



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"SCIENZE BIOMEDICHE"

CICLO XXVII

COORDINATORE Prof. Silvano Capitani

Qualità della vita e capacità funzionale del paziente anziano con
claudicatio intermittens severa: rivascolarizzazione o riabilitazione?
Uno studio pilota randomizzato tra trattamento invasivo
ed esercizio strutturato domiciliare.

Settore Scientifico Disciplinare M-EDF/01

Dottorando

Dott. Lamberti Nicola

Tutore

Prof. Manfredini Fabio

Anni 2011/2014

Elenco delle abbreviazioni

6MWD	6-Minute Walking Distance - distanza percorsa del termine del test dei 6 minuti di cammino
6MWT	6-Minute Walking Test - Test dei 6 minuti di cammino
ABI	Ankle-Brachial Index - Indice caviglia-braccio
ACD	Absolute Claudication Distance - Massima distanza percorsa
AF	Attività Fisica (<i>dominio SF-36</i>)
AOP	Arteriopatia Obliterante Periferica
AS	Attività Sociali (<i>dominio SF-36</i>)
AT	As Treated
AUC	Area Under Curve - area sotto la curva
BMI	Body Mass Index - indice di massa corporea
CI	Claudicatio Intermittens
CLAU-S	Claudication Scale
DF	Dolore Fisico (<i>dominio SF-36</i>)
dHb	Emoglobina differenziale
dHb _{AUC}	Area sotto la curva dell'emoglobina differenziale
DRG	Diagnosis-related group; raggruppamento omogeneo di diagnosi
EQ-5D	EuroQol - 5-Dimension Questionnaire
ES	Effect Size
EX	Gruppo Esercizio
GPS	Global Positioning System
HHb	Emoglobina deossigenata
ICD	Initial Claudication Distance - Distanza iniziale alla claudicatio
ISF	Sfera Fisica (<i>dominio SF-36</i>)
ISM	Sfera Mentale (<i>dominio SF-36</i>)
ITT	Intention-To-Treat
MID	Minimal Important Difference
NHP	Nottingham Health Profile
NIRS	Near InfraRed Spectroscopy - Spettroscopia del vicino infrarosso
O ₂ Hb	Emoglobina ossigenata
O ₂ HbAUC	Area sotto la curva dell'emoglobina ossigenata
PAQ	Peripheral Artery Questionnaire
PFWD	Pain-Free Walking Distance - Distanza libera da claudicatio
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty - Angioplastica transluminale percutanea
QoL	Quality of Life - Qualità della vita
RE	Ruolo Emotivo (<i>dominio SF-36</i>)
RF	Ruolo Fisico (<i>dominio SF-36</i>)
RIV	Gruppo Rivascolarizzazione
SET	Supervised Exercise Training - programmi di esercizio fisico in supervisione
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form 36
SG	Salute Generale (<i>dominio SF-36</i>)

SHB	Structured Home-Based - programmi di esercizio strutturati a domicilio
SIPIC	Sickness Impact Profile-Intermittent Claudication
SM	Salute Mentale (<i>dominio SF-36</i>)
Smax	Velocità massima raggiunta nel test incrementale al treadmill
T0	Valutazione al baseline
T4	Valutazione al follow up (16 settimane)
TEA	Tromboendoarterectomia
tHb	Emoglobina totale
Ti-To	Test in – Train out
u.a.	Unità arbitraria
VT	Vitalità (<i>dominio SF-36</i>)
WIQ	Walking Impairment Questionnaire

Indice

1.	Introduzione	5
1.1	Epidemiologia e storia naturale dell'arteriopatia periferica	5
1.2	Gli stadi clinici e le diverse facce della malattia	6
1.3	Fattori di rischio della malattia ruolo dei fattori di rischio	7
1.4	Il destino del paziente con claudicatio	9
1.5	Quadro clinico e diagnosi	10
1.6	La capacità funzionale del paziente con arteriopatia periferica e la sua valutazione	13
1.6.1	Test al tappeto rotante	14
1.6.2	Test di cammino a terra	15
1.6.3	Questionari per la valutazione dei sintomi	16
1.6.4	Strumenti di monitoraggio dell'attività fisica	16
1.6.5	Test che si avvalgono del supporto tecnologico: la tecnica NIRS	17
1.6.6	Test per pazienti non in grado di deambulare	18
1.7	La qualità della vita nel paziente con arteriopatia periferica e la sua valutazione	19
1.7.1	Questionari generici	20
1.7.2	Questionari specifici	21
1.8	Il trattamento dell'arteriopatia periferica	23
1.8.1	Modificazione dei fattori di rischio e terapia medica	23
1.8.2	Terapia chirurgica	25
1.8.3	Esercizio fisico	29
2.	Razionale e scopo del lavoro.....	32
3.	Soggetti e Metodi.....	33
3.1	Disegno dello studio	33
3.2	Soggetti	33
3.3	Interventi	35
3.4	Endpoints	36
3.5	Misure di outcome	36
3.6	Analisi statistica	41
4.	Risultati.....	42
4.1	Misure di outcome intragruppo	43
4.2	Misure di outcome: confronto tra i trattamenti	45
5.	Appendice ai risultati.....	47
5.1	Appendice 1: studio degli adattamenti metabolici muscolari a seguito dei trattamenti	47
5.2	Appendice 2: valutazione del costo-efficacia dei trattamenti	48
5.3	Appendice 3: calcolo della dimensione campionaria	49
6.	Discussione.....	50
7.	Bibliografia.....	61
8.	Tabelle.....	91
9.	Figure	102
10.	Ringraziamenti.....	116

1. Introduzione

1.1 Epidemiologia e storia naturale dell'arteriopatia periferica

L'arteriopatia obliterante periferica (AOP) è una condizione patologica secondaria ad una serie di alterazioni in grado di provocare danni irreversibili a carico della parete di arterie di diverso calibro, in particolare a livello degli arti inferiori, con conseguente apporto vascolare insufficiente nei distretti distali all'alterazione stessa.

L'AOP colpisce il 3-10% della popolazione e circa il 8% della popolazione tra 55-74 anni, con un'ulteriore quota del 17% che risulta asintomatica. La prevalenza dell'AOP tende ad essere due volte maggiore nei maschi rispetto alle donne tra 50-70 anni, con tendenza ad equilibrarsi dopo i 70 anni (1-7).

La prevalenza è però maggiore se valutata non solo sui sintomi riferiti dal paziente ma anche a seguito di analisi strumentale emodinamica. Secondo i dati del Rotterdam Study, su 5.450 pazienti, la prevalenza, se determinata attraverso l'indice caviglia-braccio (ABI) di cui si parlerà successivamente, si attesta già al 9% in soggetti di 55-59 anni per arrivare a valori del 57% in pazienti fra 85 e 89 anni (6) (Fig. A).

Nel mondo si stima che oltre 200 milioni di persone ne siano affetti, con una prevalenza in netto aumento nell'ultima decade (8). È evidente che nei prossimi anni, a seguito dell'invecchiamento della popolazione, la malattia sarà destinata a rappresentare un problema non solo sanitario ma anche socioeconomico, per l'ipomobilità e la riduzione di qualità di vita connessa, per il rischio cadute ed i costi derivati. Alla luce di questo, la ridefinizione di appropriati standard di intervento risulterà necessaria.

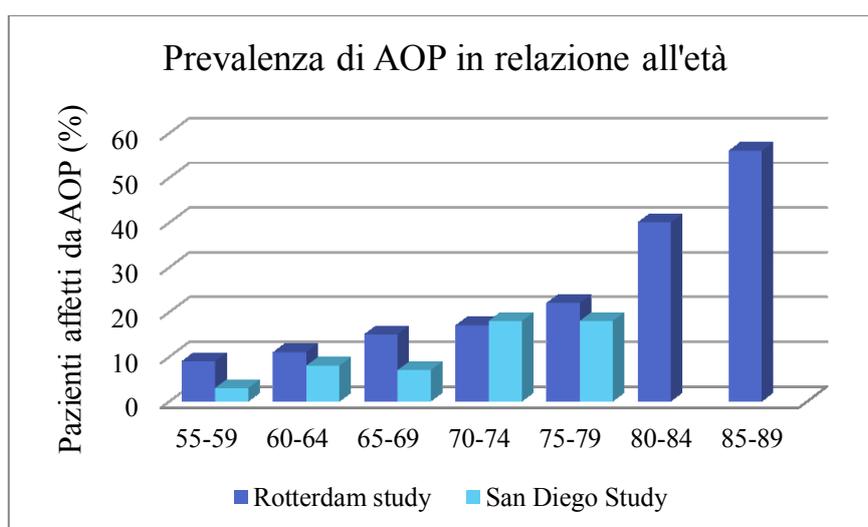


Figura A: Prevalenza di AOP in relazione all'età nel Rotterdam Study #3 e nel San Diego Study #6. Adattata da Creager M. *Management of Peripheral Arterial Disease. Medical, Surgical and Interventional Aspects*, 2000.

1.2 Gli stadi clinici e le diverse facce della malattia

La AOP può presentarsi in modi diversi, da uno stadio meno severo di insufficienza arteriosa asintomatica, fino a quadri più gravi caratterizzati da ischemia critica degli arti, dolore a riposo e presenza di lesioni trofiche. I diversi stadi di malattia sono delineati nelle due classificazioni riconosciute, quella di Leriche-Fontaine e quella di Rutherford (Tab. B). La prima, secondo Leriche e Fontaine, classifica la AOP in 4 stadi: il I stadio corrisponde alle lesioni asintomatiche; il II stadio include pazienti sintomatici in movimento ovvero con *claudicatio intermittens* (CI, dolore crampiforme muscolare alla deambulazione) ed è diviso nelle sottoclassi IIA e IIB a seconda dell'autonomia di marcia libera da dolore (Stadio IIA: intervallo libero di marcia > 200 metri – Stadio IIB: intervallo libero di marcia < 200 metri); il III stadio include pazienti con dolore a riposo: le lesioni arteriose sono avanzate al punto tale da indurre uno stato di ossigenazione insufficiente anche a riposo alle dita, al piede o anche alla gamba; il IV stadio si riferisce alla presenza di lesioni tissutali e necrosi: l'ischemia periferica è tale da provocare necrosi di un territorio tissutale più o meno ampio.

La successiva classificazione di Rutherford può essere considerata una rivisitazione della prima. Realizzata a 43 anni di distanza sulla base delle nuove conoscenze in tema di epidemiologia, fisiopatologia, possibilità di rivascolarizzazione e risultati clinici prevede 3 gradi e 6 categorie (Tab. B).

Leriche-Fontaine				Rutherford		
Stadio	Clinica	Segni e sintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
I	Asintomatica (AOP silente)	Riscontro occasionale di calcificazioni aorto-iliache	Placca aterosclerotica Placca a rischio Infiammazione della placca Aterotrombosi	Asintomatica (AOP silente)	0	0
II A	Claudicazione lieve	ACD >200m Tempo di recupero < 2 minuti	Discrepanza fra richiesta muscolare ed apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
II B	Claudicazione moderato-severa	ACD <200m Tempo di recupero > 2 minuti	Elevata discrepanza fra richiesta muscolare ed apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD <100-80m Tempo di recupero > 2 minuti	Molto elevata discrepanza fra richiesta muscolare ed apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
III	Dolore ischemico a riposo	Dolore a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
IV	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Perdita parcellare di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Estesa perdita di tessuto	III	6

Tabella B. Confronto fra le classificazioni cliniche secondo Leriche-Fontaine e Rutherford.

Adattata da Fontaine R et al. *Helv Chir Acta*. 1954 e Rutherford RB et al. *J Vasc Surg*. 1997.

1.3 Fattori di rischio della malattia

Varie possono essere le cause di insufficienza arteriosa a carico dei distretti degli arti inferiori responsabili della comparsa di CI (Tab C).

Aterosclerosi (arteriopatia periferica)
Arterite
Coartazione dell'aorta congenita o acquisita
Endofibrosi dell'arteria iliaca esterna (sindrome dell'arteria iliaca nei ciclisti)
Displasia fibromuscolare
Embolia periferica
Aneurisma popliteo (associato a tromboembolia)
Cisti avventiziale dell'arteria poplitea
Intrappolamento dell'arteria poplitea
Tumori vascolari primari
Pseudoxantoma elasticum
Pregresso trauma o danno da irradiazione
Malattia di Takayasu
Tromboangioite obliterante (morbo di Buerger)
Trombosi di un'arteria sciatica persistente

Tabella C. Potenziali cause di lesioni occlusive delle arterie degli arti inferiori che possono causare claudicatio. Adattato da Norgren L et al. *J Vasc Surg.* 2007.

L'arteriopatia periferica è però nella gran parte dei casi una manifestazione tipica della patologia aterosclerotica. I fattori di rischio per lo sviluppo di AOP sono dunque gli stessi delle patologie aterosclerotiche a carico di altri distretti corporei, come dimostra la sovrapposizione di AOP con le altre patologie vascolari (coronarica e cerebrovascolare) negli stessi gruppi di pazienti (Fig. D). (9).

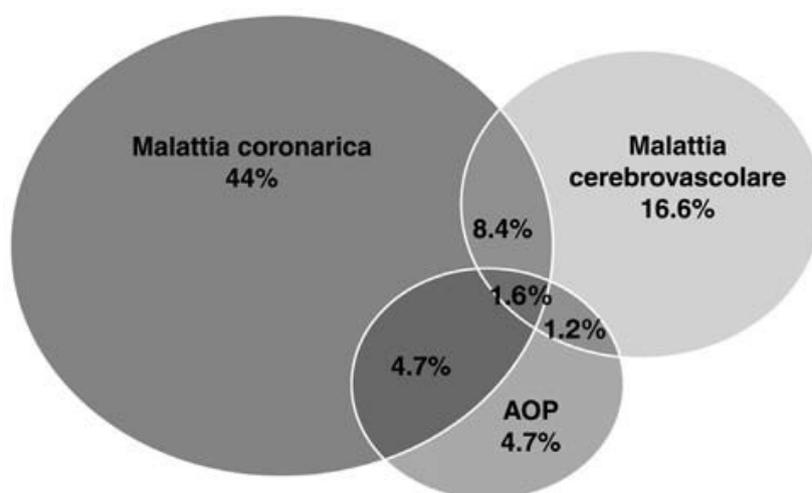


Figura D. Sovrapposizione tipica delle malattie vascolari interessanti i diversi distretti. Basata sui dati dello studio di Bhatt DL et al. *JAMA.* 2006 ed immagine riprodotta da Novo S et al. *G Ital Cardiol.* 2007.

I fattori di rischio immodificabili quali età, sesso, razza e fattori ereditari possono influenzare il processo aterosclerotico, ma il fumo sembra essere il più importante fattore di rischio sia per lo sviluppo che per la progressione dell'AOP (10-16).

Anche il diabete è una condizione fortemente correlata allo sviluppo dell'arteriopatia periferica (17). Nei diabetici per ogni aumento dell'1% di emoglobina glicata si osserva un incremento corrispondente del 26% del rischio di AOP (18). Inoltre la manifestazione stessa dell'AOP nei pazienti con diabete è più aggressiva rispetto ai pazienti non diabetici, con precoce interessamento dei grandi e dei piccoli vasi con un'evoluzione più sfavorevole del quadro verso stadi avanzati di malattia (19).

Anche l'ipertensione e livelli elevati di colesterolo sierico circolante rappresentano altri rilevanti fattori di rischio (15, 20-21). Infine, è importante segnalare come l'iperomocisteinemia rappresenti un fattore di rischio ulteriore per le correlazioni dimostrate fra progressione della CI e i livelli di omocisteina plasmatici (22).

Quindi è rilevante evidenziare come la presenza di una o più componenti della cosiddetta sindrome dismetabolica possano condurre ad uno scadimento della capacità funzionale e della qualità della vita (QoL) e ad una severa compromissione della circolazione periferica (23). Non bisogna infine dimenticare che una buona parte dei pazienti con CI presentano anche lesioni ateromasiche ad altri distretti vascolari (9, 24, 25) e che questo coinvolgimento porta ad un quadro di polivasculopatia, che rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità (26) (Fig. E).

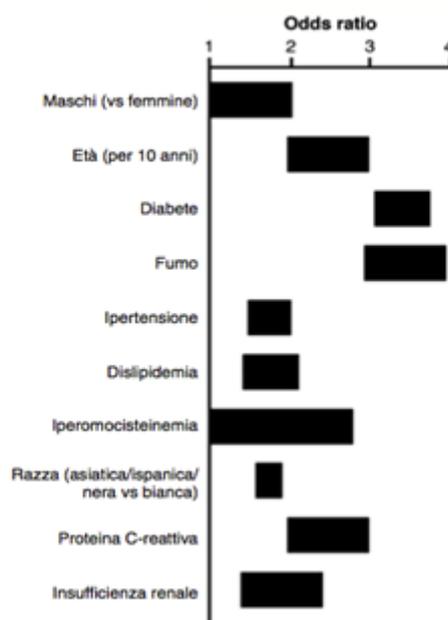


Figura E. Range approssimativo dell'odds ratio per i fattori di rischio dell'arteriopatia periferica. Immagine riprodotta da Novo S et al. *G Ital Cardiol.* 2007.

1.4 *Il Destino del paziente con claudicatio*

L'aspetto tipico e più frequente nel paziente AOP è la limitazione nel cammino dato dalla CI. È il sintomo tipico degli stadi intermedi di malattia ed anche la più comune forma di presentazione della AOP. Il sintomo è caratterizzato dalla comparsa di dolore crampiforme ai muscoli degli arti inferiori (polpaccio, ma anche piede, coscia e gluteo) nei distretti a valle della lesione vascolare durante la deambulazione. L'autonomia di marcia, libera da dolore ischemico, prende il nome di intervallo libero. Il dolore crampiforme regredisce spontaneamente dopo un certo intervallo di tempo durante il quale il paziente rimane fermo in piedi, detto tempo di recupero (solitamente non superiore a 10 minuti). Il sintomo deriva dalla discrepanza tra le richieste di ossigenazione muscolare e l'effettiva quantità di sangue fornita ai muscoli durante esercizio, con attivazione del metabolismo anaerobico lattacido e accumulo di acido lattico nei muscoli attivi a valle delle lesioni. Già ad uno stadio clinico intermedio, rappresentato dalla CI, l'AOP è in grado di incidere fortemente sulle attività lavorative e ricreative dell'individuo, oltre naturalmente sulla qualità della vita.

Nel mondo si stima che circa 40 milioni di individui sperimentino i classici sintomi della CI e recenti studi hanno evidenziato una prevalenza per la CI all'interno dei centri di medicina generale di circa il 10% nella popolazione (27, 28). Risulta quindi evidente che la gestione di questa patologia stia divenendo sempre più un rilevante problema anche dal punto di vista socio-economico (29, 30).

La malattia vascolare periferica non presenta generalmente un andamento aggressivo anche se la non cessazione delle abitudini tabagiche o il diabete, possano significativamente aumentare il rischio di progressione della malattia a stadi più avanzati (19).

In uno studio longitudinale a lungo termine sviluppato da Aquino e collaboratori, il rischio cumulativo a 10 anni di aggravamento della condizione con sviluppo di quadri di dolore a riposo o di lesioni trofiche è del 30% e del 23% rispettivamente, e le amputazioni maggiori o minori erano presenti con una frequenza cumulativa inferiore al 10% (31). L'amputazione totale dell'arto costituisce infine un outcome non frequente come esito di CI, dal momento che solo dall'1 al 3.3% dei pazienti con CI necessita di un'amputazione maggiore dopo un periodo di 5 anni. (32)

Il paziente a causa della AOP può però veder regredire la propria capacità funzionale anche in assenza di un peggioramento emodinamico (33) ma a seguito dell'instaurarsi di un progressivo stato di decondizionamento.

Lo studio del muscolo degli arti inferiori del paziente con AOP evidenzia infatti modificazioni istologiche, metaboliche ed elettrofisiologiche condizionate anche dall'insufficienza cronica di circolo. Si riscontrano infatti disturbi del microcircolo e della

struttura muscolare con alterata composizione delle fibre, per riduzione del numero delle fibre di tipo I e IIa, ed aumento delle fibre di tipo IIb (34). Compaiono inoltre variazioni di attività elettrica muscolare con alterazioni del pattern del cammino; inoltre i soggetti affetti da AOP con CI presentano una ridotta velocità di spostamento (35) e alterazioni biomeccaniche dei movimenti delle articolazioni di anca, ginocchio e caviglia, rispetto ai soggetti sani (36, 37). Tutto ciò conduce ad una riduzione della lunghezza del passo, maggior costo energetico e ridotta economia del cammino (38).

Gli aspetti della faticabilità muscolare e della ridotta efficienza del cammino innescano il circolo vizioso malattia-disabilità-decondizionamento con riduzione dell'attività spontanea, difficoltoso controllo dei fattori di rischio ed aumento del rischio cardiovascolare.

Nell'arteriopatico quindi il rischio di amputazione risulta nettamente inferiore a quello della comparsa di eventi cardiovascolari fatali e non. La CI può essere quindi assimilata ad una spia, a volte precoce, di severa malattia cardiovascolare generalizzata, con un conseguente rischio aumentato di eventi cardiovascolari. Tale rischio risulta correlato alla gravità della malattia periferica, definita da una misurazione dell'ABI (32). Infatti in presenza di CI l'incidenza annua di infarto miocardico non fatale è del 2-3% e il rischio di angina pectoris è circa 2-3 volte superiore a quella dei soggetti di pari età.

Considerando invece i pazienti ad ogni stadio di AOP, questi presentano un aumentato rischio di morbilità e mortalità per cause cardiovascolari, di circa 3 volte maggiore rispetto ai loro coetanei (39, 40), ma soprattutto con un tasso annuo complessivo di evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) del 5-7% circa.

L'AOP si accompagna quindi ad un rischio di mortalità di almeno il 30% entro 5 anni e di quasi il 50% entro 10 anni, soprattutto per infarto del miocardio (60%) o ictus (12%) (41-43). Dunque solo una quota limitata di pazienti con AOP (20-30%) muore per cause non cardiovascolari. A fronte di questi dati la correzione dei fattori di rischio quali fumo, dislipidemia e ipertensione, il controllo del diabete e del rischio trombotico, l'avvio di attività fisica risultano decisivi per il paziente con CI, in presenza di un quadro diffuso di aterosclerosi sistemica.

1.5 Quadro clinico e diagnosi

Riconoscere la malattia significa quindi riconoscere uno stato di rischio cardiovascolare grave. Negli stadi intermedi i pazienti affetti da AOP a riposo non presentano sintomi periferici. Il sintomo principale da riconoscere è quindi la CI, ovvero, come

precedentemente riportato, un dolore crampiforme ai muscoli degli arti inferiori (nella maggior parte dei casi è localizzato al polpaccio, ma può presentarsi anche alla coscia o al gluteo o al piede) durante il cammino o lo svolgimento di attività fisica. Caratteristica del sintomo è di scomparire più o meno rapidamente (massimo 10 minuti) con il riposo (32). Un incremento del costo energetico muscolare, derivante ad esempio dal camminare in salita o dal salire le scale, anticipa la comparsa di CI, con ulteriore riduzione dell'autonomia libera da sintomi. È però importante notare come una discreta parte di pazienti affetti da AOP non percepiscano il classico dolore da CI, ma riferiscano un ampio range di sintomi aspecifici agli arti inferiori, quali stanchezza muscolare, debolezza e parestesie. L'inattività o la presenza di comorbidità come la neuropatia periferica che limitano la sensibilità dolorifica, possono portare il paziente a non percepire la *claudicatio*, oscurandone i sintomi e rendendo quindi più complessa la diagnosi di AOP (44, 45) che può direttamente presentarsi come dolore a riposo e comparsa di lesioni trofiche distali. D'altro canto il sintomo della CI può essere misconosciuto e confuso con sintomi agli arti inferiori derivati da altre condizioni morbose (Tab. F).

