
23. Imparato AM, Kim GE, Davidson T, et al. Intermittent claudication: its natural course. *Surgery* 1975; 78: 795-9.
24. Crononwett JL, Warner KG, Davidson T, et al. Intermittent claudication - current results of non-operative management. *Arch Surg* 1984; 119: 430-35.
25. Walsh DB, Gilbertson JJ, Zwolak RM, et al. The natural history of superficial femoral artery stenoses. *J Vasc Surg* 1991; 14: 299-304.
26. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990; 82: 1925-31.
27. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Outcome events in patients with claudication: a 15-year study in 2777 patients. *Vasc Surg* 2001; 33: 251-7.
28. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Backer G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995; 46: 211-9.
29. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984; 199: 223-33.
30. Criqui MH, Coughlin SS, Fronck A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation* 1985; 72: 768-73.
31. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1255-6.
32. Sukhija R, Yalamanchili K, Aronow WS. Prevalence of left main coronary artery disease, of three- or four-vessel coronary artery disease, and of obstructive coronary artery disease in patients with and without peripheral arterial disease undergoing coronary angiography for suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 304-5.
33. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1091-5.
34. Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD, et al. Prognostic significance of cerebrovascular and peripheral arterial disease in patients having percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1536-9.
35. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119-28.
36. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270: 465-9.
37. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 445-9.
38. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication - surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989; 209: 346-55.
39. Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1996; 23: 104-15.
40. Gibellini R, Fanello M, Bardile AF, Salerno M, Aloï T. Exercise training in intermittent claudication. *Int Angiol* 2000; 19: 8-13.
41. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 755-62.
42. Tsai JC, Chan P, Wang CH, et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Intern Med* 2002; 252: 448-55.
43. Gartenmann Ch, Kirchberger I, Herzog M, et al. Effects of exercise training program on functional capacity and quality of life in patients with peripheral arterial occlusive disease. Evaluation of a pilot project. *Vasa* 2002; 31: 29-34.
44. Ambrosetti M, Salerno M, Tamarin R, Pedretti RF. Efficacy of a short-course intensive rehabilitation program in patients with moderate-to-severe intermittent claudication. *Ital Heart J* 2002; 3: 467-72.

45. Carlon R, Morlino T, Maiolino P. Beneficial effects of exercise beyond the pain threshold in intermittent claudication. *Ital Heart J* 2003; 4: 113-20.
46. Ernst E, Fialka V. A review of the clinical effectiveness of exercise therapy for intermittent claudication. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2357-2360.
47. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 975-980.
48. Cachovan M. Methods and results of controlled walking training in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1999; 93: 626-632.
49. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, *et al.* Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-345.
50. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane review). In: Cochrane library, 3, 2002. Oxford: Update Software.
51. Gelin J, Jivegard L, Taft C, *et al.* Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 107-113.
52. Carlon R, Golin S, Baggio O, Pivato G, Zanchetta M. Modificazione dei parametri funzionali durante le normali attività quotidiane in pazienti con claudicatio sottoposti a training fisico controllato. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 62: 130.
53. Bartelink ML, Stoffers HE, Biesheuvel CJ, Hoes AW. Walking exercise in patients with intermittent claudication. Experience in routine clinical practice. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 196-200.
54. Perkins JMT, Collin J, Creasy TS, Fletcher EWL, Morris PJ. Exercise training versus angioplasty for stable claudication: long and medium term results of a prospective, randomised trial. *Eur J Vasc* 1996; 11: 409-13.
55. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication dis-
- tances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 192-8.
56. Menard JR, Smith HE, Riebe D, Braun CM, Blissmer B, Patterson RB. Long-term results of peripheral arterial disease rehabilitation. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1186-92.
57. Carlon R, Mancuso D, Golin S, Baggio O, Pivato G, Maiolino P. Benefici a medio-lungo termine dei parametri funzionali dopo sospensione del training fisico controllato in soggetti con claudicatio. *Ital Heart J* 2003; 4 (Suppl 6): 45.
58. Leng GC, Davis M, Baker D. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3): CD002000.
59. Fowkes FG, Gillespie IN. Angioplasty (versus non surgical management) for intermittent claudication (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
60. Bachoo P, Thorpe P. Endovascular stents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD003228.
61. Housley E. Treating claudication in five words. *BMJ* 1988; 296: 1483.
62. Stewart AH, Lamont PM. Exercise for intermittent claudication. Supervised programmes should be universally available. *BMJ* 2001; 323: 703-704.
63. Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, *et al.* Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 17-23.
64. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997; 48: 291-300.
65. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 1997; 25: 312-319.
66. Savage P, Ricci MA, Lynn M, *et al.* Effects of home versus supervised exercise for patients with intermittent claudication. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 152-157.