In genere però la diagnosi di AOP viene posta sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, ma per una valutazione più accurata è opportuno ricorrere a valutazioni strumentali in grado di favorire la diagnosi stessa.

Condizione	Localizzazione	Prevalenza	Caratteristiche	Effetti dell'esercizio	Effetti del riposo	Effetti della posizione	Altre caratteristiche
CI polpaccio	Muscoli polpaccio	3-5% della popolazione adulta	Crampi o dolore	Riproducibile	Sollievo rapido	Nessuno	Sintomi atipici dopo esercizio
CI coscia e glutei	Glutei, anca, coscia	Rara	Crampi o dolore	Riproducibile	Sollievo rapido	Nessuno	Impotenza Normale polso pedico con stenosi iliaca isolata
CI piede	Arco plantare	Rara	Dolore intenso durante esercizio	Riproducibile	Sollievo rapido	Nessuno	Può anche manifestarsi come parestesia
Sindrome compartimentale	Muscoli polpaccio	Rara	Dolore acuto persistente	Dopo ripetuto esercizio	Regredisce molto lentamente	Sollievo con l'elevazione	Tipica degli atleti molto muscolosi
Claudicatio venosa	Tutta la gamba, peggiore al polpaccio	Rara	Dolore acuto persistente	Dopo una camminata	Regredisce lentamente	Sollievo accelerato con l'elevazione	Storia di trombosi femoro-iliaca, segni di congestione venosa, edema
Compressione della radice nervosa	Irradia lungo la gamba	Comune	Dolore lancinante	Causata dalla posizione seduta, eretta o dalla camminata	Spesso presente a riposo	Migliora con il cambio della posizione	Storia di mal di schiena Peggiora in posizione seduta Sollievo in posizione supina o seduta
Cisti di Baker	Dietro al ginocchio, polpaccio basso	Rara	Gonfiore, flaccidità	Con l'esercizio	Presente a riposo	Nessuno	Non intermittente
Artrite dell'anca	Anca laterale, coscia	Comune	Crampi o dolore	Dopo livelli variabili di esercizio	Sollievo non immediato	Migliora indipendentemente dal peso	Sintomi variabili Storia degenerativa di artrite
Stenosi spinale	Spesso entrambi i glutei, gamba posteriore	Comune	Dolore e stanchezza	Può imitare la CI	Sollievo variabile, ma con tempi lunghi	Sollievo con flessione della colonna lombare	Peggiora in posizione eretta e con distensione della colonna
Artrite piede/caviglia	Caviglia, arco plantare	Comune	Dolore	Dopo livelli variabili di esercizio	Sollievo non immediato	Può migliorare indipendentemente dal peso	Variabile, correlata al grado di attività e presente a riposo

Tabella F. Diagnosi differenziale di claudicatio intermittens. Immagine riprodotta da Novo S et al. *G Ital Cardiol.* 2007.

Una delle procedure più frequentemente utilizzate è la misura dell'ABI eseguibile in pochi minuti con un semplice doppler portatile ed uno sfigmomanometro. L'ABI viene calcolato dividendo il massimo valore di pressione sistolica registrata alla caviglia, con la pressione sistolica registrata al braccio; valori di ABI inferiori a 0,9 depongono per la diagnosi di AOP (Tab. G). L'ABI presenta però delle limitazioni (46) infatti alcuni pazienti potrebbero presentare CI a fronte di valori di ABI a riposo considerati normali ($> 0,9$); in questo caso la misurazione dell'ABI dopo l'esecuzione di una prova di cammino al tappeto rotante può migliorarne la sensibilità; un calo di ABI superiore al 15-20% nelle fasi di recupero immediatamente successive alla prova di cammino pone per la diagnosi di AOP (32).

Inoltre in certi gruppi di pazienti (per la gran parte affetti da diabete o severa insufficienza renale), l'ABI non è una misurazione diagnostica attendibile. A causa delle severe calcificazioni della tonaca media, il vaso può risultare infatti non comprimibile dal manicotto dello sfigmomanometro, dando risultati errati. Tipicamente questi pazienti presentano valori di ABI $> 1,4$; quindi altre tecniche diagnostiche non invasive sono necessarie per definire la presenza o meno di AOP in questi pazienti (32). Inoltre, la misurazione dell'ABI può essere anche incorretta nel caso il paziente presenti lesioni ostruttive alle arterie succlavie o ascellari, motivo per il quale è importante misurare la pressione arteriosa sistemica in entrambi gli arti superiori, e utilizzare per il calcolo, il valore maggiore rilevato. Curiosamente anche la presenza di un gradiente di pressione fra i due arti superiori rappresenta un'ulteriore indicazione di aterosclerosi e di conseguente aumentato rischio cardiovascolare (47-48).

<i>ABI</i>	<i>Significato clinico</i>
$\geq 1,4$	Non attendibile per rigidità vascolare
$1,4 < \text{ABI} < 0,9$	Soggetti sani
$0,9 \leq \text{ABI} < 0,7$	AOP di grado lieve
$0,7 \leq \text{ABI} < 0,5$	AOP di grado moderato
$\leq 0,5$	AOP di grado severo

Tabella G. Significato clinico dei differenti valori di ABI.

Fra le altre tecniche diagnostiche che possono essere utili nella diagnosi strumentale di AOP, una fra le più diffuse è l'esame l'Echo-Color-Doppler, che permette sia di visualizzare sede ed entità delle lesioni stenotico-ostruttive, che caratteristiche e direzioni del flusso ematico.

Altre tipologie di indagine strumentale vengono utilizzare prevalentemente in previsione di una procedura di rivascolarizzazione chirurgica, e sono: l'angiografia digitalizzata a sottrazione d'immagine che consente di definire con precisione l'anatomia del vaso; l'Angio-TC e l'Angio-RM che permettono l'analisi più raffinata dei rapporti anatomici tra le strutture adiacenti il vaso grazie ad una valutazione sovrapponibile di tutti i distretti arteriosi, anche quelli più periferici.

Altre tecniche diagnostiche secondarie possono essere utili nella diagnosi strumentale di AOP, quali la Pletismografia, per lo studio del flusso e delle pressioni d'occlusione digitali, e dunque del riconoscimento delle lesioni estremamente periferiche e per quanto concerne lo studio del microcircolo sono disponibili anche una serie di metodiche di minor utilizzo routinario, quali la capillaroscopia, il laser-Doppler e la tensione transcutanea d'ossigeno.

Negli ultimi dieci anni anche la spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS) si è rivelata utile, almeno in fase sperimentale nell'AOP per la valutazione del metabolismo muscolare sia in fase statica che dinamica (49-52).

1.6 La capacità funzionale del paziente con AOP e la sua valutazione

La presenza di CI implica una riduzione della capacità deambulatoria assai variabile passando da una quasi trascurabile ad una drammatica limitazione del cammino. Nei casi a maggiore disabilità, i sintomi compaiono molto precocemente durante la deambulazione fino a divenire insostenibili, richiedendo una sosta forzata. A volte si manifesta difficoltà anche nel mantenere la stazione eretta nella fase di remissione dei sintomi. Una valutazione oggettiva della capacità funzionale è quindi importante per prendere le decisioni più opportune sulla strategia da proporre ai pazienti. Nella comune pratica clinica la capacità funzionale è valutata attraverso la distanza alla sosta autoriportata dal paziente. Tale dato risulta peraltro scarsamente attendibile e inaccurato, sia quando riferito dai pazienti (53), sia quando stimato dai chirurghi vascolari (54). Anche considerando gli studi più recenti che definiscono come l'autonomia riferita dal paziente potrebbe non essere così lontana dalla realtà (55), una valutazione oggettiva è certamente raccomandata e raccomandabile (32, 56). Fra tutti i protocolli di valutazione funzionale, quelli più largamente utilizzati sono il test al treadmill (57). Altre misure di capacità funzionale includono test di marcia in corridoio (58) e questionari di misura dei sintomi riferiti dal paziente, come il Walking Impairment Questionnaire (WIQ) (59). Lo sviluppo di nuove tecnologie offre inoltre la possibilità di misurazioni in-vivo della capacità funzionale dei pazienti all'interno delle loro attività quotidiane (60-62).

1.6.1 Test al tappeto rotante

I test di valutazione al treadmill sono ancora considerati il gold standard per la valutazione della capacità deambulatoria nei pazienti affetti da CI e sono stati usati per anni nell'arteriopatia periferica (63). Queste prove, combinate con la misurazione dell'ABI pre e post esercizio, rappresentano un utile strumento diagnostico per confermare o escludere la presenza di AOP in pazienti con disturbi aspecifici agli arti inferiori. La distanza percorsa durante il test al treadmill è risultata anche significativamente correlata con la mortalità e con il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con AOP (64). Oltre ad avere scopi diagnostici, i test di valutazione al treadmill offrono la possibilità di graduare e meglio caratterizzare la disabilità; molti sono i protocolli che vengono utilizzati in ambito clinico. Il test maggiormente impiegato è a carico costante, e prevede una velocità ed una pendenza fisse; queste sono di norma impostate fra 2 e 4kmh⁻¹ e fra lo 0 ed il 12% (57). Un secondo test, originariamente adottato dagli studi in ambito cardiologico (65), è caratterizzato da una velocità costante, mentre il carico viene incrementato dagli aumenti progressivi di pendenza (66), ed anche questo è di uso relativamente comune. Altri autori hanno validato protocolli con progressivi incrementi di velocità in assenza di pendenza (67), oppure combinazioni di incrementi fra velocità e pendenza (68, 69). Per quasi tutti questi protocolli però le variabili comunemente registrate durante i test al treadmill sono la distanza iniziale alla claudicatio (Initial Claudication Distance, ICD) e la massima distanza percorsa (Absolute Claudication Distance ACD), dove la prima corrisponde alla distanza effettivamente percorsa alla comparsa dei primi sintomi agli arti inferiori, mentre la seconda è la massima distanza percorribile prima della sosta forzata. Se mettiamo a confronto i diversi protocolli di valutazione, emerge come il test incrementale al treadmill sembri maggiormente affidabile e ripetibile rispetto ai protocolli a carico costante e viene quindi generalmente raccomandato come il test di valutazione migliore durante lo svolgimento di trial clinici (57, 70, 71). Uno svantaggio però di questo protocollo rispetto a quelli tradizionali a carico costante, è che il carico potrebbe non essere sufficientemente elevato per evocare dolore e consentire quindi di osservare e quantificare la CI negli stadi meno severi di malattia.

In generale, uno dei possibili svantaggi dei test al tappeto rotante è dato dal carico (velocità e pendenza) imposti dall'esterno al paziente, che può essere ben lontano dal passo naturale comunemente utilizzato nelle attività quotidiane. La misura di laboratorio della cosiddetta capacità funzionale può quindi non corrispondere con la reale disabilità sperimentata nel cammino libero, non riflettendo l'effettiva mobilità dei pazienti all'interno della loro vita quotidiana (58, 72, 73). Dal punto di vista metodologico poi la grande varietà di test

proposti ed utilizzati all'interno dei diversi trial, rende difficile il confronto dei risultati ottenuti dai singoli studi.

1.6.2 Test di cammino a terra

In risposta alle limitazioni riportate dai test al treadmill, e spesso anche perché non in tutti i contesti clinici è disponibile un tappeto rotante, sono stati sviluppati protocolli di valutazione del cammino su terra. Due sono i test maggiormente utilizzati nei pazienti con CI, ed entrambi sono stati sviluppati originariamente per la valutazione della capacità funzionale in pazienti con patologie respiratorie croniche (74, 75).

Il test dei 6 minuti di cammino (6MWT) (74, 76) viene svolto in un corridoio, dove viene segnato a terra un tratto rettilineo della distanza, quando possibile, di circa 30 metri. I soggetti sono istruiti a camminare all'interno del percorso prestabilito cercando di percorrere la massima distanza possibile in 6 minuti. Al momento della comparsa della CI il paziente informa l'operatore continuando a camminare fino a che questa diviene insopportabile. Una volta interrotto il cammino per il dolore, il paziente può riprendere la prova appena possibile. Trascorsi i 6 minuti previsti, viene calcolata la distanza totale percorsa (6-Minute Walking Distance, 6MWD) e annotata la distanza alla comparsa dei sintomi (Pain-Free Walking Distance, PFWD). Nonostante la larga diffusione del protocollo in pneumologia e in altre discipline, l'esperienza clinica nei pazienti AOP è ancora limitata. Ciononostante, esistono alcuni studi preliminari che documentano come questi test di valutazione funzionale possano assumere grande validità anche nei pazienti con CI (77-79), anche perché presentano una maggiore correlazione con l'attività fisica spontanea rispetto ai test al treadmill (58).

Altre prove di valutazione di cammino su strada sono rappresentate da due test incrementali in corridoio, l'Incremental Shuttle Walk test (75) e il test per la determinazione della velocità di comparsa del dolore (80). Nel primo il paziente è istruito a camminare da un lato all'altro di uno spazio di lunghezza 10 metri a velocità progressivamente crescente ed imposta da un segnale acustico. Il paziente deve percorrere la distanza fra i due coni prima del segnale audio, e la prova viene considerata terminata quando il paziente non riesce a completare uno spostamento all'interno del tempo prestabilito. Nel secondo il paziente viene accompagnato nel cammino da un operatore che detta la velocità di cammino e annota i sintomi riferiti dal paziente. Lo scopo della prova è non solo di determinare il grado di disabilità, ma di determinare la velocità di cammino critica da utilizzare per guidare il training a domicilio.

1.6.3 Questionari per la valutazione dei sintomi

Una grande varietà di questionari è stata sviluppata per la valutazione della capacità funzionale dei pazienti con diverse patologie. Quello più largamente utilizzato fra i pazienti AOP è il WIQ (59, 81). Il WIQ è uno strumento potenzialmente utile nella valutazione della disabilità in questi pazienti, in quanto riporta una stima della capacità deambulatoria in una maniera certamente meno invasiva e più rapida rispetto ai test di cammino. Inoltre il documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica TASC II riporta che “una ridotta capacità funzionale misurata da un questionario” ha un equivalente valore decisionale di una “ridotta performance al treadmill” (32). Una distinzione importante da fare tuttavia, è che il WIQ è semplicemente uno score di valutazione dei sintomi, e non uno strumento di misurazione della QoL. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato come vi sia una moderata correlazione fra i risultati del WIQ e quelli ottenuti durante un test al treadmill (82) e perciò l'accuratezza e la validità del questionario erano state messe in discussione (83). Però dati più recenti, nei quali sono stati confrontati i risultati ottenuti nel WIQ con una valutazione dell'attività fisica quotidiana misurata attraverso un GPS, suggeriscono che il WIQ possa fornire una valida ed accurata stima della capacità deambulatoria quotidiana dei pazienti con CI (55, 73). La validità del WIQ inoltre sembra essere peggiore nei gruppi di pazienti più anziani (84). Il recente sviluppo di una più semplice scala di definizione dei sintomi, la Walking Estimated-Limitation calcolata a partire dal History Questionnaire, potrebbe in parte risolvere queste problematiche (85).

1.6.4 Strumenti di monitoraggio dell'attività fisica

Ogni strategia di trattamento nei pazienti con CI dovrebbe mirare alla riduzione della limitazione funzionale migliorando l'autonomia di cammino nel tempo libero e nella vita quotidiana. A seguito dell'introduzione di diversi strumenti di misurazione dell'attività fisica durante le attività quotidiane, questi sono stati successivamente valutati anche fra i pazienti con CI. I contapassi rappresentano certamente il sistema più semplice, misurando il numero di passi completati in un giorno e, conoscendo la lunghezza del passo, è possibile calcolare la distanza percorsa. I contapassi sono stati validati nei pazienti con AOP (60) e risultati interessanti sono stati ottenuti in studi clinici utilizzando questa semplice tecnologia come misura di outcome (86-89). Gli accelerometri misurano invece le accelerazioni sul piano orizzontale e verticale e convertono i movimenti raccolti in una stima del costo energetico, riflettendo il livello di attività svolta. Anche per questi strumenti è stata testata la loro validità nell'arteriopatia periferica (60) e misure basate su

questa tecnologia sono state aggiunte come misure di outcome secondarie all'interno di studi clinici (90). Strumenti più moderni permettono una differenziazione fra posizioni sedentarie (seduti o sdraiati), in piedi e di cammino, e ciò li rende particolarmente interessanti per la misura delle attività fisiche quotidiane nei pazienti con CI (62). Recentemente anche il monitoraggio dell'attività fisica con Global Positioning System (GPS) è stato applicato nei pazienti con AOP (92), e ciò ha aumentato le conoscenze degli schemi e delle abitudini di cammino tenute dai pazienti arteriopatici durante il tempo libero (61). Una limitazione non secondaria nell'utilizzo del GPS è intrinseca allo strumento stesso, che richiede una copertura satellitare adeguata, perciò limita l'utilizzo di questi strumenti alla valutazione del cammino all'aperto. Una combinazione fra GPS ed accelerometri si può rivelare perciò maggiormente precisa nella valutazione degli spostamenti all'interno dell'intero range delle attività quotidiane (92).

Oggi sia gli strumenti di monitoraggio dell'attività fisica che i sistemi GPS sono incorporati nelle più recenti generazioni di smartphone, portando così queste tecnologie alla portata di un sempre maggiore gruppo di pazienti. L'uso infatti di smartphone per la supervisione da remoto di programmi di esercizio è stato testato in un setting di riabilitazione cardiologica (93), e questa possibilità potrebbe essere offerta anche nei pazienti con CI. Il problema principale è che questa misura richiede un equipaggiamento specifico, non sempre gradito dal paziente, che potrebbe così non rimanere aderente al programma proposto. Inoltre, se comparati con i sistemi di misurazione tradizionali come i test al treadmill, sono necessarie ulteriori validazioni e un'applicazione su larga scala di queste strumentazioni nei pazienti con AOP rimane da esplorare.

1.6.5 Test che si avvalgono del supporto tecnologico: la tecnica NIRS

Lo studio del metabolismo muscolare può consentire l'analisi della condizione di ossigenazione muscolare durante il movimento e di determinare la capacità estrattiva da parte del muscolo. Studiare l'efficienza del muscolo nell'utilizzare l'ossigeno disponibile, può infatti rappresentare un fattore critico nella valutazione della performance del cammino del paziente e dunque della disabilità derivante dalla AOP. Tale valutazione si è resa possibile con l'avvento della spettroscopia nel vicino infrarosso, una tecnica diagnostica in grado di misurare l'ossigenazione tissutale in maniera non invasiva ed in tempo reale. La NIRS utilizza un mezzo innocuo per studiare i tessuti biologici ovvero la radiazione ottica e precisamente la banda spettrale nel vicino infrarosso (NIR, 700-950nm). Il fotone NIR iniettato nel tessuto biologico non lo attraversa secondo un percorso rettilineo tra sorgente e rilevatore bensì esegue un percorso a zig zag assimilabile ad una

spezzata, a seconda del numero di diffusione o “eventi di scattering” a cui va incontro, quantizzata dal coefficiente di scattering (μ_s). Il percorso del fotone NIR si conclude con l’assorbimento totale del fotone da parte del tessuto (evento raro nella banda spettrale NIR) o con la sua fuoriuscita dal tessuto (fotoni “trasmessi” e fotoni “riflessi”). L’assorbimento da parte del tessuto biologico, basso nella banda spettrale NIR, è principalmente dovuto all’emoglobina e quantizzato dal coefficiente di assorbimento (μ_a). L’emoglobina ossigenata (O_2Hb) e l’emoglobina deossigenata (HHb) hanno spettri di assorbimento differenti nel NIR. Tale caratteristica permette di misurare separatamente le due forme di emoglobina e quindi la saturazione in ossigeno dell’emoglobina stessa nei tessuti biologici studiati.

Le sonde NIR più utilizzate hanno la sorgente rivelatrice, cioè una o più fibre ottiche che captano la radiazione luminosa fuoriuscita dal tessuto biologico dopo aver percorso un tragitto di profondità variabile e di forma paragonabile ad una “banana” (“banana shape”), dalla stessa parte della sorgente luminosa (“spettroscopia in riflettanza”, a differenza della “spettroscopia in trasmissione” in cui le sorgenti rivelatrici luminose sono posizionate ai lati opposti del tessuto da studiare). La distanza massima tra l’estremità della fibra rivelatrice e quella della fibra che emette la radiazione ottica è di solito 3,5 - 4 cm, permettendo ai fotoni NIR di penetrare nel tessuto biologico sottostante fino ad una profondità massima di 3 - 3,5 cm.

La complessità dell’interazione luce NIRS - tessuto biologico è alla base del continuo evolvere delle tecnologie NIRS utilizzate in campo sperimentale e clinico.

Non necessitando di un’infrastruttura speciale ed utilizzando strumentazioni portatili relativamente a basso costo, questa metodica presenta grandi potenzialità per lo studio dinamico del paziente. Questo aspetto risulta di interesse nell’ambito delle malattie vascolari periferiche (49) ma è ancora poco sfruttato in ambito clinico e riabilitativo. Recentemente è stata proposta una metodica di valutazione funzionale oggettiva di facile riproducibilità in ambulatorio per pazienti AOP (94).

1.6.6 Test per pazienti non in grado di deambulare

In presenza di patologie fortemente limitanti, o controindicanti, il cammino o l’esecuzione di test al tappeto rotante i pazienti possono essere testati utilizzando un protocollo basato sulla flessione plantare del piede. Tale prova è risultata correlata con il treadmill test. Una seconda alternativa consiste nel produrre una ischemizzazione ed evocare la relativa iperemia successiva gonfiando un manicotto a livello della coscia a una pressione superiore alla sistolica e mantenendo tale pressione per 3-5 minuti. La riduzione della pressione alla

caviglia nei 30 secondi dopo il rilascio del bracciale corrisponde approssimativamente a quella osservata 1 minuto dopo l'insorgenza della claudicatio sul tappeto. (32)

1.7 La qualità della vita nel paziente con arteriopatia periferica e la sua valutazione

La qualità della vita del paziente con AOP è fortemente ridotta rispetto alla popolazione sana di pari età e sesso (95-98) e spesso tale aspetto non è percepito dal medico, ed in particolare dal chirurgo vascolare (98) ma ad oggi vi sono evidenze scientifiche rilevanti che sottolineano questo aspetto.

Inoltre gli indici comunemente utilizzati nella pratica clinica per valutare lo stato di gravità della malattia, come ad esempio l'ABI, e spesso alcuni test di valutazione funzionale correlano scarsamente con l'impatto negativo globale della malattia sulla QoL del paziente stesso. Tale impatto è legato alla riduzione di autonomia, alla percezione continua del dolore, all'incapacità di svolgere le normali attività lavorative o di relazione ed è legato allo stile di vita del paziente stesso.

La valutazione della QoL è un elemento indispensabile per la gestione completa e globale di qualsiasi tipologia di paziente. Il concetto di QoL è inteso come un costrutto multidimensionale che comprende appunto diverse dimensioni: fisiche, psicologiche e sociali, soggettivamente valutate. La QoL è anche definita come il grado in cui le persone percepiscono se stessi fisicamente, emotivamente e socialmente. In senso generale, qualità di vita è ciò che rende la vita degna di essere vissuta (99). Una ridotta qualità di vita è stata associata ad un aumentato di un decorso clinico e una prognosi scadente (100) e alla comparsa di depressione particolarmente in certi gruppi di pazienti quali le giovani donne (101).

Quindi, per meglio comprendere la condizione di base e l'evoluzione clinica della malattia arteriosa periferica e il suo trattamento, è utile integrare misure di outcome clinico con i dati derivati dalla percezione del paziente. Inoltre ogni successo procedurale non va valutato solo in termini di un buon risultato strumentale ma anche alla luce delle sue conseguenze sulla vita quotidiana futura dei pazienti stessi (102).

Dunque un approccio globale, deve includere misure emodinamiche, di capacità funzionale, di mobilità, ma anche misure volte a graduare la percezione della disabilità da parte del paziente, quali gli strumenti di valutazione della QoL (71, 103). L'utilizzo di strumenti di valutazione della QoL come misure di outcome, anche primario, è infatti indicato in quanto qualsiasi trattamento dovrebbe essere mirato alla riduzione dei sintomi agli arti inferiori per migliorare la percezione della qualità della vita (104).

Poiché la QoL è una misura strettamente soggettiva, essa generalmente è valutata attraverso questionari compilati direttamente dal paziente stesso o attraverso interviste (preferite nei pazienti). Tali questionari possono riguardare un ampio spettro di condizioni presenti in diverse patologie (questionari generici) o valutare l'impatto sulla QoL di aspetti peculiari delle singole patologie (questionari specifici).

1.7.1 Questionari generici

Strumenti generici di misura della QoL sono oramai di utilizzo comune, applicabili anche ad ampie popolazioni, e non dipendenti da una patologia o da un trattamento. Proprio grazie alla loro natura generale, consente loro di essere facilmente confrontati sia fra pazienti a diverse patologie e anche fra pazienti e soggetti sani. D'altro canto però gli strumenti generici possono non essere sufficientemente sensibili per rilevare piccoli, ma clinicamente significativi, cambiamenti, in quanto non si concentrano su un problema o una patologia specifica (105).

Probabilmente il questionario generico più utilizzato è il Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) (106). Esso include 36 items che coprono diversi aspetti della qualità della vita e che vanno a generare 8 domini di risposte, ognuno con il proprio score (AF= attività fisica; RF= ruolo fisico; DF= dolore fisico; SG= salute generale; VT= vitalità; RE= ruolo emotivo; AS= attività sociali; SM= salute mentale). I risultati possono poi essere riassunti in due scale sommarie, per la Sfera Fisica (ISF) e per la Sfera Mentale (ISM). Gli score per ogni dominio possono variare fra 0 e 100, dove 100 rappresenta la miglior percezione possibile di qualità della vita. Il questionario è stato ampiamente utilizzato nei pazienti con AOP (107-110) e rappresenta un utile strumento di confronto per analisi di popolazione all'interno del sistema sanitario.

Più recentemente è stato proposto (111) il questionario SF-12, versione abbreviata dell'SF-36 e composto da solo 12 items. Esso è stato realizzato estrapolando, da 6 delle 8 scale del questionario SF-36, 10 domande che fossero in grado di spiegare almeno il 90% della varianza dei due score principali (ISF e ISM) dell'SF-36. Sono poi state aggiunte successivamente altre 2 domande per fornire una completa descrizione delle 8 scale presenti nel SF-36. Questa più sintetica versione, ha dato risultati soddisfacenti; infatti numerosi studi, condotti anche sulla popolazione italiana (112), hanno mostrato che gli indici sintetici del questionario SF-12 correlano in maniera altamente significativa, con valori compresi fra 0,93 e 0,97, con gli score del questionario SF-36.

Un altro questionario generico di misura dello stato di salute, tradotto anche in lingua italiana, è il Nottingham Health Profile (NHP) (113) che misura la disabilità del paziente

mediante 38 domande suddivise in 6 domini: mobilità, dolore, sonno, energia, isolamento sociale e stato emozionale. Gli items prevedono un sistema di risposta dicotomico (sì/no) e il punteggio per ciascuna sezione è compreso tra 0 e 100, dove a score inferiore corrisponde una migliore QoL. A differenza dell'SF-36, che rileva anche stati positivi, il NHP misura esclusivamente la disabilità. Di conseguenza il suo utilizzo è consigliato nei pazienti portatori di patologie, ma non è indicato per indagini sullo stato di salute di popolazioni sane. Anche per questo questionario è stata creata una versione abbreviata, costituita da 21 items e denominata NHP-D; quest'ultima è derivata dall'eliminazione del dominio fisico e pertanto è maggiormente incentrata sullo status soggettivo-emozionale dei soggetti.

Infine il questionario generico EuroQol (EQ-5D) mira ad indagare 5 dimensioni: mobilità, cura di se stessi, attività abituali, dolore, ansia/depressione. Per ciascun dominio il questionario richiede al soggetto di riferire problematiche gravi, moderate o assenza di problematiche per il dominio stesso (114). L'EQ-5D include inoltre una scala visuo-analogica da 0 a 100 dove il paziente riporta il livello percepito del proprio stato di salute. L'EQ-5D è uno strumento ampiamente utilizzato in numerosi paesi ed è disponibile anche in lingua italiana.

1.7.2 Questionari specifici

Strumenti maggiormente specifici per la misurazione della qualità della vita sono progettati per approfondire i problemi e le limitazioni derivanti dalle diverse patologie. Il motivo principale che ha portato allo sviluppo di questionari specifici nasce dal fatto che gli strumenti generici spesso si rivelavano poco sensibili nel riconoscere le differenze di outcome nei grandi trial clinici (115,116). Quando si sceglie infatti uno strumento di misura della qualità della vita come misura di outcome negli studi in pazienti con CI, accanto ai questionari generici sopracitati, dovrebbero essere presi in considerazione questionari specifici per l'AOP, in quanto questi pazienti spesso non sono affetti solamente da stenosi od occlusioni agli arti inferiori, ma spesso anche da alcune comorbidità correlate che potrebbero negativamente influenzare la QoL anche dopo una procedura interventistica vascolare anche di successo.

Il Vascular Quality of Life Questionnaire, sviluppato da Morgan e collaboratori nel 2001 (117) è un esempio di questionario specifico per i pazienti con AOP. Questo questionario è stato tradotto in diverse lingue, ed è considerato come uno dei migliori questionari specifici di misura della QoL nei pazienti con CI (116, 118). È composto da 25 items, suddivisi in 5 domini: attività svolte (8 items), sintomi (4 items), dolore (4 items), stato emozionale (7

items), ruolo sociale (2 items). Ogni domanda ha una scala Likert di risposta da 1 a 7; da qui viene generato uno score totale per il questionario, ed uno score per ogni dominio, con valori che vanno da 1 (peggiore qualità della vita) a 7 (migliore).

Un secondo questionario specifico è rappresentato dalla Claudication Scale (CLAU-S). Sviluppata in Germania nel 1985, ha subito diversi adattamenti dalla versione originale composta da 80 domande raggruppate in nove domini. La versione più recente, ed attualmente utilizzata è composta da 47 domande raggruppate in cinque domini: vita quotidiana, vita sociale, dolore, apprensione relativa alla malattia e “stato d’animo” (costituito dagli ultimi quattro domini della versione originale: depressione, astenia, vitalità e rabbia per la propria condizione). La CLAU-S, non ancora disponibile in lingua italiana, è ben accettata dal paziente, oltre a risultare di facile comprensione e rapida compilazione (119). Il punteggio viene calcolato, indipendentemente per ciascun dominio, facendo la media tra i punteggi delle singole domande (con uno score compreso tra 0 e 100, dove i punteggi più elevati rappresentano una migliore QoL). La CLAU-S si è rivelata altamente correlata alle valutazioni cliniche (in particolar modo per i domini della vita quotidiana e del dolore) e si è dimostrata in grado di discriminare tra pazienti in diverso stadio di malattia (119).

Il Peripheral Artery Questionnaire (PAQ) è un questionario specifico proposto da Spertus e collaboratori nel 2004 (120, 121). Esso è composto da 20 domande per determinare la limitazione fisica, i sintomi (frequenza, severità e modificazioni), la funzione sociale e la soddisfazione del trattamento terapeutico ricevuto. Lo score ottenuto dalla somma dei punteggi per ogni singolo dominio viene convertito in una scala da 0 a 100, dove a punteggio maggiore corrisponde minore limitazione fisica, QoL e maggiore soddisfazione dal trattamento ricevuto.

Il Sickness Impact Profile-Intermittent Claudication (SIPIC) è costituito da 12 domande appositamente selezionate dal questionario generico Sickness Impact Profile per la valutazione della QoL. Le 12 domande costituenti il SIPIC sono state estratte dalle categorie deambulazione, mobilità, sonno e riposo, gestione della casa, interazione sociale, stato di allarme. Il punteggio totale è rappresentato dalla somma delle domande e sarà compreso fra 0 e 12 (dove a score minore corrisponde la migliore QoL). Dallo studio di validazione del questionario (122), è emerso che il SIPIC ha una buona affidabilità anche nel valutare la QoL nei pazienti claudicanti e con comorbidità.

Altri strumenti specifici disponibili per la valutazione della Qualità della vita sono rappresentati dalla ARTEMIS Scale (123) e dal Peripheral Arterial Occlusive Disease 86 Questionnaire (124).

Alla luce di questa grande quantità di strumenti disponibili in letteratura per la misura della QoL, la scelta migliore, per scopi di ricerca, probabilmente è una combinazione fra questionari generici e specifici, in quanto i primi consentono un confronto con altre condizioni patologiche o con popolazioni di riferimento, mentre i secondi aggiungono sensibilità e sono in grado di riconoscere la minima differenza significativa per il paziente (125) in risposta ai differenti trattamenti (116).

1.8 Il trattamento dell'arteriopatia periferica

Il trattamento della AOP è strettamente collegata allo stadio clinico. Lo stadio intermedio della CI è quello di interesse in questa trattazione.

Il trattamento dei pazienti con CI mira a ridurre il rischio cardiovascolare, a elevare la performance fisica e migliorare la QoL (126). Si basa quindi sostanzialmente su due strategie. La prima comprende l'abbattimento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (cardio e cerebrovascolari) imputabili alla malattia aterosclerotica, e la seconda riguarda la gestione del sintomo della claudicatio. Questo richiede quindi un approccio globale volto a modificare quando possibile i fattori di rischio, l'ottimizzazione della terapia medica, esercizio fisico e, a volte, rivascolarizzazione (127). Inoltre, misurazioni aggiuntive come un supporto psicologico possono essere importanti per incoraggiare i pazienti con CI a modificare lo stile di vita, incrementando, ad esempio, l'attività fisica (87, 88).

1.8.1 Modificazione dei fattori di rischio e terapia medica

La terapia medica impostata nei pazienti con CI è solitamente incentrata sul controllo dell'aterosclerosi e sulla modificazione dei fattori di rischio. Comunque, nonostante evidenze ormai consolidate, anche i fattori di rischio universalmente riconosciuti possono non essere trattati in maniera ottimale (128). La cessazione del fumo è probabilmente la maniera più efficace per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, e può includere la somministrazione di nicotina o di antagonisti parziali della nicotina (129). La terapia antiaggregante in forma di aspirina riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (130) ed è raccomandata nella gestione dell'AOP sia con lo scopo di rallentare l'evoluzione della patologia aterosclerotica di base sia nella prevenzione delle restenosi post-operatorie. (32, 131, 132); il Clopidogrel rappresenta un'efficace alternativa (133, 134), nei pazienti intolleranti all'Aspirina (132). Anche la combinazione fra i due può essere considerata in casi ad alto rischio (135), ma il moderato aumento di attività antiaggregante è controbilanciato da un aumentato rischio di emorragie (136). I farmaci

anticoagulanti, invece, vengono utilizzati come prevenzione terziaria nei pazienti sottoposti ad interventi di rivascularizzazione femoro-distale.

L'uso di statine è largamente raccomandato nei pazienti con CI ed è stato dimostrato ridurre gli eventi cardiovascolari a lungo termine indipendentemente dai livelli di partenza di colesterolo (137). La prescrizione di statine quasi ad ogni pazienti con AOP è stata raccomandata recentemente dalle linee guida dello UK National Institute for Health and Clinical Excellence (134). Inoltre le statine possono migliorare anche la capacità deambulatoria in questi pazienti (138-140).

Tutti i pazienti con CI ed elevati valori di pressione sistolica dovrebbero ricevere un trattamento antipertensivo per ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori. Infatti nel documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica TASC II, gli ACE inibitori o i diuretici vengono indicati come un appropriato primo approccio al trattamento dell'ipertensione (32). L'ACE inibitore "Ramipril", confrontato con il placebo, è risultato essere in grado di aumentare la massima distanza percorsa al tappeto rotante nei pazienti con CI dopo due anni (141) e perciò dovrebbe essere preferito come farmaco per la gestione dell'ipertensione dei pazienti con CI. In ogni caso, è rilevante effettuare un monitoraggio della funzionalità renale, in quanto una grande proporzione di questi pazienti presenta anche patologia stenotica o occlusiva alle arterie renali (127), e in questi pazienti la somministrazione di ACE-inibitori può favorire l'insorgenza o la progressione di insufficienza renale.

Miglioramenti nel controllo del compenso metabolico del diabete sono stati osservati strettamente correlati ad una riduzione della progressione delle malattie cardiovascolari (142), ma studi mirati nei pazienti AOP non sono disponibili. In ogni caso, estrapolando i risultati dagli altri distretti vascolari, molte linee guida per la gestione dell'AOP raccomandano un rigoroso controllo della glicemia nei pazienti diabetici con AOP (32, 143).

Inoltre sono in commercio anche alcuni farmaci specificatamente disegnati per migliorare l'autonomia del cammino nei pazienti con CI. Questi sono il Cilostazolo, il Naftidrofurile (144) e la Pentossifillina (145).

Nonostante il meccanismo di azione del Cilostazolo sia ancora in parte sconosciuto, gli effetti del farmaco sulla CI sono per la maggior parte attribuiti alle sue proprietà vasodilatatorie mediate dall'adenosina monofosfato ciclica e dalla sua attività antiaggregante (146). Gli effetti positivi del Cilostazolo sulla capacità funzionale sono state dimostrate in vari studi (147, 148), con conseguente miglioramento della QoL (149). Una Cochrane review del 2008, basata su 8 studi randomizzati controllati, ha concluso che il

Cilostazolo migliora la distanza di cammino ai sintomi, la massima distanza possibile e la qualità della vita nei pazienti con AOP e CI (150). In una recente revisione sistematica della letteratura che ha messo a confronto l'efficacia dei diversi farmaci vasoattivi, sia il Cilostazolo che il Naftidrofurile sono risultati efficaci per il trattamento della CI (151). In quello studio inoltre, il Naftidrofurile è risultato il farmaco con maggior efficacia fra i due, ma non sono disponibili dati a lungo termine dell'effettiva sicurezza ed efficacia di questa molecola. Invece gli effetti a lungo termine del Cilostazolo sono stati testati nello studio CASTLE (152) ove si è osservato che la mortalità per tutte le cause e in particolare cardiovascolare, così come la frequenza di episodi di gravi emorragie era simile ai pazienti trattati con placebo (152). La limitazione principale dello studio riguardava il campione relativamente ridotto di soggetti studiati, non sufficiente per rilevare piccole reazioni avverse. Inoltre è stato dimostrato come il Cilostazolo sia efficace nel ridurre l'iperplasia intimale (153) e proprio per questa ragione potrebbe offrire un vantaggio ulteriore se utilizzato dopo le procedure invasive di rivascolarizzazione (154, 155).

1.8.2 Terapia chirurgica

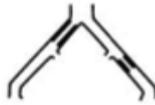
La procedura ideale di rivascolarizzazione varia in relazione al grado di severità delle lesioni stesse. A tal proposito, il documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica TASC II (32) ha classificato in quattro gruppi (dalla A alla D) le lesioni aorto-iliache e femoro-poplitee, associandole ad un determinato tipo di trattamento (Fig. H, I).

La terapia endovascolare è il trattamento di scelta per le lesioni di tipo "A"; il metodo endovascolare fornisce risultati sufficientemente buoni per le lesioni di tipo "B" tanto che è comunque il trattamento di prima scelta in questo caso, a meno che non sia richiesta una rivascolarizzazione chirurgica per il trattamento di altre lesioni associate nella medesima sede; lesioni di tipo "C" producono migliori risultati a lungo termine dopo rivascolarizzazione chirurgica e pertanto il trattamento endovascolare va riservato solo ai pazienti ad alto rischio chirurgico; le lesioni di tipo "D" non consentono risultati accettabili con il trattamento endovascolare, tanto che esso non è giustificabile come di prima scelta.

La maggior parte dei quadri di AOP che richiedono intervento sono però generalmente caratterizzati da più lesioni, ad uno o a più livelli, pertanto tali schemi sono limitati dalla necessità di considerare individualmente il tipo di lesione.

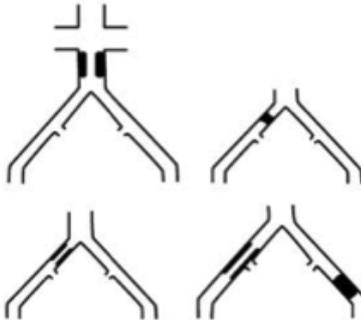
Lesioni tipo A

- Stenosi unilaterale o bilaterale di CIA
- Piccola singola stenosi unilaterale o bilaterale di EIA (≤ 3 cm)



Lesioni tipo B

- Piccola stenosi (≤ 3 cm) dell'aorta infrarenale
- Occlusione unilaterale CIA
- Singola o multipla stenosi di 3-10 cm interessante la EIA e non estendendosi a CFA
- Occlusione unilaterale EIA non coinvolgente l'origine dell'iliaca interna o CFA



Lesioni tipo C

- Occlusione bilaterale CIA
- Stenosi bilaterale EIA lunga 3-10 cm non estesa alla CFA
- Stenosi unilaterale EIA estesa alla CFA
- Occlusione unilaterale EIA che coinvolge l'origine dell'iliaca interna e/o CFA
- Occlusione unilaterale molto calcifica della EIA con o senza coinvolgimento dell'origine dell'iliaca interna e/o CFA



Lesioni tipo D

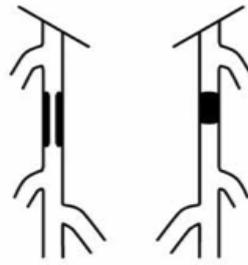
- Occlusione aorto-iliaca infrarenale
- Malattia diffusa interessante l'aorta ed entrambi le ilia- che richiedenti trattamento
- Multiple stenosi diffuse della CIA, EIA, CFA unilaterale
- Occlusione unilaterale di entrambe CIA e EIA
- Occlusione bilaterale di EIA
- Stenosi iliache in pazienti con AAA richiedenti trattamento e non suscettibili di posizionamento di endograft o altre lesioni che richiedono chirurgia tradizionale aortica o iliaca



Figura H. Classificazione delle lesioni aorto-iliache. Immagine riprodotta da Novo S et al. *G Ital Cardiol.* 2007.

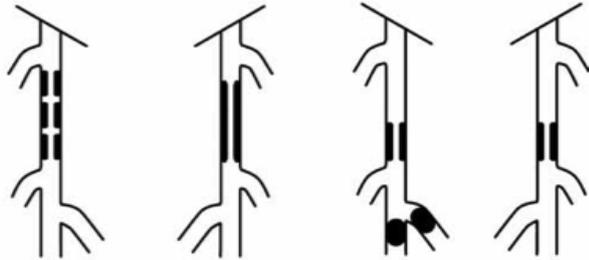
Lesioni tipo A

- Singola stenosi di lunghezza ≤ 10 cm.
- Singola occlusione di lunghezza ≤ 5 cm)



Lesioni tipo B

- Multiple lesioni (stenosi o occlusioni), ciascuna ≤ 5 cm.
- Singola stenosi o occlusione ≤ 5 cm non coinvolgente l'arteria poplitea infragenicolata
- Singole o multiple lesioni in assenza di vasi tibiali continui per migliorare l'afflusso di sangue nel bypass distale
- Occlusione calcifica severa di lunghezza ≤ 5 cm
- Singola stenosi poplitea



Lesioni tipo C

- Multiple stenosi od occlusioni di lunghezza totale ≤ 15 cm con o senza calcificazione
- Stenosi od occlusioni ricorrenti che necessitano di trattamento dopo due interventi endovascolari



Lesioni tipo D

- Occlusione cronica totale di CFA o SFA (>20 cm, coinvolgente l'arteria poplitea)
- Occlusione cronica totale dell'arteria poplitea e della triforcazione vasale prossimale

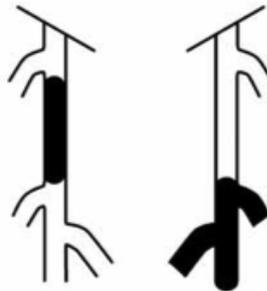


Figura I. Classificazione delle lesioni femoro-poplitea. Immagine riprodotta da Novo S et al. *G Ital Cardiol.* 2007.

Chirurgia Endovascolare: l'utilizzo della chirurgia endovascolare si è ormai ampiamente diffuso. La grande evoluzione dei materiali (introduttori, guide, cateteri angiografici, *cateteri a palloncino*, *stent* ed *endoprotesi*) ha consentito di estendere le indicazioni ad un numero progressivamente crescente di pazienti. Il primo di questi nuovi approcci è l'angioplastica transluminale percutanea (Percutaneous Transluminal Angioplasty, PTA) dove un palloncino ad alta pressione è usato per riaprire un vaso ostruito. Tuttavia, a causa dell'elevata percentuale di recidive, possono rendersi necessarie metodiche alternative. All'interno del vaso, in corrispondenza dell'ostruzione, viene spesso impiantato uno stent (tubo metallico a rete). Gli stent sono molto resistenti e riescono a ristabilire la pervietà del vaso molto meglio che il palloncino da solo. Inoltre, la percentuale di recidive è inferiore. Gli stent danno i risultati migliori nelle arterie di grosso calibro con un flusso elevato (iliache e renali). Funzionano meno bene nelle arterie di minor calibro o quando l'ostruzione è lunga. La chirurgia endovascolare può anche essere impiegata assieme alla chirurgia convenzionale consentendo al chirurgo di disporre di una ampia gamma di soluzioni tecniche per correggere simultaneamente e con ridotta invasività lesioni stenotriche a localizzazione polidistrettuale.

Bypass: i bypass sono tubi protesici o segmenti venosi autologhi anastomizzati sul vaso al di sopra e al di sotto della lesione. I materiali più utilizzati per le protesi arteriose nei bypass del tratto aorto-iliaco sono il poliestere sintetico o il politetrafluoroetilene. Entrambi possono essere utilizzati per le ostruzioni femoro-poplitee o tibiali, qualora non sia disponibile la vena safena. Gli interventi che utilizzano la sostituzione protesica mediante bypass sono tecnicamente più semplici rispetto alla Tromboendarterectomia (TEA) e caratterizzati da tempi operatori più brevi, inoltre sono particolarmente vantaggiosi nei pazienti anziani o con rischio operatorio aumentato. Fanno eccezione i bypass femoro-tibiali, interventi complessi che vanno riservati ai casi in cui è in pericolo la salvezza dell'arto. Gli svantaggi del bypass (ad eccezione delle protesi venose) sono sostanzialmente riconducibili alla presenza del materiale protesico che, anche se in una percentuale di casi molto ridotta, può essere la causa di temibili complicanze (infezioni, pseudoaneurismi).

I bypass possono essere suddivisi in base al distretto arterioso: per le ostruzioni aortiche e aorto-iliache si utilizza il *bypass aorto-bifemorale*, per le ostruzioni di un solo asse iliaco il *bypass aorto-femorale* o *iliaco-femorale*, per le lesioni localizzate al distretto femoro-popliteo-tibiale il *bypass femoro-popliteo* sopra o sottogenicolare e il *bypass femoro-tibiale*. Nei pazienti a rischio chirurgico molto elevato si può far ricorso ai *bypass*

extranatomici axillo-bifemorale (obliterazioni aorto-iliache bilaterali) e crossover femoro-femorali (obliterazioni iliache monolaterali).

Tromboendarterectomia: l'intervento di TEA, nelle due varianti a cielo aperto e a cielo semicoperto, permette l'asportazione della placca ateromasica insieme all'endoarteria ammalata. Anche se tecnicamente impegnativo, questo tipo di operazione può tuttavia offrire, in mani esperte, elevate garanzie di successo e di durata a distanza. La presenza di estese calcificazioni e di un elevato rischio operatorio possono rappresentare delle controindicazioni relative all'intervento, mentre una controindicazione assoluta viene dalle lesioni aneurismatiche, dai kinking, dalle arteriti.

La scelta del miglior metodo di rivascularizzazione per il trattamento dell'AOP si basa su un bilancio tra il rischio legato ad uno specifico intervento e il grado e la durata dei miglioramenti ottenuti con tale procedura. L'adeguato "inflow" e l'appropriato "outflow" sono necessari per mantenere ben funzionante un segmento rivascularizzato. La sede e le caratteristiche della malattia devono essere valutate prima di qualsiasi procedura di rivascularizzazione al fine di individuare quella più appropriata (142).

In generale, i risultati della rivascularizzazione dipendono dall'estensione della malattia nell'albero arterioso ("inflow", "outflow", dimensione e lunghezza del segmento malato), il grado della malattia sistemica (le comorbidità possono influenzare l'aspettativa di vita e la pervietà del graft) e il tipo di procedura eseguita. Tutto quello che si ricava dai trial deve essere calato nella situazione individuale del singolo paziente, considerando tutte le sue comorbidità al fine di poter prendere delle decisioni riguardo al trattamento.

1.8.3 *Esercizio fisico*

L'esercizio fisico, ed in particolare il cammino, è stato proposto come metodo terapeutico per la *claudicatio intermittens* risale al 1898 (156). Da allora numerosi studi hanno evidenziato che l'esercizio fisico è un importante ed efficace metodo terapeutico per l'AOP allo stadio II di Fontaine, con una bassissima morbilità e mortalità. L'efficacia dell'attività fisica riabilitativa basata sulla deambulazione è stata infatti dimostrata a partire dal 1966, quando il primo studio controllato e randomizzato sull'esercizio fisico in soggetti con AOP evidenziò un marcato miglioramento nella distanza percorsa. Gli obiettivi primari di questo studio e di altri successivi sono rappresentati dal tempo o distanza massimi di deambulazione e dal tempo o distanza massimi di deambulazione senza dolore, opportunamente misurati. Da allora utilità ed efficacia dell'allenamento sono state messe in evidenza da numerosi studi, peraltro spesso condotti su un ristretto numero di pazienti o non randomizzati, unitamente ad alcune metanalisi (157, 158). Oltre alla capacità di

camminare per tratti più lunghi a velocità più elevata si sono anche evidenziati favorevoli adattamenti cardiorespiratori (159-161). Sono ipotizzabili più meccanismi d'azione attraverso i quali l'esercizio fisico sarebbe in grado di apportare miglioramenti della *claudicatio* (162): 1) effetti sul flusso ematico, quali la redistribuzione del sangue ai vari gruppi muscolari attivi, l'aumento dell'attività dell'ossido nitrico e della densità capillare (neoangiogenesi), il miglioramento della reologia, l'induzione della vasodilatazione endotelio dipendente; 2) effetti sul metabolismo muscolare quali l'aumento delle capacità estrattive ed ossidative, il miglioramento del metabolismo della carnitina, il preconditionamento ischemico e 3) effetti più generali quali la riduzione dei fattori di rischio aterosclerotico, la riduzione dei markers di infiammazione cronica, il miglioramento della meccanica della marcia, il miglioramento della funzionalità cardiaca (32, 163-166).

Le attuali indicazioni per lo svolgimento dell'esercizio prevedono 3 sessioni di lavoro per settimana, costituite da 45 minuti di cammino intermittente su treadmill sotto supervisione per un periodo di almeno 12 settimane (32, 159).

Raccomandazione 14. *L'esercizio-terapia nella claudicatio intermittens*

- L'esercizio sorvegliato dovrebbe essere reso disponibile come parte del trattamento iniziale per tutti i pazienti con AOP [A].
- I programmi più efficaci impiegano esercizi al treadmill o percorsi di camminata che sono di intensità sufficiente per indurre la claudicatio, seguiti dal riposo, nel corso di una sessione di 30-60 min. Le sessioni di esercizio sono tipicamente svolte 3 volte alla settimana per 3 mesi [A].

Figura J. Raccomandazioni per l'esercizio terapia. Immagine riprodotta da Novo S et al. *G Ital Cardiol.* 2007.

Programmi di esercizio fisico in supervisione (SET), svolti nei dipartimenti di riabilitazione, si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'autonomia di cammino rispetto a programmi non in supervisione o a soggetti di controllo (167), oltre a potenziare gli effetti della rivascolarizzazione quando utilizzati in maniera aggiuntiva alla procedura chirurgica (168). Tale modello di lavoro, che consente una corretta e precisa somministrazione del carico lavorativo al paziente, presenta però alcune importanti criticità. La prima è che per problemi economici (costi di gestione, mancato rimborso da parte delle assicurazioni, ecc.) questi programmi non sono disponibili per la maggior parte dei pazienti con CI (108, 169-

171). Inoltre l'adesione a programmi di esercizio in supervisione risulta essere generalmente bassa (172, 173) per la necessità del paziente di recarsi con frequenza in ospedale. Inoltre, l'efficacia a lungo termine di SET da dimostrare (134,167) per l'incapacità di incidere sul comportamento del paziente e indurlo ad attività di cammino quotidiana (86, 174). Infine i criteri di selezione proposti per l'esercizio, che è svolto a relativa alta intensità (al dolore), riducono il potenziale numero di soggetti eleggibili.

In alternativa sono stati proposti programmi domiciliari home-based senza assistenza e supervisione nei quali il paziente riceve un consiglio a svolgere attività fisica costante con determinate indicazioni. Una recente Cochrane review (167) ha confermato la maggior efficacia degli esercizi in supervisione rispetto ai non supervisionati o a quelli domiciliari strutturati disponibili anche se le variazioni osservate non hanno evidenziato un effetto significativo sui parametri di qualità della vita. Il beneficio dunque non ha una rilevanza clinica (167).

Progressivamente stanno però acquisendo interesse programmi di esercizio non in supervisione ma strutturati (structured home-based, SHB) e con prescrizione precisa del programma di esercizio e modalità di controllo seriate dell'esecuzione e dell'adesione al programma. Questi programmi possono riunire parte dei benefici dei programmi in supervisione risolvendo alcune criticità (costi-trasferimenti) pur con i limiti legati a corretta esecuzione del programma ed adesione ad esso del paziente.

Una proposta in questo ambito è stata sviluppata e validata in questi anni presso il Centro Malattie Vascolari dell'Università di Ferrara, attraverso il Programma di Riabilitazione Vascolare. Tale modello (Test in-Train out, Ti-To) prevede la completa esecuzione dell'esercizio a domicilio e controlli circa mensili in struttura per aggiornare il programma di lavoro. La velocità di esercizio a domicilio, prevede un'intensità di cammino appena al di sotto della velocità di soglia del dolore identificata in una prova incrementale eseguita al treadmill (80, 175). Il programma ha evidenziato significativi miglioramenti funzionali, emodinamici, cardiovascolari e di qualità della vita (176, 177), superiori a quelli osservati in pazienti avviati a un programma semplicemente consigliato, oltre a un rapporto costo-efficacia molto favorevole (177).

2. Razionale dello studio e scopo del lavoro

Il lavoro presentato vuole accendere la luce sul problema della gestione dell'arteriopatia periferica nell'anziano. L'invecchiamento della popolazione e la riduzione delle risorse economiche disponibili per i sistemi sanitari assistenziali, richiederà per questa malattia soluzioni terapeutiche plausibili e sostenibili per il paziente e per il sistema sanitario.

In letteratura gli studi di confronto tra approccio invasivo alla *claudicatio* e impiego dell'esercizio terapeutico hanno generalmente riguardato popolazioni con ampio range di età e dunque con problematiche sociali, di QoL e di comorbidità molto diverse tra loro. Il presente studio pone invece al centro una precisa popolazione, quella dell'anziano con patologie croniche e con disabilità moderata-severa del cammino a cui vengono somministrate due diverse forme di trattamento, l'uno tradizionale invasivo e l'altro sperimentale non invasivo.

Il trattamento invasivo però a differenza degli studi precedenti cerca di riprodurre un modello reale e non "artificiale". Non utilizza solo la rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica, come spesso in letteratura, ma la migliore opzione interventistica (endovascolare, open o entrambe), anche bilaterale, determinata dal team chirurgico e possibile per quel paziente con arteriopatia periferica.

Inoltre la letteratura scientifica riporta per lo più lavori di confronto fra trattamento invasivo ed esercizio proposto in supervisione. Attualmente però, nessuno studio ha messo a confronto la terapia invasiva con un programma di esercizio strutturato domiciliare. L'opzione non invasiva presentata nello studio è invece basata su tale tipologia di intervento, incentrato sull'esercizio strutturato, accuratamente prescritto e svolto integralmente a domicilio, attraverso un modello di gestione sostenibile. Il modello qui proposto è del resto alla base di un programma assistenziale già testato localmente con successo su oltre 1000 pazienti, e risultato efficace e a basso costo.

L'obiettivo principale dello studio è confrontare gli effetti a breve termine (16 settimane) derivanti dai due trattamenti sulla QoL percepita dai pazienti, ma anche su capacità funzionale, adattamenti vascolari e metabolici.

Lo studio pilota fornisce inoltre informazioni preliminari sul rapporto costo-efficacia dei due trattamenti proposti.

Questi aspetti peculiari con risvolti clinici e terapeutici di rilievo sono alla base del presente studio pilota, utile per valutare la fattibilità di un successivo trial clinico e per definire il calcolo del campione necessario per valutare l'efficacia dei trattamenti.

3. Soggetti e metodi

3.1 Disegno dello studio.

Il presente studio pilota randomizzato monocentrico, condotto dall'Università degli studi di Ferrara e dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara mira a confrontare gli effetti di un trattamento invasivo (endovascolare, chirurgico o combinato) con un programma strutturato di esercizio svolto a domicilio in pazienti anziani con CI di grado severo.

Lo studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico Locale (protocollo 47/2011, nella seduta del 26/05/2011) e tutti i pazienti partecipanti hanno firmato i moduli di consenso informato sia per l'inclusione nello studio che per il trattamento endovascolare / chirurgico, se randomizzati nel braccio relativo al trattamento invasivo.

Randomizzazione

La randomizzazione è stata effettuata sulla base di una lista generata da una piattaforma web da un esperto non coinvolto nello studio, con un rate di collocazione fra i due bracci dello studio di 1:2 (rivascolarizzazione, RIV : esercizio, EX). La scelta di questa tipologia di randomizzazione è stata effettuata in quanto gli effetti derivanti dallo specifico trattamento chirurgico proposto nello studio sono stati ipotizzati maggiori rispetto a quelli del programma di esercizio, come già riportato in altri studi analoghi (89).

3.2 Soggetti

I pazienti eleggibili sono stati identificati da una corte di 513 nuovi pazienti consecutivi afferenti all'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara fra Giugno 2011 e Giugno 2014.

Un chirurgo vascolare con esperienza eseguiva una prima valutazione per la possibile inclusione del paziente nello studio sulla base della storia clinica e dopo una valutazione completa mediante Eco-Color Doppler dell'albero arterioso periferico, esteso a aorta addominale, arteria iliaca comune ed esterna, arteria femorale profonda, superficiale e comune, arteria poplitea ed entrambi gli assi tibiali.

I pazienti considerati eleggibili dopo questo primo screening venivano sottoposti alla misurazione della capacità funzionale attraverso un test a carico costante al treadmill (velocità 3,0 kmh⁻¹ - pendenza 10%), per determinare la distanza ai sintomi (ICD) e la massima distanza percorribile (ACD).

I criteri di inclusione nello studio erano i seguenti:

- Età compresa fra 60 e 80 anni al momento del reclutamento;
- ABI a riposo minore o uguale di 0,8;
- Arteriopatia periferica di grado I e categoria 2-3 secondo la classificazione di Rutherford, con una condizione di claudicatio intermittens stabile e di grado moderato-severo da almeno 6 mesi;
- ICD inferiore a 100m, considerata come i primi sintomi riferiti dal paziente durante l'esecuzione del test a carico costante al treadmill;
- Riscontro alla diagnostica strumentale di una o più stenosi emodinamicamente significative, determinanti una riduzione del lume del vaso di almeno il 50% al distretto aorto-iliaco e/o femoro-popliteo, con indicazione alla rivascolarizzazione secondo il Documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica TASC II (32) (ad esempio anche in presenza di multiple lesioni monolaterali richiedenti più di una procedura interventistica);
- Presenza di una o più comorbidità, come ad esempio diabete o eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio o stroke).

I criteri di esclusione erano:

- Stadi di ischemia critica con dolore a riposo o presenza di lesioni trofiche, con classificazione di grado II, categoria 4 secondo Rutherford o maggiore;
- Presenza di aneurisma dell'aorta addominale;
- Patologie croniche in fase di scompenso, cardiopatia in atto, gravi patologie osteoarticolari, neurologiche, respiratorie e condizioni che precludano la partecipazione a programmi di esercizio (scompenso cardiaco classe NYHA III o superiori);
- Amputazioni o condizioni cliniche che controindicassero l'esecuzione dei protocolli di valutazione e dell'esercizio;
- Patologie concomitanti che potessero evocare sintomi di natura non vascolare agli arti inferiori con conseguente difficile individuazione ed identificazione della claudicatio intermittens (stenosi del canale vertebrale lombare, protrusioni discali multiple, ecc.);
- Lesioni endovascolari isolate al distretto sottopopliteo o non suscettibili di approccio chirurgico secondo il Documento di Consenso InterSocietario TransAtlantico per il trattamento dell'arteriopatia periferica TASC II (32);
- Accesso a programmi di riabilitazione nei 6 mesi precedenti la randomizzazione.

Ai pazienti che rispettavano tutti i criteri di inclusione veniva proposto l'arruolamento nello studio: qualora non fossero interessati a prendervi parte, i soggetti potevano ritirare il consenso precedentemente fornito.

3.3 *Interventi:*

Per ogni paziente inserito, gli interventi programmati sono iniziati entro 4 settimane dalla randomizzazione ad uno dei due trattamenti.

Trattamento invasivo

L'intervento chirurgico, endovascolare o la combinazione fra i due è stato programmato dall'equipe chirurgica composta da chirurghi vascolari con provata esperienza e radiologi interventisti. Per ogni paziente è stata scelta la procedura volta a ottenere il miglior risultato possibile dal punto di vista emodinamico. Al termine dell'intervento ogni paziente riceveva indicazioni generali sullo stile di vita da mantenere ed un consiglio standard di svolgere attività fisica a domicilio. Durante la visita di controllo a 4 settimane dall'intervento venivano eseguite le indagini strumentali per la verifica dell'efficacia dell'operazione stessa, secondo le abituali procedure in vigore.

Esercizio strutturato a domicilio

Il trattamento non invasivo consisteva nell'esecuzione di un programma di esercizio strutturato a domicilio prescritto durante le sessioni di valutazione funzionale svolte in ambulatorio (176).

Il programma prevedeva l'esecuzione di due sessioni giornaliere di cammino intervallato per 6 giorni a settimana. Nel corso di ogni sessione al paziente era richiesto di camminare per 1 minuto e di riposare (possibilmente seduto) per un minuto, per 10 volte consecutive, ad una velocità indicata (Tab. 1). L'intensità di esercizio prescritta risultava marcatamente inferiore alla velocità abituale di cammino e mediamente inferiore al 20-30% rispetto alla velocità di comparsa della claudicatio precedentemente determinata (67, 175). Tale velocità veniva convertita in frequenza di passo per consentire ai pazienti una esecuzione precisa a domicilio, camminando al ritmo imposto da un metronomo per musica ad essi fornito (176). L'esercizio veniva svolto solitamente in casa (in un corridoio, o in un garage riscaldato) per evitare limitazioni o influenze dovute alle condizioni climatiche. Durante lo studio sono state programmate due valutazioni di controllo (a 5 e 10 settimane dall'ingresso nel programma) per monitorare l'adesione del paziente al programma proposto e per aggiornare la prescrizione dell'esercizio. Il programma, che rimaneva

costante per quanto riguarda tempi di lavoro e recupero, prevedeva incrementi progressivi della velocità di cammino (Tab. 1) salvo in caso di interruzione forzata del programma. In tali occasioni la progressione del carico di lavoro veniva rallentata o comunque concordata telefonicamente con il team riabilitativo.

In caso di dubbi sulle modalità di esecuzione del programma o per la richiesta di informazioni, i pazienti potevano contattare telefonicamente il team riabilitativo (composto da un medico e da un tecnico dell'esercizio) per tutta la durata del programma.

Ai pazienti veniva chiesto inoltre di compilare un diario giornaliero su cui annotare l'avvenuta esecuzione dell'esercizio e gli eventuali sintomi comparsi durante la sua effettuazione. Ad un membro della famiglia (o un accompagnatore) nel corso della prima visita veniva quindi richiesto di verificare la corretta esecuzione del programma prescritto e la compilazione del diario.

Per entrambi i trattamenti, tutti i pazienti erano stati istruiti a comunicare tempestivamente al team di ricerca l'improvviso peggioramento del quadro vascolare o la comparsa di dolore a riposo.

3.4 Endpoints

L'outcome primario dello studio è rappresentato dalle modificazioni della percezione della qualità della vita al termine del periodo di osservazione, e in particolare della sfera fisica (ISF). Tale scelta deriva dall'importanza sempre crescente che ha assunto la misura della QoL nelle malattie cardiovascolari (178), dal suo utilizzo come endpoint primario in trials che valutano l'effetto di trattamenti (farmacologici, riabilitativi, interventistici) alla valutazione dei sintomi nelle malattie cardiovascolari (179) ma raramente nell'AOP, e sulla capacità di fornire una misura di risposta al trattamento che includa aspetti fisici, emozionali e sociali (179).

Fra gli outcome secondari sono stati considerati: le variazioni di autonomia nel cammino, determinate sia come mobilità che come capacità funzionale, le modificazioni emodinamiche e quelle metaboliche, ovvero le condizioni di ossigenazione al muscolo gastrocnemio. Sono infine valutati i rapporti di costo-efficacia dei due interventi.

3.5 Misure di outcome

Le misure di outcome sono state eseguite all'inizio del trattamento (T0) e dopo 4 mesi dalla procedura invasiva o dall'avvio del programma di esercizio strutturato (T4). Nel corso della visita svolta al baseline sono stati inoltre raccolti i dati demografici, antropometrici (statura, peso e calcolo dell'indice di massa corporea, BMI) ed esaminati,

direttamente o attraverso i referti di esami recenti (svolti nell'arco di 6 mesi prima della visita) in loro possesso, i fattori di rischio cardiovascolari (pressione arteriosa, profilo lipidico, emoglobina glicata) ed infiammatori (fibrinogeno, proteina C-reattiva).

Tutte le valutazioni sono state effettuate al pomeriggio, in un orario compreso fra le 13.30 e le 16.30 e in un ambiente a temperatura costante, dagli stessi esperti operatori, non in cieco rispetto al trattamento. I pazienti erano stati istruiti ad utilizzare abbigliamento comodo e calzature comode ed idonee, possibilmente sempre le stesse per ogni valutazione, di assumere sempre la terapia farmacologica abituale, dall'astenersi di assumere bevande contenenti caffeina nelle precedenti 12 ore, dal fumare nelle ore immediatamente precedenti la valutazione ed evitare lavori muscolari impegnativi ed inusuali nelle 24 ore precedenti la misurazione.

Prima di ogni valutazione erano state inoltre impartite al paziente istruzioni precise sulle modalità di esecuzione dei test e informazioni sulla importanza nel riferire con precisione il momento e la sede di comparsa dei sintomi periferici muscolari così come di altri eventuali sintomi (in particolare precordialgia e/o dispnea). Prima dell'effettuazione di test al tappeto rotante era prevista per ogni paziente una fase di familiarizzazione con lo strumento (Technogym RunRace® HC1200).

Per ragioni di sicurezza veniva inoltre raccomandato di utilizzare le maniglie laterali del tappeto nel corso di tutte le prove.

Nel corso di ogni prova è stata monitorata la frequenza cardiaca del paziente mediante una fascia con elettrodi munita di trasmettitore e applicata in sede precordiale, collegata a un cardiofrequenzimetro con memoria (Polar RS800CX, Polar Electro, Finland), posizionato al polso per la registrazione della frequenza cardiaca in continuo.

Le prove sono state effettuate a distanza di 10 minuti l'una dall'altra con il seguente ordine: misura della QoL mediante il questionario SF-36; ABI, test incrementale al tappeto rotante per la valutazione del metabolismo muscolare, test di misura della mobilità (6MWT), misurazione della capacità funzionale mediante test a carico costante al treadmill. (Fig. 1)

Qualità della vita.

La percezione della qualità della vita legata alla salute è stata misurata mediante la versione italiana (180) del questionario SF-36. Questo strumento non specifico per malattia si è dimostrato valido anche per pazienti con AOP (179) ed è considerato un'utile misura di outcome all'interno degli studi clinici (71). Il questionario SF-36 contiene 36 domande che si riferiscono alla salute del paziente nelle 4 settimane precedenti la somministrazione,

mirati ad esplorare 8 specifici domini denominati Attività Fisica (AF), Dolore Fisico (DF), Ruolo Fisico (RF) Salute Generale (SG), Ruolo Emotivo (RE), Attività Sociali (AS), Vitalità (VT), Salute Mentale (SM). Due scale maggiori racchiudono gli Items della Sfera Fisica (ISF) e della Sfera Mentale (ISM). Per ogni scala il punteggio è espresso in un range compreso fra 0 e 100, dove a score maggiore corrisponde una migliore qualità della vita.

Capacità funzionale

La capacità funzionale è stata valutata mediante un test al treadmill a carico costante. Il protocollo prevede una pendenza del 10% e una velocità di 3 Km^h⁻¹ che sono mantenute costanti per tutta la durata della prova. Vengono registrati i metri percorsi alla comparsa della CI (ICD) e i metri totali percorsi fino al momento in cui paziente chiede di interrompere la prova a causa del dolore (ACD). La prova poteva essere interrotta per la comparsa di altri sintomi (precordialgie, sindrome vertiginosa, severa dispnea) o al raggiungimento di valori di frequenza cardiaca prossimi al 80% della frequenza cardiaca massima teorica, precedentemente calcolata secondo la formula di Tanaka (181).

Mobilità.

La mobilità è stata valutata mediante il test dei 6 minuti di cammino (74, 76). Il test è stato svolto in un percorso precedentemente misurato e delimitato, composto da due tratti rettilinei di 10m di lunghezza, collegati fra loro da due curve di 1m, per un totale di 22m. Ai soggetti è stato chiesto di camminare, senza ulteriori incoraggiamenti da parte dell'operatore, lungo il percorso precedentemente descritto allo scopo di coprire la maggior distanza possibile nel tempo indicato. I soggetti potevano fermarsi e riposare in caso di fatica o sintomi limitanti (fatica, dolore ai muscoli degli arti inferiori ecc) e riprendere appena possibile. Al termine dei 6 minuti sono state registrate la distanza percorsa dal soggetto (6MWD) e la distanza alla comparsa di eventuali sintomi periferici (PFWD).

Valutazioni emodinamiche

I pazienti sono stati sottoposti a misurazione dell'ABI a riposo in accordo con gli standard riconosciuti (182). La valutazione è stata eseguita con paziente in clinostatismo dopo 5 minuti di riposo. Per ogni arto sono state rilevate la pressione sistolica a livello dell'arteria tibiale posteriore e della arteria pedidia mediante Doppler (Stereodop 448.S, Ultrasomed) con una sonda da 9,3 MHz e bracciale standard. È stata infine misurata la pressione arteriosa sistolica a livello di entrambe le braccia. Per il calcolo dell'ABI sono state

considerate il più alto valore di pressione misurato a livello della caviglia e il più alto valore misurato a livello delle due braccia.

Valutazione del metabolismo muscolare

La valutazione in maniera dinamica e non invasiva delle variazioni di ossigenazione muscolare al gastrocnemio è stata effettuata mediante la tecnica della spettroscopia a raggi infrarossi (94). Prima di procedere alle misure, veniva misurato per ogni paziente e per ogni arto il valore della plica al polpaccio, secondo le procedure standardizzate (183), grazie ad un plicometro secondo Holten-Tanner (Holtain Ltd, UK). All'altezza della medesima posizione della plica, ovvero sul ventre mediale del gastrocnemio, venivano posizionati e fissati con il nastro i sensori NIRS (Figg. 2, 3). La distanza fra il sensore ed il malleolo mediale per ogni paziente veniva misurata e registrata, in modo da mantenere il corretto posizionamento dei sensori durante la valutazione di follow-up. I sensori NIRS erano collegati ad uno strumento ad onda continua (Oxymon MK III, Artinis Medical System, the Netherlands), dotato di due canali (un canale sorgente di luce ed uno rilevatore), utilizzando una luce ad intensità modulata alla frequenza di 1 Hz ed i diodi laser a tre lunghezze d'onda (905, 850, and 770 nm), corrispondenti alle lunghezze d'onda di assorbimento di O₂Hb e HHb. La luce proveniente dai diodi laser, propagandosi attraverso i tessuti biologici, viene in parte assorbita e in parte dispersa da parte dei tessuti stessi per poi essere catturata dalle fibre rilevatrici. L'intensità della quota di luce raccolta fornisce informazioni dirette riguardo la concentrazione di O₂Hb e HHb. Altri parametri vengono invece calcolati dai precedenti, quali l'emoglobina totale (tHb - somma di O₂Hb e HHb) e l'emoglobina differenziale (dHb - differenza fra O₂Hb e HHb). Tali misure sono state sempre eseguite dallo stesso operatore con esperienza di questa tecnologia.

Il test (80), interamente svolto in assenza di pendenza, aveva inizio alla velocità di 1,5 Km^h⁻¹ con incrementi di 0,1 Km^h⁻¹ ogni 10 metri. Venivano annotata la velocità corrispondente alla comparsa del dolore crampiforme e la velocità massima (S_{max}), raggiunta per incapacità di proseguire a causa del dolore muscolare o per stanchezza generale o incapacità, puramente meccanica, di mantenere il passo alla velocità imposta dal nastro trasportatore. Il test poteva inoltre essere interrotto, come previsto dal protocollo originale (80), per la comparsa di altri sintomi (vertigini, algie precordiali) o al raggiungimento di valori di frequenza cardiaca prossimi al valore di frequenza cardiaca massima teorica precedentemente calcolata.

Al termine della sessione di test, i dati semiquantitativi raccolti con lo spettroscopio a raggi infrarossi sono stati analizzati grazie al software Oxysoft 2.0.47. I dati, trasferiti all'interno

di un foglio di calcolo elettronico (Microsoft Excel 2010) erano poi normalizzati al valore 0 (tenendo come valore basale il primo secondo di osservazione) ed analizzati grazie ad un software statistico (MedCalc 14.10.1; Medcalc Software, Mariakerke, Belgium) per il calcolo dell'area sotto la curva (AUC) (Fig. 4). Per l'analisi sono stati considerati i seguenti parametri: AUC per le tracce di O₂Hb, dHb e tHb alla Smax nel test basale ed alla stessa velocità registrata nel primo test durante la valutazione di follow-up.

L'analisi metabolica è stata limitata alla gamba peggiore per ogni paziente, definita dall'indice ABI più basso riscontrato, quando misurabile. In caso di incompribilità dei vasi arteriosi periferici, è stata presa in considerazione per l'analisi la gamba che presentava il maggior grado di deossigenazione al gastrocnemio.

Inoltre lo stesso test incrementale al treadmill, associato alla misurazione del metabolismo muscolare con tecnica NIRS, è stato effettuato da un gruppo di soggetti sani di confrontabile età e sesso. Per questa popolazione sono stati calcolati i valori di AUC per le tracce di O₂Hb, dHb e tHb, limitando però il calcolo alla velocità massima ottenuta dai pazienti in studio, per ottenere una stessa durata, in termini di secondi, della prova.

Analisi del rapporto costo-beneficio

L'analisi del rapporto costo-efficacia di ogni trattamento è stata effettuata prendendo in considerazione il costo (sorgente) per il servizio sanitario, ovvero il rimborso versato all'Azienda Ospedaliera a fronte del trattamento, in rapporto alle variazioni di mobilità e di capacità funzionale determinate dal trattamento stesso .

Per il Gruppo RIV è stato quindi considerato il raggruppamento omogeneo di diagnosi (diagnosis-related group, DRG) previsto per ogni periodo di ricovero relativo alla esecuzione del trattamento e alle fasi immediatamente successive. La somma dei valori dei singoli DRG è stata poi divisa per il numero di pazienti, ottenendo così un valore di rimborso medio per paziente del gruppo RIV.

Per il Gruppo EX: è stato considerato il rimborso regionale per ogni giornata di valutazione; la somma dei costi delle tre giornate di valutazione e prescrizione dell'esercizio è stata poi divisa per il numero di pazienti, ottenendo così un valore di rimborso medio per paziente anche per il gruppo EX.

Per entrambi i gruppi poi sono state calcolate le variazioni dei due indicatori di mobilità (PFWD e 6MWD) e di capacità funzionale (ICD e ACD) ottenute al follow up rispetto alla valutazione baseline.

Il rapporto costo-beneficio è stato calcolato dividendo il valore del rimborso medio per paziente con l'incremento medio dei parametri funzionali, per ognuno dei due gruppi.

3.6 *Analisi statistica*

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard. La distribuzione delle variabili in studio è stata verificata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnov. Le caratteristiche basali dei due gruppi in studio sono state confrontate mediante Fisher exact test e il T-test di Student per dati non appaiati.

Per meglio dimensionare l'efficacia dell'effetto ottenuto in risposta a ciascuno dei due trattamenti, e l'effettiva validità degli stessi nell'ambito di uno studio maggiore, sono state effettuate sia un'analisi "As Treated" (AT) comprendendo solamente i soggetti che avessero terminato lo studio, sia un'analisi "Intention-To-Treat" (ITT), considerando nelle procedure statistiche anche i soggetti che per vari motivi non avessero concluso lo studio. La gestione dei valori mancanti, nella seconda procedura, è stata approcciata con la modalità della Multiple Imputation, considerata la miglior modalità di sostituzione dei valori mancanti (184) negli studi clinici. La Multiple Imputation è stata eseguita attraverso il pacchetto statistico IBM-SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY, USA).

Le misure di outcome intragruppo sono state comparate mediante il T-Test di Student o il test di Wilcoxon per dati appaiati a seconda della distribuzione degli stessi. Sono state infine messe a confronto le variazioni (valore finale – valore iniziale) delle misurazioni di outcome utilizzando il T-test di Student o il Mann-Whitney U-test per dati non appaiati. È stato considerato significativo un valore di $p \leq 0,05$.

Il calcolo della Misura dell'effetto o Effect Size (ES) è stato effettuato considerando la differenza della media dei due campioni e la pooled standard deviation secondo la formula proposta per gruppi a diversa numerosità da Cohen (185) e considerando come significatività minima un valore $<0,2$; moderata fra 0,5 e 0,8 e alta un valore $>0,8$ (185).

Le variazioni ottenute a seguito dei trattamenti per la misura dell'outcome primario (QoL, ISF) sono state considerate clinicamente significative seconda la definizione di Minimal Important Difference (MID), cioè il più piccolo cambiamento, sia esso un beneficio o danno, ma che faccia pensare il paziente o il medico ad un cambiamento nella gestione della malattia. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la nella scala ISF del questionario SF-36 è stato utilizzato per calcolare il sample size per un futuro possibile studio randomizzato controllato di validazione.

L'analisi statistica è stata eseguita attraverso il pacchetto statistico Medcalc 12.14.0 (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

4. Risultati

Dei 513 soggetti valutati per l'inclusione all'interno dello studio, i 27 risultati eleggibili sono stati randomizzati nei due trattamenti previsti; (RIV n = 9; EX n = 18). Il numero dei pazienti esclusi e la causa di esclusione sono riportati in tabella 2. Il Consort Flow Diagram dello studio è rappresentato in figura 5.

I due gruppi in studio presentavano simili caratteristiche antropometriche e comorbidità (Tab. 3). Al baseline lo score relativo ai domini di qualità della vita, i valori di capacità funzionale e il grado di compromissione emodinamica sono risultati non significativamente diversi (Tab. 4). Unico elemento di diversità tra i gruppi è risultato il genere dei pazienti, con presenza significativamente maggiore del sesso femminile nel gruppo EX ($p = 0,050$).

Gruppo rivascolarizzazione:

8 dei 9 pazienti randomizzati in questo braccio dello studio, hanno ricevuto l'intervento previsto. Un paziente non è stato sottoposto a rivascolarizzazione per riscontro agli esami preoperatori di comorbidità che controindicavano la procedura chirurgica.

Degli 8 pazienti rivascolarizzati, 2 sono stati sottoposti a procedura endovascolare, 3 ad intervento chirurgico, e 3 pazienti sono stati trattati con una combinazione di entrambe le procedure. La descrizione degli interventi e dei segmenti arteriosi interessati è riportata in tabella 5.

Nessun evento avverso si è verificato in corso di intervento; durante la degenza post operatoria un paziente ha evidenziato una crisi di insufficienza respiratoria, con conseguente allungamento dei tempi di ricovero. Due pazienti non hanno completato lo studio per riscontro occasionale di patologia neoplastica durante il follow-up post operatorio.

Al follow up a 4 mesi dall'intervento, l'indagine Eco Doppler evidenziava ottimi esiti per tutte le procedure di rivascolarizzazione.

Gruppo esercizio:

Tutti i 18 pazienti randomizzati in questo braccio dello studio hanno ricevuto il trattamento previsto.

Nel corso del programma non si è verificato alcun evento avverso in corso di valutazione in sede ospedaliera né in corso di effettuazione dell'esercizio a domicilio. Nessun paziente ha interrotto il programma per problemi di salute occorsi in relazione allo svolgimento

dell'esercizio proposto. Durante il periodo di osservazione non sono state apportate modifiche alla terapia in corso.

Sei pazienti non hanno completato lo studio a causa di aggravamento del quadro vascolare con necessità di ricorrere ad una valutazione chirurgica (n=2), di comorbidità intercorrenti limitanti l'esecuzione del programma di esercizio (n=3) e di problematiche familiari (n=1). Tutti i pazienti hanno rispettato il programma prescritto e compilato il diario di allenamento proposto. Il numero medio di sessioni di esercizio eseguite nel periodo di osservazione è stato di 218 ± 49 , rispetto alle 206 prescritte, con un tempo medio di esercizio di circa 34 ore ed una velocità media di cammino di $2,8 \text{ kmh}^{-1}$ (range di velocità prescritta da 62 ± 6 passi/min a 96 ± 10 passi/min). La distanza media percorsa nell'arco di tutto il programma di allenamento è stata stimata in circa 78 km, con una variazione intra-individuale di circa il 15% a seconda della velocità di esercizio personalizzata prescritta ai pazienti. Non sono stati posti quesiti telefonici al team riabilitativo in aggiunta a quelli delle valutazioni. I dati sono riportati in tabella 6.

Per tutti i pazienti del gruppo Ex l'indagine Eco-Color Doppler a 4 mesi è risultata invariata rispetto alla valutazione basale.

4.1 Misure di Outcome intragruppo.

Endpoint primario: qualità della vita

A tutti i pazienti di entrambi i gruppi è stato somministrato con successo il questionario SF-36. Il tempo medio di compilazione è risultato pari a 8 ± 2 minuti.

Nei 6 pazienti del gruppo RIV che hanno completato lo studio, al follow up si è evidenziato un incremento nello score di tutti i domini del questionario (Tab. 7). In particolare, variazioni significative si sono registrate per lo score che racchiude gli ISF (+30%; $p = 0,022$) e per le scale AF (+48%; $p = 0,003$), DF (+100%; $p = 0,021$), VT (+25%; $p = 0,017$) con un ES interno ad elevata significatività per 5 domini (in particolare per ISF, AF e DF con valore $>1,5$). L'ulteriore analisi ITT eseguita non ha evidenziato differenze significative rispetto all'analisi AT precedente. I dati sono riportati in tabella 8 e figura 6.

Nei 12 pazienti del gruppo EX al follow up si è riscontrato un incremento statisticamente significativo nello score di tutti i domini del questionario, ad eccezione di SG (Tab. 9, Fig. 6). I domini con le maggiori variazioni sono stati ISF (+28%; $p < 0,001$), RF (+200%; $p = 0,001$), DF (+90%; $p = 0,007$) e VT (+35%; $p < 0,001$); l'ES interno è risultato ad alta

significatività per 6 domini. L'ulteriore analisi ITT eseguita non ha evidenziato differenze significative rispetto all'analisi AT precedente (Tab. 10).

Capacità funzionale

Tutti i pazienti hanno eseguito il test di valutazione della capacità funzionale al treadmill. Nessun evento avverso si è verificato in corso di valutazione. Per garantire una maggiore sicurezza del protocollo, tutti i pazienti si sono avvalsi dell'appoggio alla barra anteriore dello strumento, sia nella valutazione baseline che in quella al follow up.

La capacità funzionale nel gruppo RIV è risultata significativamente aumentata, con una variazione del 102% per il parametro ICD (da 61 ± 22 m a 123 ± 44 m; $p = 0,013$) e del 84% per l'ACD (da 102 ± 69 m a 188 ± 132 m; $p = 0,028$). Anche entrambi gli ES interni sono risultati elevati, con valori rispettivamente di 1,79 e 0,82 (Tab. 11, Fig. 7). Nella successiva analisi ITT i dati raccolti sono risultati sovrapponibili a quelli soprariportati (Tab. 12).

Anche nel gruppo EX si sono evidenziate differenze significative per entrambi gli indicatori, con aumenti del 100% per la distanza ai sintomi (da 60 ± 29 m a 120 ± 75 m; $p = 0,002$) e del 55% per la distanza massima (da 102 ± 64 m a 158 ± 83 m; $p < 0,001$). I valori di ES interno sono risultati rispettivamente di 1,05 e 0,76 (Tab. 13, Fig. 7). L'analisi ITT non ha evidenziato differenze significative (Tab. 14).

Mobilità

Tutti i pazienti hanno svolto e completato il 6MWT; nessun evento avverso si è verificato nel corso della prova di cammino.

Nel gruppo RIV al follow up si è assistito ad un significativo incremento della mobilità, con variazioni di PFWD del 91% (da 130 ± 38 m a 248 ± 102 m; $p = 0,050$) e di 6MWD del 44% (da 272 ± 91 m a 392 ± 102 m; $p = 0,026$). L'ES interno relativamente ai due parametri è risultato elevato, con valori rispettivamente di 1,24 e 1,53 e (Tab. 11, Fig. 8). L'ulteriore analisi ITT eseguita non ha evidenziato differenze significative rispetto all'analisi AT precedente (Tab. 12).

Nel gruppo EX al follow up si è evidenziato un incremento significativo della mobilità, con variazioni di PFWD del 59% (da 173 ± 26 m a 275 ± 38 m; $p = 0,003$) e di 6MWD del 11% (da 312 ± 67 m a 346 ± 85 m; $p = 0,005$). L'ES interno è risultato moderato per entrambi i parametri, con valori rispettivamente di 0,77 e 0,45 (Tab. 13, Fig. 8). La successiva analisi ITT non ha evidenziato differenze significative (Tab. 14).

Valutazioni emodinamiche

La determinazione dell'ABI è stata effettuata in tutti pazienti. In 3 pazienti del gruppo esercizio la misurazione non è risultata attendibile per incomprimibilità dei vasi arteriosi periferici.

Nel gruppo RIV l'ABI nell'arto peggio vascolarizzato è aumentato del 47% (da $0,57 \pm 0,17$ a $0,84 \pm 0,14$; $p = 0,025$), con un valore di ES elevato, di 1,77. La misura dell'ABI nell'arto meglio vascolarizzato, di interesse perché alcuni pazienti hanno subito interventi ad entrambi gli arti inferiori, è aumentato del 29% (da $0,85 \pm 0,28$ a $1,10 \pm 0,19$; $p = \text{n.s.}$), con un valore di ES elevato di 1,08 (Tab. 11, Fig. 9). L'ulteriore analisi ITT eseguita non ha evidenziato differenze significative rispetto all'analisi AT precedente (Tab. 12).

Nel gruppo EX l'ABI nell'arto peggio vascolarizzato è significativamente aumentato del 18% (da $0,56 \pm 0,19$ a $0,66 \pm 0,19$; $p < 0,001$) con un valore di ES moderato di 0,52. Nell'arto meglio vascolarizzato l'incremento di ABI è risultato del 11% (da $0,81 \pm 0,19$ a $0,90 \pm 0,22$; $p < 0,001$), con un valore di ES moderato di 0,44 (Tab. 13, Fig. 9). L'ulteriore analisi ITT non ha evidenziato variazioni significative (Tab. 14).

4.2 Misure di Outcome: confronto tra i trattamenti.

Endpoint primario: qualità della vita

Le variazioni dei punteggi ottenuti nei domini del questionario SF-36 al follow up rispetto al baseline non sono risultate statisticamente diverse fra i due gruppi, con il solo dominio AF che ha raggiunto valori ai limiti della significatività statistica ($p = 0,072$) (Tab. 15, Figg. 10, 11). L'analisi ITT, eseguita successivamente ha incluso questo parametro come unico score significativamente diverso fra i due gruppi in studio (RIV: 32 ± 21 ; EX 12 ± 14 ; $p = 0,040$) (Tab. 16). Per entrambe le analisi statistiche, l'unico ES risultato elevato a favore del gruppo RIV è risultato quello del dominio AF, con un valore di -0,95 (Tab. 15, 16). Una rappresentazione grafica del confronto dell'ES fra i due trattamenti è riportata in figura 12.

Capacità funzionale

Le variazioni di capacità funzionale misurate al follow up rispetto al basale non sono risultate statisticamente diverse, in entrambe le analisi statistiche, fra i due gruppi, con i seguenti valori di ICD (RIV: 62 ± 40 m; EX: 60 ± 50 m; p 0 n.s.) ed ACD (RIV: 87 ± 67 m; EX 56 ± 40 m; $p = \text{n.s.}$) (Tab. 17, 18; Fig. 13). L'ES di confronto fra gruppi è risultato

sovrapponibile per il ICD (-0,04) e moderatamente superiore per il parametro ACD (-0,54) nel gruppo RIV (Tab. 17; Fig. 14).

Mobilità

Le variazioni di 6MWD registrate al follow up rispetto al baseline sono risultate significativamente diverse fra i due gruppi (RIV: 120 ± 94 m; EX: 35 ± 35 m; $p = 0,001$) mentre nessuna differenza significativa si è registrata per le variazioni di PFWD (RIV: 118 ± 113 m; EX: 101 ± 94 m; $p = \text{n.s.}$) (Tab. 17; Fig. 15). La successiva analisi ITT ha evidenziato dati sovrapponibili a quelli dell'analisi AT (Tab. 18). L'ES di confronto è risultato significativamente superiore per il gruppo RIV nella 6MWD (-1,21) e sovrapponibile per la PFWD (-0,16) (Tab. 17; Fig. 14).

Valutazioni emodinamiche

Le variazioni dei valori di ABI registrate al follow up rispetto al baseline nell'arto peggio vascolarizzato sono risultate significativamente maggiori nel gruppo RIV (RIV: $0,28 \pm 0,21$; EX $0,10 \pm 0,06$; $p = 0,025$) così come l'ES è risultato elevato (-1,13) a favore dello stesso gruppo (Tab. 17; Fig. 16). Nessuna differenza significativa fra i due gruppi è stata riscontrata nell'arto con la migliore perfusione (RIV: $0,25 \pm 0,42$; EX: $0,09 \pm 0,05$, $p = \text{n.s.}$) con un valore di ES di -0,54 (Tab. 17; Fig. 14). La successiva analisi ITT ha confermato i dati precedenti (Tab. 18).

5. Appendice ai risultati

5.1 Appendice 1: studio degli adattamenti metabolici muscolari a seguito dei trattamenti

Lo studio sperimentale con tecnologia NIRS degli adattamenti muscolari al muscolo gastrocnemio dell'arto più ischemico in risposta ai due trattamenti è stato condotto senza disturbi riferiti da parte dei pazienti. L'applicazione dei sensori non ha prodotto effetti indesiderati locali.

La misurazione delle pliche al polpaccio bilaterale ha evidenziato valori inferiori a 16 mm per tutti i pazienti, non causando quindi impedimenti tecnici nell'esecuzione della misura.

La durata del test incrementale al treadmill è risultata simile nei due gruppi di pazienti, con valori di 224 ± 116 s per il gruppo RIV, e di 246 ± 107 s per il gruppo EX ($p = n.s.$).

Per il gruppo di soggetti sani ($n = 6$, età 64 ± 10 , $M = 4$) sono stati ottenuti valori di 504 ± 275 unità arbitrarie (u.a.) per O_2Hb_{AUC} e di 313 ± 307 u.a. per dHb_{AUC} . I dati raccolti al baseline per i gruppi RIV ed EX sono risultati significativamente inferiori a quelli dei soggetti sani (RIV: $p = 0,010$ e $p = 0,012$; EX: $p < 0,001$ e $p = 0,003$ rispettivamente per i due parametri).

In RIV l'area di O_2Hb_{AUC} , indice della perfusione del distretto muscolare in studio, ha ridotto il proprio valore negativo del 56%, passando da -931 ± 1204 a -406 ± 448 u.a. ($p = n.s.$) (Tab. 19; Fig. 17). La variazione di O_2Hb_{AUC} nel gruppo di pazienti è risultata fortemente correlata alle variazioni di ABI misurate nello stesso arto ($r = 0,827$; $p = 0,042$) (Fig. 18).

Il parametro dHb_{AUC} , indice della differenza artero-venosa si è ridotta del 14% (da -1804 ± 1398 u.a. a -1549 ± 997 u.a. $p = n.s.$) (Tab. 19; Fig. 19).

In EX l'area di O_2Hb_{AUC} , ha ridotto il proprio valore negativo del 24%, passando -833 ± 697 u.a. a -634 ± 685 u.a. $p = n.s.$ (Tab. 19; Fig. 17). Per quanto riguarda la traccia dell'emoglobina differenziale, i valori di dHb_{AUC} i valori si sono ridotti del 28% (da -2211 ± 1835 u.a. a -1596 ± 1172 u.a. $p = n.s.$) (Tab. 19; Fig. 19).

Confrontando i due trattamenti gli andamenti dei parametri misurati al baseline e al follow up non sono risultati statisticamente diversi (Tab. 19). Si sono evidenziati però aspetti interessanti utili a confermare o a chiarire gli adattamenti alla base delle misure di outcome precedentemente presentate.

Nel gruppo RIV il "debito di ossigeno" al gastrocnemio durante il cammino si è ridotto marcatamente, osservando una tendenza alla normalizzazione, grazie al notevole miglioramento del quadro emodinamico (confermato dalla relazione tra O_2Hb_{AUC} con

l'ABI) indotto dal trattamento invasivo. Un calo di O_2Hb_{AUC} , ovviamente più modesto, si è però osservato anche in EX. Tale aspetto non consueto in riabilitazione supporta l'effetto angiogenetico del programma evidenziato anche dall'incremento di ABI registrato (dato anche questo non frequente in letteratura per i programmi riabilitativi).

I dati relativi alla riduzione di dHb_{AUC} particolarmente più marcata in EX evidenziano l'effetto dell'intervento riabilitativo sul miglioramento della differenza arterovenosa (minor impegno di essa a parità di esercizio svolto). Ciò può derivare, oltre che dal relativamente modesto incremento emodinamico, da una maggiore capacità estrattiva muscolare dell'ossigeno. Il miglioramento aerobico dei pazienti è supportato dai valori di frequenza cardiaca registrati nel corso della prova, che si sono ridotti di 10 ± 12 battiti/min per eseguire la stessa prova rispetto al baseline.

Il gruppo RIV ha invece evidenziato una minore riduzione di dHb_{AUC} , ascrivibile verosimilmente ad un mero miglioramento del versante arterioso. Nella prova al treadmill al follow up il gruppo ha impiegato 9 ± 12 battiti in più rispetto al baseline per raggiungere la stessa velocità ottenuta nel primo test, suggerendo un limitato utilizzo del notevole ossigeno ora disponibile.

5.2: Appendice 2: valutazione del rapporto costo-efficacia dei trattamenti

Nel presente studio nessun paziente del gruppo RIV è andato incontro a complicanze durante l'intervento chirurgico e si è evidenziata solo una complicanza durante il decorso post-operatorio che ha richiesto per un paziente un allungamento della degenza. La somma del costo per il Servizio Sanitario Nazionale per i 6 pazienti del gruppo RIV è stato pari a 43.144 €, con costo medio per paziente di 7.191 €.

Nel gruppo EX il costo per il Servizio Sanitario Nazionale per i tre accessi ospedalieri previsti per seguire le fasi di riabilitazione personalizzata è stato di 5.135 €, con un costo medio per paziente di 443 €.

Dividendo il costo medio ottenuto nei due gruppi per il valore medio dei metri guadagnati dopo trattamento si sono così ottenuti il costo per metro al dolore e totali, su strada e su tappeto rotante nei due gruppi in studio. I valori sono risultati in media di 12 volte inferiori per il gruppo EX rispetto al gruppo RIV.

I dettagli sono riportati in tabella 20 e figura 20.

5.3 *Appendice 3: calcolo della dimensione campionaria*

Per il calcolo della dimensione campionaria del successivo studio randomizzato controllato è stata considerata la percentuale di pazienti potenzialmente in grado di raggiungere la MID nell'outcome primario, in accordo con precedenti dati della letteratura (186). Fra i domini del questionario SF-36, il calcolo è stato fatto sullo score del dominio ISF. Si è assunta l'ipotesi di non inferiorità del trattamento sperimentale rispetto all'intervento standard. Se davvero non sussiste una differenza tra il trattamento standard e il trattamento sperimentale, e assumendo, sulla base dei risultati di questo studio, che almeno l'80% dei pazienti del gruppo sperimentale raggiunga la MID, è richiesto un totale di 100 pazienti (50 per ciascun braccio) per essere sicuri allo 80% che il limite superiore di un intervallo di confidenza unilaterale del 95% (o equivalentemente un intervallo di confidenza bilaterale del 90%) possa escludere una differenza in favore del gruppo standard di oltre il 20%. Tale limite d è stato ragionevolmente considerato non clinicamente significativo.

6. Discussione

Lo studio pilota valuta gli effetti del trattamento di rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica a confronto con l'intervento riabilitativo in pazienti affetti da AOP con indicazione alla rivascolarizzazione degli arti inferiori. Mira quindi a determinare se nel paziente con severa disabilità del cammino, un programma non in supervisione a basso costo, possa rappresentare una alternativa alla rivascolarizzazione già nel breve termine, ovvero a 4 mesi dall'avvio del programma stesso. Ad oggi solo alcuni di questi aspetti sono stati affrontati e chiariti in riabilitazione.

Il lavoro si discosta dalla letteratura disponibile per alcuni aspetti caratterizzanti: i) viene confrontato al trattamento invasivo non un SET, come ampiamente presente in letteratura, ma uno SHB; ii) il trattamento di rivascolarizzazione non è soltanto endovascolare o chirurgico, ma è il miglior trattamento interventistico, anche abbinato, disponibile per il paziente; iii) la popolazione studiata è ben definita - anziana con comorbidità e moderata-severa limitazione al cammino - con stretti criteri selettivi allo scopo di focalizzare l'attenzione sul miglior trattamento per una popolazione target da cui sono esclusi soggetti giovani (facilmente candidabili al trattamento chirurgico) o estremamente anziani, potenzialmente meno candidabili ad intervento e per i quali la riduzione di mobilità ha un minor impatto sulla QoL; iv) l'endpoint primario è relativo alla percezione della QoL, aspetto di crescente rilievo nelle malattie cardiovascolari (178) ma poco considerato negli studi sull'AOP dove sono privilegiate le variazioni di capacità funzionale. A questo proposito, e ancor più considerando la popolazione in studio, una misura di risposta al trattamento che riguarda aspetti fisici, emozionali e sociali può meglio fotografare un outcome rispetto a una misura "artificiale" quale un test al tappeto rotante. Anche all'interno della misura di QoL abbiamo ricercato un parametro non troppo specifico privilegiando l'ISF ad un singolo dominio quale l'attività fisica, che ancora una volta si focalizza su un aspetto selettivo della QoL per il quale sono disponibili questionari specifici.

L'invecchiamento della popolazione e i costi sanitari connessi sempre più elevati, renderanno la popolazione anziana con AOP un problema rilevante per il chirurgo vascolare, in particolare alla luce del nuovo motto lanciato negli Stati Uniti "Live longer and live better" che indica la necessità di un rapporto ottimale tra sopravvivenza e salute (187).

È noto infatti che la CI, manifestazione più frequente di AOP, limita marcatamente e sotto tutti gli aspetti la QoL legata alla salute (98), al pari di altre patologie cardiovascolari (179)

e soprattutto ha un impatto sul paziente di difficile valutazione soggettiva da parte del chirurgo vascolare (98).

Il trattamento del paziente con CI: esercizio o intervento?

La tipologia di trattamento offerta al paziente è pertanto un problema di rilievo nei soggetti affetti da AOP con CI. È noto che un eccellente miglioramento della distanza di deambulazione massima può essere ottenuta con l'esercizio fisico supervisionato, con un basso rischio di progressione di malattia o di amputazione senza necessariamente procedere alla rivascolarizzazione (162, 188, 189). I recenti progressi nel trattamento percutaneo dell'AOP hanno però spinto molti chirurghi a prendere in considerazione indicazioni più liberali per l'intervento endovascolare. In ogni caso, nonostante questa procedura sia largamente la più utilizzata nei pazienti con lesioni vascolari al distretto aorto-iliaco, le evidenze a supporto di questo tipo di procedura sono ancora parziali (134). Inoltre la risposta, sull'effettiva efficacia di un approccio invasivo o riabilitativo, è minata dalle grandi differenze fra le popolazioni studiate, dall'eterogeneità dei gruppi di controllo o trattamento, dalle lesioni localizzate in diversi distretti vascolari, e dalla grande varietà di opzioni di rivascolarizzazione (190).

Una revisione sistematica della letteratura (191) ha analizzato i risultati dei trials clinici randomizzati che confrontavano PTA rispetto a SET per valutare la loro efficacia su outcome funzionale (distanza di cammino in test standardizzati) e/o QoL in pazienti con CI da sospetta o nota AOP del distretto aorto-iliaco e/o femoro-popliteo. Tra i 258 studi analizzati ne sono stati identificati 11 che confrontavano PTA con esercizio consigliato (n=2, 192-195), PTA con SET (n=4; 196-200), PTA + SET con SET (n=2, 200, 201) PTA + SET con PTA (n=2, 168, 200) in pazienti con ostruzione isolata aorto-iliaca, con ostruzione arteriosa femoro-poplitea e con lesioni combinate. I risultati, in popolazioni di pazienti di numero variabile (da 23 a 178) e con il confronto reso difficile dalla eterogeneità di dati e misure, hanno evidenziato efficacia equivalente di PTA e SET. Dati parzialmente confermati e completati dallo studio di Mazari e collaboratori (202) che ha confrontato per outcome clinici (ABI, distanza al cammino e sintomi) e di QoL a 1, 3, 6 e 12 mesi i trattamenti con PTA e SET e il trattamento combinato (PTA + SET) in 178 pazienti con lesione femoro-poplitea e CI. I tre trattamenti determinarono significative modificazioni cliniche e di QoL. A distanza di un anno nel gruppo PTA (60 pazienti con 8 ritiri) il 71% mostrò miglioramenti, il 17% nessun beneficio e il 12% risultò con valori peggiori. Dopo SET (60 pazienti, 14 ritiri) il 70 % evidenziò miglioramenti, il 13% risultò stabile e il 17 % in peggioramento. Nell'ambito dello studio CLEVER, condotto da

Murphy e collaboratori sono stati confrontati i risultati in tre gruppi di pazienti rispettivamente sottoposti a: PTA e stenting associato ad ottimizzazione della terapia medica; SET ed ottimizzazione della terapia medica; soltanto ottimizzazione della terapia medica (89). A distanza di 6 mesi, il confronto fra il gruppo sottoposto a procedura interventistica con quello esercizio, ha evidenziato una maggiore capacità funzionale al treadmill nel gruppo esercizio, ma una migliore qualità della vita nel gruppo sottoposto a procedura endovascolare.

In generale l'esercizio riabilitativo è risultato confrontabile con la rivascolarizzazione endovascolare (126, 191) evidenziando risultati uguali ed a volte anche superiori su capacità funzionale e QoL.

I pochi studi che hanno invece messo a confronto i trattamenti chirurgici vascolari "open" con SET (173, 203) hanno evidenziato come la chirurgia si dimostri una modalità di intervento più efficace sia sulla capacità funzionale che sulla QoL rispetto a SET in gruppi di pazienti confrontabili sia numericamente che come età.

Va detto però che un trattamento chirurgico efficace non sempre è associato a benefici in termini di capacità funzionale misurata o di attività fisica, almeno nello stadio successivo di AOP (204).

Lo studio proposto appare dunque ambizioso andando a confrontare la miglior opzione chirurgica con un programma di esercizio strutturato a domicilio. L'identificazione di una valida e praticabile alternativa all'intervento potrebbe consentire di ridurre il numero degli interventi stessi e dei rischi e costi connessi, senza abbandonare il paziente a un destino di puro follow-up.

L'esercizio utilizzato negli studi sopracitati è proposto in supervisione presso strutture specializzate. Viene svolto sotto forma di ripetute sessioni di cammino ad un livello di dolore tale da aumentare la sopportazione dello stesso e la conseguente tolleranza all'esercizio, ottenendo così sedute di cammino progressivamente sempre più lunghe (32, 162). Anche negli studi inseriti nella revisione citata (191), a parte due casi di esercizio consigliato, l'esercizio è svolto in supervisione con differenti interventi quali esercizi ripetuti di cammino, o a circuito, presso l'ospedale o il dipartimento di fisioterapia con un tecnico vascolare, fisioterapista o medico (196-198, 200-202). L'esercizio in supervisione del resto è risultato statisticamente e clinicamente più efficace del non supervisionato per la distanza massima percorsa al treadmill, con ES di 0,58 (intervalli di confidenza al 95% tra 0,31 e 0,85) a 3 mesi, che corrisponde circa a un incremento di 150 metri nella distanza di cammino (167).

Nonostante però dati significativi supportino l'efficacia dei programmi di esercizio riabilitativo in supervisione nel trattamento della CI, tali programmi risultano raramente disponibili per costi organizzativi, necessitando di personale che segua il paziente nello svolgimento dell'esercizio, o per il mancato sostegno statale o rimborso assicurativo in alcuni paesi (126, 205). Quando disponibili, tali programmi risultano sottoutilizzati e caratterizzati da adesione limitata, per la necessità a recarsi, giornalmente o trisettimanalmente in struttura, problematica non secondaria nella popolazione anziana esaminata dove l'accompagnamento della famiglia può essere un fattore limitante. Inoltre non educano il paziente ad esercitarsi spontaneamente in assenza del sanitario.

Al contrario i programmi non supervisionati svolti a domicilio tendono a modificare lo stile di vita del paziente ma non consentono di dosare l'intensità di esercizio né di conoscere il numero di sessioni effettivamente svolte. In tali programmi viene infatti normalmente consigliata l'esecuzione di cammino libero ad una intensità scelta dal soggetto con l'indicazione a raggiungere il sintomo doloroso, insistere fino a quando possibile, per poi fermarsi il tempo necessario e successivamente ripartire.

Il modello alternativo: esercizio strutturato a velocità controllata a domicilio

Una modalità alternativa al SET e agli home-based tradizionali (40) possono essere i programmi strutturati a domicilio SHB (176). Questi sono più risultati efficaci dei programmi non in supervisione (176) potendo basarsi su una organizzazione crescente e personalizzata del carico di lavoro, e presentano elementi favorevoli rispetto ai SET, quali la esecuzione a domicilio con conseguente ridotta richiesta di spostamenti in struttura e minor impegno della famiglia e maggior adesione al programma, la necessità di un team ospedaliero che controlli periodicamente e prescriva il programma con costi limitati per il servizio sanitario. Lo studio utilizza un simile modello messo a punto dal nostro gruppo (176) che si pone a metà fra le due modalità tradizionali mirando a combinarne i vantaggi. Tale modello, cosiddetto *Test in - Train out*, prevede valutazioni funzionali seriate in ospedale ed esercizio da svolgersi a casa a velocità prescritta e controllata con uso di metronomo.

Complessivamente questo modello, proponendo un esercizio individualizzato ed intervallato, consente di arruolare pazienti con importanti comorbidità spesso esclusi dai tradizionali programmi riabilitativi per la loro relativa intensità (207), purché in grado di deambulare anche per brevissimi tratti, (208-211). Espone inoltre il paziente a un basso livello di fatica e ad un ridotto rischio di eventi sfavorevoli in corso di esercizio, grazie ad

una velocità di cammino in alcune fasi inferiore a quella del normale spostamento e alla esecuzione intervallata dell'esercizio.

Consente al paziente una esecuzione in assenza di sintomi periferici, essendo svolto a una velocità inferiore a quella della soglia del dolore a differenza di quanto proposto tradizionalmente in AOP. L'esercizio ripetuto e continuo al dolore può del resto rappresentare una ulteriore possibile barriera alla partecipazione ed adesione del paziente al programma.

Il programma impatta inoltre sullo stile di vita del paziente sedentario, abituandolo ad un impegno modesto ma costante. Presenta un impegno trascurabile per la famiglia, prevedendo spostamenti mensili solo per aggiornare la prescrizione, e costi assai ridotti per il servizio sanitario, consentendo ad ogni team riabilitativo di seguire in contemporanea numerosi pazienti. Tale programma infine, che non richiede strumenti particolari e può essere condotto in qualunque struttura ambulatoriale, è risultato più efficace rispetto al tradizionale cammino consigliato e autogestito a domicilio sia a livello funzionale che cardiovascolare, si è dimostrato in grado di fornire favorevoli adattamenti anche emodinamici in sottogruppi di pazienti, è risultato ad elevata adesione, efficace su QoL e a basso costo (177).

Lo studio mira a capire se questa modalità alternativa di esercizio riabilitativo, sostenibile per un servizio sanitario e adattabile a popolazioni a ridotta performance (208, 209, 211), possa competere in termini di efficacia con il miglior approccio interventistico.

Lo studio è però ambizioso anche per il tempo di follow-up considerato. A 4 mesi infatti la riabilitazione proposta non ha completato gli adattamenti fisiologici per la performance aerobica, che richiedono 6-12 mesi. Tali adattamenti (enzimi aerobici, capillarizzazione), come noto si ottengono fra i 3 ed i 12 mesi di allenamento con un picco a 18 mesi per quanto riguarda gli enzimi del ciclo di Krebs (212). Abbiamo però voluto testare un tempo medio potenzialmente ideale per la chirurgia (minor rischio di restenosi e ripresa delle attività spontanea del soggetto) e accettabile per la riabilitazione nell'ottica della proposta al paziente. Non è infatti facile prospettare al paziente, ora in fase di randomizzazione e un domani in fase di discussione del trattamento tra chirurgo-paziente, un recupero pur graduale con un orizzonte a 12 mesi come alternativa ad un possibile beneficio quasi immediato.

Trattamenti ed effetti

Alla luce di questo i risultati dello studio sono in parte attesi e in parte relativamente sorprendenti.

Lo studio pilota ha evidenziato infatti miglioramenti significativi di QoL, funzionali ed emodinamici a seguito di entrambi i trattamenti con valori generalmente più elevati a seguito del trattamento invasivo anche se con superiorità significativa rispetto all'esercizio strutturato a domicilio limitatamente al dominio AF del SF-36 e al parametro funzionale 6MWD. Non significative invece sono risultate le differenze per i restanti parametri di QoL, funzionali, né emodinamici, pur con ABI nettamente incrementato in RIV rispetto a EX.

La rivascularizzazione chirurgica produce infatti un netto miglioramento emodinamico documentato da un incremento del valore di ABI comparabile a precedenti studi (173, 203) ma senza raggiungere la significatività rispetto ad EX. Ciò è dovuto, oltre che al ridotto sample size, ad un aspetto non evidenziatosi in altri studi con SET, ovvero la variazione significativamente favorevole di ABI anche nel gruppo EX, con valori a livello della MID e con un ES intragruppo moderato.

Lo studio ha inoltre confermato la conseguente marcata efficacia della chirurgia su QoL-AF e 6MWD a 4 mesi ma ha anche evidenziato per un trattamento non invasivo poco impattante la vita del paziente, un incremento diffuso di QoL con buona efficacia statistica (range di ES: 0,40 - 1,51) per tutti i domini del SF-36.

Per quanto riguarda la risposta alle prove di capacità funzionale al treadmill, i due trattamenti hanno dato risultati equivalenti con una leggera prevalenza per il trattamento di rivascularizzazione sull'ACD (+84% rispetto a +55%), mentre risulta totalmente equivalente il miglioramento della distanza ai sintomi (+102 e + 100% rispettivamente).

Relativamente alla mobilità è risultato netto l'incremento di 6MWD in RIV rispetto ad EX grazie a un valore inferiore alle attese di 6MWD in EX rispetto alla nostra esperienza. Tale dato è addebitabile al relativamente breve tempo di follow-up, all'obiettivo del programma di migliorare principalmente la qualità aerobica del cammino ovvero la PFWD, lavorando su un cammino a velocità controllata ed inferiore rispetto alla normale velocità di spostamento, al passo più lento a cui il paziente si abitua, ma anche al maggior numero di soggetti di sesso femminile in EX. Confrontabile risulta infatti nei due gruppi la distanza percorsa libera da sintomi che dovrebbe rappresentare il vero obiettivo di un programma riabilitativo, o almeno quello più strettamente legato alla QoL.

Dunque se la chirurgia evidenzia differenza significativa di AF e 6MWD, gli altri indicatori di QoL e di funzione risultano non differentemente superiori rispetto al trattamento riabilitativo.

Resta da valutare se queste differenze possano considerarsi clinicamente significative e soprattutto se si riflettano sulla percezione della qualità della vita, apparsa favorevole per la

maggior parte dei domini, nel gruppo EX. In tale gruppo del resto si è assistito ad una variazione clinica di scala Rutherford (213) di 1-2 livelli (2 livelli nel 33% dei casi), confrontabile con la variazione di 1-2 livelli (2 nel 66% dei casi) per il gruppo RIV.

Effetto dell'esercizio riabilitativo

La claudicatio è una disabilità metabolica in cui la ridotta disponibilità di ossigeno a valle dell'ostruzione provoca una discrepanza tra richiesta di energia da parte dei muscoli che lavorano ed effettiva disponibilità. Per migliorare tale condizione, si può ricorrere a procedure di rivascolarizzazione, più o meno invasive, volte ad aumentare la disponibilità di ossigeno ristabilendo il flusso ematico al muscolo ischemico. Il fabbisogno energetico dei distretti muscolari coinvolti durante il cammino non può essere ridotto ad un problema meramente emodinamico, ma va valutato soprattutto dall'aspetto metabolico. La carenza di ossigeno nel muscolo del paziente con AOP porta ad una precoce e massiccia attivazione del metabolismo anaerobico lattacido, con conversione del piruvato in lattato con produzione di 2 moli di ATP, ed accumulo di acido lattico, con comparsa di sensazione dolorosa (214, 215). Come è noto invece la sintesi aerobica di ATP all'interno dei mitocondri rappresenta la modalità più economica per produrre l'energia necessaria in corso di esercizio prolungato, generando in presenza di ossigeno 38 moli di ATP a partire da una molecola di glucosio. La presenza di ossigeno certamente rappresenta in tal senso un fattore decisivo, ma anche gli aspetti relativi ad estrazione ed utilizzo dell'ossigeno sono fattori che entrano in gioco nella trasformazione in energia attraverso la respirazione cellulare e dunque nella performance. Ed è proprio sotto questo aspetto che l'esercizio può fornire un incremento di produzione di energia nei muscoli degli arti inferiori. Studi precedenti che si sono avvalsi della metodica della biopsia muscolare, hanno registrato un incremento significativo dei livelli di enzimi ossidativi nei muscoli di pazienti AOP in risposta ad un programma di esercizio (216-218), in particolare a seguito di un allenamento in grado di provocare una lieve condizione ischemica a livello dei muscoli del polpaccio (219). Inoltre, è stata evidenziata una maggiore attività di un enzima fondamentale nei meccanismi di produzione per via aerobica di energia, la citocromo ossidasi, nei pazienti avviati a riabilitazione rispetto sia ai soggetti sottoposti ad intervento chirurgico che in quelli in cui è stata abbinata la rivascolarizzazione all'esercizio (220).

L'esercizio dovrebbe quindi mirare a potenziare al massimo gli aspetti aerobici di estrazione ed utilizzo dell'ossigeno, a favorirne una migliore distribuzione ai muscoli attraverso i capillari oltre possibilmente ad incrementarne l'apporto locale, attraverso la formazione di vasi collaterali. Non è però detto che ogni tipo di esercizio riesca ad ottenere

tali adattamenti. L'esercizio raccomandato dalle linee guida (32, 56, 143), basato su ripetute di cammino svolte alla massima intensità possibile, quindi al dolore, non appare infatti in grado di indurre modificazioni emodinamiche (162).

A seguito di SET e della conseguente ripetuta ipossia, nei pazienti con CI a livello muscolare si sono evidenziate modificazioni non aerobiche del tessuto, con segni di danno muscolare come la denervazione delle fibre, l'assenza di adattamenti a livello dei mitocondri e dei relativi enzimi ossidativi (citrato sintetasi) e l'aumento dell'espressione della fosfofruttokinasi (219). Del resto è ampiamente descritto in letteratura come esercizi ad elevata intensità, sia negli atleti che nei cavalli da corsa, da un lato possono migliorare la capacità del muscolo di lavorare in condizioni ipossiche, ma dall'altra portare ad un decremento marcato della capacità respiratoria muscolare (221), con riduzione di numero, dimensioni e funzionalità dei mitocondri (222).

Adattamenti aerobici sono invece perseguibili grazie ad un allenamento svolto ad intensità di esercizio precise e ben definite (223-225), non massimali. Se infatti negli sport di resistenza, si è dimostrata una significativa correlazione fra la performance e la velocità alla quale si accumula una concentrazione di lattato ematico di 4 mmol/l (226), i fondisti sono allenati ad adattare il proprio ritmo gara ad una velocità inferiore, che tende ad essere attorno a valori di lattato di 2 mmol/l (227, 228). Lo stesso principio è stato quindi applicato al paziente affetto da AOP nel programma Ti-To utilizzato nel presente studio. Attraverso un test incrementale al tappeto rotante sviluppato appositamente per questi soggetti (67), si determina la velocità di comparsa dei sintomi dolorosi, utile per prescrivere l'esercizio da eseguire a domicilio. L'intensità di esercizio sarà sottomassimale per le capacità muscolari locali del paziente, ovvero della gamba con la peggiore condizione emodinamica, e certamente inferiore alla soglia del dolore. Allenando ad una velocità inferiore ai sintomi, si può fornire uno stimolo adeguato senza provocare una massiccia attivazione del metabolismo anaerobico lattacido, tipica invece dell'attività spontanea o consigliata. La tecnica NIRS applicata al test sopra descritto ha inoltre evidenziato che già a ridottissime velocità di spostamento, si assiste a condizioni di elevata deossigenazione a livello del muscolo gastrocnemio (94). Il programma di esercizio quindi, oltre ad iniziare a velocità estremamente ridotta, è costituito da precisi tempi di lavoro e recupero, intervallati 1:1, per evitare l'accumulo di lattato e la conseguente sintomatologia dolorosa. Aspetto rilevante è poi l'organizzazione dei carichi crescenti di lavoro, basata su incrementi settimanali della velocità di spostamento, e successivamente dei tempi di lavoro rispetto a quelli di recupero, per cercare il più possibile di riportare il paziente vicino alla sua performance di cammino libero.

Ai miglioramenti aerobici valutati dopo il programma anche nel presente studio (minor frequenza cardiaca e minor impegno della differenza artero-venosa a parità di carico di lavoro), abbiamo osservato modificazioni favorevoli a carico del flusso periferico con incremento di ABI significativo anche nel gruppo EX (176, 229). Tale variazione di ABI è compatibile con l'azione favorevole dell'esercizio sul tono vascolare (vasodilatazione ossido nitrico dipendente dei grandi vasi e azione antiendotelina, condizione che si verifica nelle fasi iniziali dell'esercizio, prima che si evidenzino adattamenti angiogenetici stabili) (230-232). In uno effettuato su adulti sani, è emerso che l'esercizio a intensità sottomassimale, arriva a produrre un rimodellamento dell'arteria femorale (233), mentre a seguito di esercizio ischemico e sub-ischemico si sono documentati incrementi di valori di ABI e aumento delle cellule endoteliali progenitrici circolanti nei soggetti arteriopatici (218). Infine, a seguito di un programma con le medesime caratteristiche del programma Ti-To in pazienti con insufficienza renale in emodialisi, si sono osservati a sei mesi aumenti delle colonie formate dalle cellule endoteliali progenitrici (234, 235).

La combinazione quindi dell'effetto emodinamico a quello metabolico e muscolare può spiegare le modificazioni di QoL e funzionali non lontane, e a volte sovrapponibili, rispetto a interventi chirurgici complessi.

Lo studio con spettroscopia a raggi infrarossi

Lo studio dei parametri ottenuti con la metodica NIRS ci consente di meglio definire gli effetti dei trattamenti. Tale applicazione è peraltro sperimentale dal momento che misurazioni NIRS proposte per pazienti con AOP (49, 94, 236), sono state raramente utilizzate per diagnosticare e quantificare gli effetti della riabilitazione (229). In questo studio abbiamo scelto di includere l'analisi di un parametro dinamico per quantificare il grado di ossigenazione muscolare (94, 237) per meglio fotografare gli adattamenti derivati dai due trattamenti attraverso il trend dei parametri analizzati. Va detto infatti che per nessun parametro è stata raggiunta la significatività statistica per le ridotte dimensioni del campione e per le ampie deviazioni standard determinate. Il test incrementale al treadmill assistito dalla tecnica NIRS ha evidenziato un miglioramento nella ossigenazione al gastrocnemio durante il cammino in entrambi i gruppi, con riduzione dei valori di AUC a 4 mesi in particolare a carico della O₂Hb in RIV e di dHb in EX. Diversi sono però gli adattamenti evidenziatisi, come già anticipato nella sezione Risultati. Da una parte, a conferma del dato emodinamico statico di incremento dell'ABI, si osserva il maggior apporto di ossigeno di RIV rispetto a EX, a fronte di una negatività dell'area di deossigenazione con una tendenza alla normalizzazione nel primo trattamento ridotta del

56% rispetto al 24% del secondo. D'altra parte si evidenzia il miglior utilizzo aerobico di EX derivante dal training, con una riduzione di area negativa di dHb doppia rispetto a RIV (28% rispetto al 14% rispettivamente) associata ad una significativa riduzione di frequenza cardiaca di esercizio rispetto a RIV.

L'ipotesi di un futuro trial

Il recupero funzionale si presenta più ampio in RIV rispetto a EX con miglior qualità del cammino libero da sintomi ma con valori di differenza di performance di circa 30 m tra i due trattamenti, entità di cui resta da valutare l'importanza clinica. Va considerato che i pazienti del gruppo RIV sono stati tutti sottoposti a interventi chirurgici vascolari complessi e in alcuni casi relativi a più segmenti.

Un sommario calcolo relativo al rapporto costo-efficacia ha evidenziato come l'esercizio strutturato sia altamente economico con valori mediamente di 12 volte inferiori rispetto al trattamento invasivo. L'economicità del trattamento Ti-To era peraltro già nota a seguito di uno studio retrospettivo in un setting clinico (177). Va detto poi che trattamento chirurgico non tiene conto degli esami preoperatori e di costi relativi a complicanze chirurgiche anche minori (infezioni, ecc. con allungamento della degenza ed uso di farmaci) che fortunatamente non si sono evidenziate nel corso di questo studio. Va infine ricordato il rischio chirurgico presente in un trattamento e il rischio pressoché nullo del trattamento con esercizio (238). In questa sede non viene peraltro volutamente approfondita la problematica relativa al rapporto costo-efficacia del trattamento che meriterebbe una trattazione a parte. Questo aspetto viene inserito per ipotizzare la pianificazione di un trial clinico di non-inferiorità. Tale tipologia di trial trova infatti una giustificazione in condizioni particolari. Secondo il documento redatto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (239), quando si vuole valutare se "un trattamento sia più sicuro rispetto a quello di riferimento, possa offrire dei vantaggi in termini di compliance o di costi, o ancora quando si vogliono mettere a confronto diversi dosaggi, formulazioni o vie di somministrazioni di uno stesso farmaco [...] una volta stabilita una differenza (*d*) tra i due interventi motivata clinicamente".

In questo caso gli aspetti relativi al diverso rischio ma soprattutto al costo efficacia sono rilevanti, motivo per il quale è stato scelto di calcolare la dimensione campionaria per uno studio di non-inferiorità. Il calcolo del sample size campione ci dice però la necessità di dover reclutare 100 pazienti (50 per braccio) e lo studio di fattibilità qui presentato ha evidenziato le difficoltà a cui si può andare incontro nelle fasi di reclutamento, considerando l'ampio bacino di pazienti valutati da cui estrarre un numero limitato di

soggetti eleggibili. La pianificazione di un trial multicentrico e la revisione di alcuni criteri di esclusione dallo studio, principalmente quelli legati a condizioni patologiche in grado di evocare sintomi agli arti inferiori di diversa natura rispetto a quelli della CI, potrebbero risultare decisivi. In questo studio infatti l'11% dei soggetti risultavano esclusi per tale ragione, e la loro inclusione avrebbe aumentato la numerosità del nostro campione del 162%.

Limitazioni

Lo studio presenta alcune debolezze. Il principale è la numerosità del campione. A questo hanno contribuito i criteri di esclusione che oltre a quelli clinici ha incluso anche fattori che potevano influire sull'outcome riabilitativo funzionale (patologie osteoarticolari) e sulla sua valutazione (dolori di natura non vascolare ma confondenti) e che in altri studi hanno richiesto ulteriori analisi per escludere i casi dubbi. La randomizzazione e dunque la non possibilità di scegliere il trattamento da parte del paziente può avere inoltre influito.

Inoltre si segnala che gli operatori non erano in cieco rispetto ai trattamenti ed è stato utilizzato un test a carico costante, rispetto ai test incrementali raccomandati (70, 71), come però già adottato da altri autori.

La possibilità di utilizzare la metodica NIRS per lo studio delle modificazioni del metabolismo muscolare anche in sede di *outcome*, suggerita dallo studio, deve tener conto delle limitazioni derivanti dalla metodica NIRS (limitata regione di valutazione del muscolo, variabilità del posizionamento delle sonda, pliche di tessuto adiposo nella zona di studio).

Conclusioni

Questo studio preliminare ha evidenziato come a 4 mesi dall'inizio dei trattamenti, rivascolarizzazione e esercizio prescritto in sede e svolto a domicilio presentino effetti significativamente superiori della chirurgia per due parametri e confrontabili su tutti gli altri parametri di QoL, capacità funzionale e mobilità, grazie al ripristino di una buona condizione emodinamica in RIV e dalla combinazione di adattamenti aerobici periferici accompagnati da limitati effetti emodinamici.

Futuri studi, e possibilmente un trial clinico di non inferiorità supportato da questo studio pilota, dovranno definitivamente chiarire se i programmi strutturati possano rappresentare una efficace alternativa, economicamente sostenibile, al trattamento di rivascolarizzazione per l'anziano con AOP e claudicatio moderata-severa.

7. Bibliografia

1. Leng GC, Fowkes FG. The epidemiology of peripheral arterial disease. *Vascular Medicine Review* 1993; 4:5-18.
2. Fowkes FG. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* 1988 Oct;2(5):283-91.
3. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985 Mar;71(3):510-5.
4. 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 Aug 10;110(6):738-43.
5. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication: incidence in the Framingham study. *Circ J* 1970 May;41(5):875-83.
6. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998 Feb;18(2):185-92
7. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, Masia R, Cerezo C, Elosua R, Grau M, Cordon F, Juvinya D, Fito M, Isabel Covas M, Clara A, Angel Munoz M, Marrugat J, Investigators R. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Sep;38(3):305-11.
8. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1329-40

9. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006 Jan 11; 295(2):180-9.
10. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The whitehall study. *Circulation*. 1990 Dec;82(6):1925-31.
11. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991 Jun;20(2):384-92.
12. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J*. 1978 May 27; 1(6124):1379-81.
13. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996 Dec 1; 94(11):3026-49.
14. Criqui MH, Browner D, Fronek A, Klauber MR, Coughlin SS, Barrett-Connor E, Gabriel S. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors. *Am J Epidemiol* 1989 Jun; 129(6):1110-9.
15. Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand* 1982;211(4):249-56.
16. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis*. 1981; 34(6):261-9.
17. Kollerits B, Heinrich J, Pichler M, Rantner B, Klein-Weigel P, Wolke G, Brasche S, Strube G, Kronenberg F, Erfurt Male C. Intermittent claudication in the erfurt male cohort (erfurt) study: Its determinants and the impact on mortality. A population-based prospective cohort study with 30 years of follow-up. *Atherosclerosis*. 2008 May;198(1):214-22

18. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):421-31.
19. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg.* 1999; 12(2):138-141
20. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham heart study. *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):44-9.
21. Makin A., Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens.* 2001 Jul; 15(7):447-54.
22. Taylor LM, DeFrang RD, Harris EJ Jr, Porter JM. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1991 Jan; 13(1):128-36.
23. Gardner AW, Montgomery PS. The effect of metabolic syndrome components on exercise performance in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2008 Jun;47(6):1251-8.
24. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, Goto S, Rother J, Steg PG, Hirsch AT, Investigators RR. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the reduction of atherothrombosis for continued health (reach) registry. *Atherosclerosis.* 2009 Jun;204(2):e86-92.
25. Duran NE, Duran I, Gurel E, Gunduz S, Gol G, Biteker M, Ozkan M. Coronary artery disease in patients with peripheral artery disease. *Heart Lung.* 2010 Mar-Apr;39(2):116-20.
26. Van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J.* 2010 Apr;31(8):992-9.
27. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR.

Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001 Sep 19;286(11):1317-24.

28. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology*. 1996; 25(2):282-290

29. Montron A, Guignard E, Pelc A, Comte S. Peripheral arterial obliterative disease. Cost of illness in France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(1 Pt 1): 51-9.

30. Migliaccio-Walle K, Caro JJ, Ishak KJ, O'Brien JA. Costs and medical care consequences associated with the diagnosis of peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(7):733-42

31. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, Whittle JC, Muluk VS, Kelley ME, Muluk SC. Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg*. 2001 Dec;34(6):962-70.

32. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl S: S5-67

33. Gardner AW, Montgomery PS, Killewich LA. Natural history of physical function in older men with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2004 Jul; 40(1):73-8.

34. Szymczak M, Majchrzycki M, Stryla W, Lisinski P. The effects of various forms of rehabilitation on patients with lower limb ischemia. *Trends in Sport Sciences*. 2014; 2(21): 93-100.

35. McCully K, Leiper C, Sanders T, Griffin E. The effects of peripheral vascular disease on gait. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999; 54(7):B291-294

36. Chen SJ, Pipinos I, Johanning J, Radovic M, Huisinga JM, Myers SA, Stergiou N. Bilateral claudication results in alterations in the gait biomechanics at the hip and ankle joints. *Journal of biomechanics*. 2008 Aug 7;41(11):2506-14.

37. Gardner AW, Montgomery PS, Ritti-Dias RM, Forrester L. The effect of claudication pain on temporal and spatial gait measures during self-paced ambulation. *Vasc Med*. 2010 Feb;15(1):21-6.
38. Gardner AW, Forrester L, Smith GV. Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2001; 6(1):31-34.
39. Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208.
40. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996 Dec;25(6):1172-81.
41. Tierney S, Fennessy F, Hayes DB. ABC of arterial and vascular disease. Secondary prevention of peripheral vascular disease. *BMJ* 2000; 2000 May 6;320(7244):1262-5.
42. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: Risk to life and limb. *Semin Vasc Surg*. 1999 Jun;12(2):123-37.
43. Muluk SC, Muluk VS, Kelley ME, Whittle JC, Tierney JA, Webster MW, Makaroun MS. Outcome events in patients with claudication: A 15-year study in 2777 patients. *J Vasc Surg*. 2001; 33(2):251-257; discussion 257-258
44. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg

symptoms in peripheral arterial disease: Associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001 Oct 3;286(13):1599-606.

45. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, Zamboni C, Basaglia N, Mascoli F, Manfredini R, Zamboni P. Reliability of the Vascular Claudication Reporting in Diabetic Patients With Peripheral Arterial Disease: A Study With Near-Infrared Spectroscopy. *Angiology*. 2014 May 15. [Epub ahead of print]

46. Manfredini F, Malagoni AM, Manfredini R. Ankle Brachial Pressure Index: Faulty or Overused? *Angiology*. 2013 Feb;64(2):89-92.

47. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 10;49(14):1540-5.

48. Igarashi Y, Chikamori T, Tomiyama H, Usui Y, Hida S, Tanaka H, Nagao T, Yamashina A. Clinical significance of inter-arm pressure difference and ankle-brachial pressure index in patients with suspected coronary artery disease. *J Cardiol*. 2007 Nov;50(5):281-9.

49. Vardi M, Nini A. Near-infrared spectroscopy for evaluation of peripheral vascular disease. A systematic review of literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Jan;35(1):68-74.

50. Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H, Muto T: An objective assessment of intermittens claudication by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Surg*. 1994 May;8(3):294-6.

51. Kooijman HM, Hopman MT, Colier WN, Vliet JA, Oeseburg B: Near infrared spectroscopy for noninvasive assessment of claudication. *J Surg Res*. 1997 Sep;72(1):1-7.

52. Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R, Basaglia N, Zamboni P, Manfredini F: Resting muscle oxygen consumption by Near-Infrared Spectroscopy in peripheral arterial disease: a parameter to be considered in a clinical setting? *Angiology*. 2010; 61: 530-536.

53. Watson CJ, Phillips D, Hands L, Collin J. Claudication distance is poorly estimated and inappropriately measured. *Br J Surg*. 1997 Aug;84(8):1107-9.
54. Watson CJ, Collin J. Estimates of distance by claudicants and vascular surgeons are inherently unreliable. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998 Nov;16(5):429-30.
55. Tew G, Copeland R, Le Faucheur A, Gernigon M, Nawaz S, Abraham P. Feasibility and validity of self-reported walking capacity in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2013 May;57(5):1227-34.
56. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Guidelines ESCCfP. 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 Nov;32(22):2851-906.
57. Nicolai SP, Viechtbauer W, Kruidenier LM, Candel MJ, Prins MH, Teijink JA. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: A meta-regression analysis. *J Vasc Surg*. 2009 Aug;50(2):322-9.
58. McDermott MM, Ades PA, Dyer A, Guralnik JM, Kibbe M, Criqui MH. Corridor-based functional performance measures correlate better with physical activity during daily life than treadmill measures in persons with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5):1231-7, 1237.e1
59. Nicolai SP, Kruidenier LM, Rouwet EV, Graffius K, Prins MH, Teijink JA. The walking impairment questionnaire: An effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2009 Jul;50(1):89-94.
60. Sieminski DJ, Cowell LL, Montgomery PS, Pillai SB, Gardner AW. Physical activity monitoring in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 1997 Jan-Feb;17(1):43-7.

61. Le Faucheur A, Noury-Desvaux B, Mahe G, Sauvaget T, Saumet JL, Leftheriotis G, Abraham P. Variability and short-term determinants of walking capacity in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2010 Apr;51(4):886-92.
62. Clarke CL, Holdsworth RJ, Ryan CG, Granat MH. Free-living physical activity as a novel outcome measure in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Feb;45(2):162-7.
63. Duprez D, de Backer T, de Buyzere M, Clement DL. Estimation of walking distance in intermittent claudication: Need for standardization. *Eur Heart J*. 1999 May;20(9):641-4.
64. de Liefde II, Hoeks SE, van Gestel YR, Klein J, Bax JJ, Verhagen HJ, van Domburg RT, Poldermans D. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Oct;38(4):482-7.
65. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973 Apr;85(4):546-62.
66. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 1991 Apr;23(4):402-8.
67. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, Manfredini R, Mascoli F, Liboni A, Zamboni P. Speed rather than distance: A novel graded treadmill test to assess claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004 Sep;28(3):303-9.
68. Maeder M, Wolber T, Atefy R, Gadza M, Ammann P, Myers J, Rickli H. A nomogram to select the optimal treadmill ramp protocol in subjects with high exercise capacity: Validation and comparison with the Bruce protocol. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2006 Jan-Feb;26(1):16-23.
69. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Current sports medicine reports*. 2013 Jul-Aug;12(4):215-7.

70. Cachovan M, Rogatti W, Creutzig A, Diehm C, Heidrich H, Scheffler P, Woltering F. Treadmill testing for evaluation of claudication: Comparison of constant-load and graded-exercise tests. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997 Oct;14(4):238-43.
71. Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP. Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. Vascular clinical trialists. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):614-21.
72. Murphy TP, Reynolds MR, Cohen DJ, Regensteiner JG, Massaro JM, Cutlip DE, Mohler ER, Cerezo J, Oldenburg NC, Thum CC, Goldberg S, Hirsch AT. Correlation of patient-reported symptom outcomes and treadmill test outcomes after treatment for aortoiliac claudication. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Oct;24(10):1427-35; quiz 1436.
73. Frans FA, Zagers MB, Jens S, Bipat S, Reekers JA, Koelemay MJ. The relationship of walking distances estimated by the patient, on the corridor and on a treadmill, and the walking impairment questionnaire in intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2013 Mar;57(3):720-727.e1
74. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 May 29;284(6329):1607-8.
75. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992 Dec;47(12):1019-24.
76. American Thoracic Society: ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
77. Zwierska I, Nawaz S, Walker RD, Wood RF, Pockley AG, Saxton JM. Treadmill versus shuttle walk tests of walking ability in intermittent claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Nov;36(11):1835-40.
78. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Jun;46(6):706-11.

79. Da Cunha-Filho IT, Pereira DA, de Carvalho AM, Campedeli L, Soares M, de Sousa Freitas J. The reliability of walking tests in people with claudication. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007 Jul;86(7):574-82.
80. Manfredini F, Mangolini C, Mascoli F, Mazzoni G, Taddia MC, Manfredini R, Conconi F. An incremental test to identify the pain threshold speed in patients with intermittent claudication. *Circ J.* 2002 Dec;66(12):1124-7.
81. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Criqui MH, Greenland P. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: Validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1998 Dec;28(6):1072-81.
82. Myers SA, Johanning JM, Stergiou N, Lynch TG, Longo GM, Pipinos II. Claudication distances and the walking impairment questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2008 Mar;47(3):550-555.
83. Mahe G, Ouedraogo N, Vasseur M, Faligant C, Saidi K, Leftheriotis G, Abraham P. Limitations of self-reported estimates of functional capacity using the walking impairment questionnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jan;41(1):104-9
84. Abraham P, Ouedraogo N, Tew GA, Vielle B, Leftheriotis G, Mahe G. Aging reduces the accuracy of self-reported walking limitation in patients with vascular-type claudication. *J Vasc Surg.* 2012 Oct;56(4):1025-31.
85. Ouedraogo N, Chanut M, Aubourg M, Le Hello C, Hidden V, Audat G, Harbonnier M, Abraham P. Development and evaluation of the walking estimated-limitation calculated by history questionnaire in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 2013 Oct;58(4):981-8.
86. Crowther RG, Spinks WL, Leicht AS, Sangla K, Quigley F, Golledge J. Effects of a long-term exercise program on lower limb mobility, physiological responses, walking performance, and physical activity levels in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):303-9.

87. Cunningham MA, Swanson V, O'Carroll RE, Holdsworth RJ. Randomized clinical trial of a brief psychological intervention to increase walking in patients with intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012 Jan;99(1):49-56.
88. Cunningham MA, Swanson V, Holdsworth RJ, O'Carroll RE. Late effects of a brief psychological intervention in patients with intermittent claudication in a randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2013 May;100(6):756-60.
89. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, Massaro JM, Lewis BA, Cerezo J, Oldenburg NC, Thum CC, Goldberg S, Jaff MR, Steffes MW, Comerota AJ, Ehrman J, Treat-Jacobson D, Walsh ME, Collins T, Badenhop DT, Bronas U, Hirsch AT, Investigators CS. 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; 125:130-139
90. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, Goldberg AP. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jun;49(6):755-62.
91. Le Faucheur A, Abraham P, Jaquinandi V, Bouye P, Saumet JL, Noury-Desvaux B. Measurement of walking distance and speed in patients with peripheral arterial disease: A novel method using a global positioning system. *Circulation.* 2008 Feb 19;117(7):897-904.
92. Rodriguez DA, Cho GH, Elder JP, Conway TL, Evenson KR, Ghosh-Dastidar B, Shay E, Cohen D, Veblen-Mortenson S, Pickrell J, Lytle L. Identifying walking trips from gps and accelerometer data in adolescent females. *J Phys Act Health.* 2012 Mar;9(3):421-31.
93. Worryingham C, Rojek A, Stewart I. Development and feasibility of a smartphone, ecg and gps based system for remotely monitoring exercise in cardiac rehabilitation. *PLoS One.* 2011 Feb 9;6(2):e14669.

94. Manfredini F, Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R, Basaglia N, Zamboni P. A dynamic objective evaluation of peripheral arterial disease by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Oct;38(4):441-8.
95. Dumville JC, Lee AJ, Smith FB, Fowkes FG. The health-related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: The Edinburgh artery study. *Br J Gen Pract*. 2004 Nov;54(508):826-31.
96. Hirsch AT, Halverson SL, Treat-Jacobson D, Hotvedt PS, Lunzer MM, Krook S, Rajala S, Hunninghake DB. The Minnesota regional peripheral arterial disease screening program: Toward a definition of community standards of care. *Vasc Med*. 2001;6(2):87-96.
97. Breek JC, Hamming JF, De Vries J, Aquarius AE, van Berge Henegouwen DP. Quality of life in patients with intermittent claudication using the World Health Organisation (WHO) questionnaire. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 Feb;21(2):118-22.
98. Pell JP. Impact of intermittent claudication on quality of life. The Scottish Vascular Audit Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995 May;9(4):469-72.
99. Remes L, Isoaho R, Vahlberg T, Viitanen M, Rautava P. Quality of life among lower extremity peripheral arterial disease patients who have undergone endovascular or surgical revascularization: a case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Nov; 40(5):618-25.
100. Kolh P. Improving quality of life in patients with peripheral arterial disease: an important goal. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Nov;40(5):626-7.
101. Cook TA, O'Regan M, Galland RB. Quality of life following percutaneous transluminal angioplasty for claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Feb;11(2):191-4.
102. Piscione F, Piccolo R, De Rosa R, Chiariello M. Assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease: a problem left ahead. *G Ital Cardiol*. 2009 Apr;10(4):216-24.

103. Mazari FA, Carradice D, Rahman MN, Khan JA, Mockford K, Mehta T, McCollum PT, Chetter IC. An analysis of relationship between quality of life indices and clinical improvement following intervention in patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *J Vasc Surg.* 2010 Jul;52(1):77-84.
104. Mays RJ, Casserly IP, Kohrt WM, Ho PM, Hiatt WR, Nehler MR, Regensteiner JG. Assessment of functional status and quality of life in claudication. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5):1410-21.
105. Hallin A, Bergqvist D, Fugl-Meyer K, Holmberg L. Areas of concern, quality of life and life satisfaction in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002 Sep;24(3):255-63.
106. Ware J. jr, Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.
107. Hedeager Momsen AM, Bach Jensen M, Norager CB, Roerbaek Madsen M, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Quality of life and functional status after revascularization or conservative treatment in patients with intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg.* 2011 Feb;45(2):122-9.
108. Nicolai SP, Tejjink JA, Prins MH, Exercise Therapy in Peripheral Arterial Disease Study G. Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2010; 52:348-355.
109. Guidon M, McGee H. Exercise-based interventions and healthrelated quality of life in intermittent claudication: A 20-year (1989-2008) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Apr;17(2):140-54.
110. Cassar K, Bachoo P, Brittenden J. The effect of peripheral percutaneous transluminal angioplasty on quality of life in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Aug;26(2):130-6.

111. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996 Mar;34(3):220-33.
112. Kodraliu G, Mosconi P, Groth N, Carmosino G, Perilli A, Gianicolo EA, Rossi C, Apolone G. Subjective health status assessment: evaluation of the Italian version of the SF-12 Health Survey. Results from the MiOS Project. *J Epidemiol Biostat* 2001;6(3):305-16.
113. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health*. 1980 Dec; 34(4):281-6.
114. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208.
115. Liles DR, Kallen MA, Petersen LA, Bush RL. Quality of life and peripheral arterial disease. *J Surg Res*. 2006 Dec;136(2):294-301.
116. Mehta T, Venkata Subramaniam A, Chetter I, McCollum P. Assessing the validity and responsiveness of disease-specific quality of life instruments in intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Jan;31(1):46-52.
117. Morgan MB, Crayford T, Murrin B, Fraser SC. Developing the vascular quality of life questionnaire: A new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2001 Apr;33(4):679-87.
118. De Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, Hunink MG, van Engelshoven JM, Nelemans PJ. Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005 Feb;41(2):261-8.
119. Marquis P, Comte S, Lehert P. International validation of the CLAU-S quality-of-life questionnaire for use in patients with intermittent claudication. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(6):667-77.

120. Spertus J, Jones P, Poler S, Rocha-Singh K. The peripheral artery questionnaire: a new disease-specific health status measure for patients with peripheral arterial disease. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):301-8.
121. Safley DM, House JA, Laster SB, Daniel WC, Spertus JA, Marso SP. Quantifying improvement in symptoms, functioning, and quality of life after peripheral endovascular revascularization. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):569-75.
122. Arfvidsson B, Karlsson J, Dahllof 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 Nov;23(11):741-5.
123. Marquis P, Lecasble M, Passa P. Quality of life of patients with peripheral arterial obliterative disease treated with ifenprodil tartrate. Results of an ARTEMIS study. *Drugs*. 1998; 56 (Suppl 3): 37-48.
124. Bullinger M, Cachovan M, Creutzig A, Diehm C, Gruss J, Heidrich H, Kirchberger I, Loeprecht H, Rogatti W. Development of an illness-specific instrument for assessment of quality of life in patients with arterial occlusive disease (Peripheral Arterial Occlusive Disease 86 Questionnaire). *Vasa*. 1996;25(1):32-40.
125. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989 Dec;10(4):407-15.
126. Ahimastos AA, Pappas EP, Buttner PG, Walker PJ, Kingwell BA, Golledge J. A meta-analysis of the outcome of endovascular and noninvasive therapies in the treatment of intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2011 Nov; 54(5):1511-21.
127. Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ*. 2012 Aug 14;345:e5208.
128. Oka RK, Umoh E, Szuba A, Giacomini JC, Cooke JP. Suboptimal intensity of risk factor modification in PAD. *Vasc Med*. 2005 May;10(2):91-6.

129. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD009329.
130. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86
131. Olin JW, Allie DE, Belkin M, Bonow RO, Casey DE, Jr., Creager MA, Gerber TC, Hirsch AT, Jaff MR, Kaufman JA, Lewis CA, Martin ET, Martin LG, Sheehan P, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, White CJ, Zheng ZJ, American Association of C, Pulmonary R, American Diabetes A, Society for Atherosclerosis I, Prevention, Society for Cardiovascular Magnetic R, Society of Cardiovascular Computed T, Coalition PAD, American Academy of Podiatric Practice M, Measures AATFoP, Masoudi FA, Bonow RO, DeLong E, Erwin JP, 3rd, Goff DC, Jr., Grady K, Green LA, Heidenreich PA, Jenkins KJ, Loth AR, Peterson ED, Shahian DM. Accf/aha/acr/scai/sir/svm/svn/svs 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease. A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on performance measures, the american college of radiology, the society for cardiac angiography and interventions, the society for interventional radiology, the society for vascular medicine, the society for vascular nursing, and the society for vascular surgery (writing committee to develop clinical performance measures for peripheral artery disease). *Vasc Med*. 2010 Dec;15(6):481-512.
132. Sobel M, Verhaeghe R, American College of Chest P, American College of Chest P. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):815S-843S.
133. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

134. Layden J, Michaels J, Bermingham S, Higgins B, Guideline Development G. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: Summary of nice guidance. *BMJ*. 2012 Aug 8;345:e4947.
135. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ, Investigators C. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17
136. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *The American journal of medicine*. 2006 Aug;119(8):624-38.
137. Heart Protection Study Collaborative G. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
138. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1481-6.
139. Aronow WS. Lipid-lowering therapy in high-risk persons. *Compr Ther*. 2006 Summer;32(2):68-73.
140. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammaturo T, Agricola E, Pastore M, Borrello F, Belcastro M, Picchi A, Nami R. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *The American journal of medicine*. 2003 Apr 1;114(5):359-64.
141. Shahin Y, Cockcroft JR, Chetter IC. Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013 Aug;100(9):1154-63.

142. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (ukpds 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
143. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular S, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society for Vascular M, Biology, Society of Interventional R, Guidelines AATFoP. Acc/aha guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report from the american associations for vascular surgery/society for vascular surgery, society for cardiovascular angiography and interventions, society for vascular medicine and biology, society of interventional radiology, and the acc/aha task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Sep;17(9):1383-97; quiz 1398.
144. De Backer TL, Vander Stichele R, Leher P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD001368.
145. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD005262.
146. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: A review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(2):117-38.
147. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE, Jr., Bortey EB, Forbes WP. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: Results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1999 Sep 27;159(17):2041-50.

148. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol.* 2002 Dec 15;90(12):1314-9.
149. Regensteiner JG, Ware JE, Jr., McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, Hiatt WR. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: Meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Dec;50(12):1939-46.
150. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 31; 10:CD003748.
151. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012 Dec;99(12):1630-8.
152. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: The castle study (cilostazol: A study in long-term effects). *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):330-336
153. Takigawa T, Tsurushima H, Suzuki K, Tsuruta W, Nakamura K, Matsumura A. Cilostazol suppression of arterial intimal hyperplasia is associated with decreased expression of sialyl lewis x homing receptors on mononuclear cells and e-selectin in endothelial cells. *J Vasc Surg.* 2012 Feb;55(2):506-16.
154. Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, Nakashima H, Tsurugida M, Hikichi Y, Nobuyoshi M. Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 6;53(1):48-53.
155. Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, Kawasaki D, Zen K, Urasawa K, Shintani Y, Miyamoto A, Hirano K, Miyashita Y, Tsuchiya T, Shinozaki N, Nakamura M, Isshiki T, Hamasaki T, Nanto S, investigators S-I. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the

sufficient treatment of peripheral intervention by cilostazol study. *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2307-15.

156. Erb W. Über das “intermittierende Hinken” und andere nervöse Störungen in Folge von Gefäßerkrankungen. *Dtsch Z Nervenheilkunde*. 1898; 13 :1-76.

157. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Büller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999 Feb 22;159(4):337-45.

158. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane review). In: *Cochrane Library*, 3, 2002. Oxford: Update Software

159. Andreozzi GM, Signorelli S, Tornetta D. The rehabilitation in angiology. In: Strano A, Novo S, editors. *Advances in Vascular Pathology*. Amsterdam: Elsevier, 1990:591-7.

160. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 1990 Feb;81(2):602-9.

161. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise vs strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1866-74.

162. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2002 Dec 12;347(24):1941-51.

163. Gustafsson T, Kraus WE. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci*. 2001 Jan 1; 6:D75-89.

164. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation*. 2011 Jan 4; 123(1):87-97.

165. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2005 Dec; 42(6):1122-30.
166. Stewart AH, Smith FC, Baird RN, Lamont PM. Local versus systemic mechanisms underlying supervised exercise training for intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2008 Aug-Sep; 42(4):314-20.
167. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus nonsupervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 23;8:CD005263.
168. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Teijink JA. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: A randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Jul;22(7):961-8.
169. Makris GC, Lattimer CR, Lavidia A, Geroulakos G. Availability of supervised exercise programs and the role of structured home-based exercise in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Dec;44(6):569-75; discussion 576.
170. Lauret GJ, van Dalen DC, Willigendael EM, Hendriks EJ, de Bie RA, Spronk S, Teijink JA. Supervised exercise therapy for intermittent claudication: current status and future perspectives. *Vascular*. 2012 Feb; 20(1):12-9.
171. Shalhoub J, Hamish M, Davies AH. Supervised exercise for intermittent claudication - an under-utilised tool. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009 Sep; 91(6):473-6.
172. Kakkos SK, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Improvement of the walking ability in intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusion with supervised exercise and pneumatic foot and calf compression: A randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Aug;30(2):164-75.
173. Gelin J, Jivegard L, Taft C, Karlsson J, Sullivan M, Dahllof AG, Sandstrom R, Arfvidsson B, Lundholm K. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected

randomized patients i: One year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 Aug;22(2):107-13.

174. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, Nelson M, Lloyd-Jones D, Van Horn L, Garside D, Kibbe M, Domanchuk K, Stein JH, Liao Y, Tao H, Green D, Pearce WH, Schneider JR, McPherson D, Laing ST, McCarthy WJ, Shroff A, Criqui MH. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan 14; 301(2):165-74.

175. Manfredini F, Conconi F, Malagoni AM, Manfredini R, Basaglia N, Mascoli F, Liboni A, Zamboni P. Training guided by Pain Threshold Speed: Effects of a home-based program on claudication. *Int Angiol*. 2004 Dec;23(4):379-87.

176. Manfredini F, Malagoni AM, Mascoli F, Mandini S, Taddia MC, Basaglia N, Manfredini R, Conconi F, Zamboni P. Training rather than walking: the test in--train out program for home-based rehabilitation in peripheral arteriopathy. *Circ J*. 2008 Jun;72(6):946-52.

177. Malagoni AM, Vagnoni E, Felisatti M, Heidari M, Mandini S, Mascoli F, Basaglia N, Manfredini R, Zamboni P, Manfredini F. Compliance, Quality of Life and cost-effectiveness of a Test-in Train-out exercise for patients with intermittent claudication. *Circ J*. 2011;75(9):2128-34.

178. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC Jr, Graham MM, Ho PM, Masoudi FA, Moser DK, Roger VL, Slaughter MS, Smolderen KG, Spertus JA, Sullivan MD, Treat-Jacobson D, Zerwic JJ; American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Stroke Council. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jun 4;127(22):2233-49.

179. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, Criqui MH, Treat-Jacobson D, McDermott MM, Hirsch AT. The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the

Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program. *Vasc Med*. 2008 Feb; 13(1):15-24.

180. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov; 51(11):1025-36.

181. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan; 37(1):153-6.

182. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11; 126(24):2890-909.

183. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. International Standards for Anthropometric Assessment. Potchefstroom, South Africa: *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*. 2006.

184. Armijo-Olivo S, Warren S, Magee D. Intention to treat analysis, compliance, drop-outs and how to deal with missing data in clinical research: a review. *Phys Ther Rev*. 2009, 14(1), 36-49.

185. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates. (1988).

186. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug; 45(4):384-91.

187. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010 Feb 2; 121(4):586-613.

188. Coffman JD. Intermittent claudication -be conservative. *N Engl J Med*. 1991 Aug 22;325(8):577-8.

189. Hertzner NR. The natural history of peripheral vascular disease. Implications for its management. *Circulation*. 1991 Feb;83(2 Suppl):I12-9.

190. Bergqvist D DM, Eckerlund I, Holst J, Jogestrand T, Jörneskog G, Klevsgård R, Marké L-Å, Mattiasson I, Rolandsson O, Syversson A, Säwe J, Troeng T, Wahlberg E. Peripheral arterial disease – diagnosis and treatment. *The swedish council on technology assessment in health care. Systematic review*. 2007; SBU-rapport nr 187.

191. Frans FA, Bipat S, Reekers JA, Legemate DA, Koelemay MJ. Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012 Jan;99(1):16-28.

192. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 1997 Oct;26(4):551-7.

193. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Aug;12(2):167-72.

194. Nylaende M, Kroese AJ, Morken B, Stranden E, Sandbaek G, Lindahl AK, Arnesen H, Seljeflot I. Beneficial effects of 1-year optimal medical treatment with and without additional PTA on inflammatory markers of atherosclerosis in patients with PAD. Results

from the Oslo Balloon Angioplasty versus Conservative Treatment (OBACT) study. *Vasc Med.* 2007 Nov;12(4):275-83.

195. Nylaende M, Abdelnoor M, Strandén E, Morken B, Sandbæk G, Risum Ø, Jørgensen JJ, Lindahl AK, Arnesen H, Seljeflot I, Kroese AJ. The Oslo balloon angioplasty versus conservative treatment study (OBACT) – the 2-years results of a single centre, prospective, randomised study in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Jan;33(1):3-12.

196. Creasy TS, McMillan PJ, Fletcher EW, Collin J, Morris PJ. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Surg.* 1990 Apr;4(2):135-40.

197. Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The constitutive procoagulant and hypofibrinolytic state in patients with intermittent claudication due to infrainguinal disease significantly improves with percutaneous transluminal balloon angioplasty. *J Vasc Surg.* 2006 Jan;43(1):40-6.

198. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training – randomized controlled trial. *Radiology.* 2009 Feb;250(2):586-95.

199. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Cost-effectiveness of endovascular revascularization compared to supervised hospital-based exercise training in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 2008 Dec;48(6):1472-80.

200. Mazari FA, Gulati S, Rahman MN, Lee HL, Mehta TA, McCollum PT, Chetter IC. Early outcomes from a randomized, controlled trial of supervised exercise, angioplasty, and combined therapy in intermittent claudication. *Ann Vasc Surg.* 2010 Jan;24(1):69-79.

201. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, Thompson SG; 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 Dec;36(6):680-8.

202. Mazari FA, Khan JA, Carradice D, Samuel N, Abdul Rahman MN, Gulati S, Lee HL, Mehta TA, McCollum PT, Chetter IC. Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg*. 2012 Jan;99(1):39-48.

203. Lundgren F, Dahllof AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication - surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg*. 1989 Mar;209(3):346-55.

204. Gardner AW, Killewich LA. Lack of functional benefits following infrainguinal bypass in peripheral arterial occlusive disease patients. *Vasc Med*. 2001; 6(1):9-14.

205. 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 Apr; 48(4):291-300.

206. Manfredini F, Malagoni AM, Zamboni P, Manfredini R, Conconi F. Trained legs for cardiovascular fitness. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 006 Apr;31(4):447-8.

207. Katzel LI, Sorkin J, Bradham D, Gardner AW. Comorbidities and the entry of patients with peripheral arterial disease into an exercise rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000 May-Jun; 20(3):165-71.

208. Manfredini F, Mallamaci F, Catizone L, Zoccali C. The burden of physical inactivity in chronic kidney disease: Is there an exit strategy? *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun; 27(6):2143-5.

209. Malagoni AM, Catizone L, Zamboni P, Soffritti S, Mandini S, Manfredini R, Boari B, Basaglia N, Russo G, Manfredini F. Physical capacity and quality of life perception in dialysis patients: acute and long-term effects of an exercise program prescribed at hospital-carried out at home. *J Nephrol*. 2008 ;21(6):871-8.

210. Fabbian F, Manfredini F, Malagoni AM, Malacarne F, Russo G, Soffritti S, Molino C, Catizone L. Exercise training in peripheral vascular arterial disease in haemodialysis patients: a case report and a review. *J Nephrol.* 2006 Mar-Apr;19(2):144-9.
211. Manfredini F, Bolignano D, Rastelli S, Barillà A, Bertoli S, Ciurlino D, Messa P, Fabrizi F, Zuccalà A, Rapanà R, Fatuzzo P, Rapisarda F, Bonanno G, Lombardi L, De Paola L, Cupisti A, Fuiano G, Lucisano G, Tripepi G, Mallamaci F, Catizone L, Zoccali C. LOW INTENSITY, HOME-BASED EXERCISE IMPROVE PHYSICAL CAPACITY IN DIALYSIS PATIENTS: THE EXCITE STUDY (EXercise Introduction To Enhance performance in dialysis). European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. 49th ERA-EDTA Congress, Paris May 24-27, 2012. In: *Nephrol. Dial. Transplant.* (2012) 27 (suppl 2): ii121-ii132.
212. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci.* 1977; 301:3-29.
213. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997 Sep; 26(3):517-38.
214. Tan KH, de Cossart L, Edwards PR. Exercise training and peripheral vascular disease. *Br J Surg.* 2000 May;87(5):553-62.
215. Manfredini F, Mascoli F, Manfredini R, Zamboni P, Basaglia N. La Riabilitazione della persona affetta da arteriopatia periferica. In: *Medicina Riabilitativa. Medicina Fisica e Riabilitazione –Principi e pratica.* N Basaglia, II Edizione 2009, Casa Editrice Idelson-Gnocchi. Cap. 57 pag 2933-2953.
216. Rehman J. Can angiogenesis be exercised? *EXS.* 2005;(94):155-61.
217. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise: Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res.* 2005 Aug 1;67(2):187-97.

218. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, Lenz D, Erbs S, Scheinert D, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: Results of 3 randomized studies. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3391-9.
219. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, Carry MR, Brass EP. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol*. 1996;81:780-8.
220. Lundgren F, Dahllöf AG, Scherstén T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral arterial insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatments and consequences on walking performance. *Clin Sci (Lond)*. 1989 Nov; 77(5):485-93.
221. Gollnick PD, Bertocci LA; Kelso TB, Witt EH, Hodgson DR. The effect of high-intensity exercise on the respiratory capacity of skeletal muscle. *Pflugers Arch*. 1990 Jan;415(4):407-13.
222. Newcomer BR, Sirikul B, Hunter GR, Larson-Meyer E, Bamman M. Exercise overstress and maximal muscle oxidative metabolism: a ³¹P magnetic resonance spectroscopy case report. *Br J Sports Med*. 2005 May;39(5):302-6.
223. Henriksson J, Hickner RC. Adaptations in skeletal muscle in response to endurance training. In: Harries M, Williams C, Stanish WD, Micheli LJ, editors. *Oxford textbook of sports medicine*. New York: Oxford University Press; 1998.p.48-52.
224. Svedenhag J, Henriksson J, Sylven C. Dissociation of training effects on skeletal muscle mitochondrial enzymes and myoglobin in man. *Acta Physiol Scand*. 1983 Feb;117(2):213-8.
225. Sjodin B, Jacobs I, Svedenhag J. Changes in onset of blood lactate accumulation (OBLA) and muscle enzymes after training at OBLA. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1982;49(1):45-57.

226. Farrell PA, Wilmore JH, Coyle EF, Billing JE, Costill DL. Plasma lactate accumulation and distance running performance. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1979 Winter;11(4):338-44.
227. Sjodin B, Jacobs I. Onset of blood lactate accumulation and marathon running performance. *Int J Sports Med.* 1981 Feb;2(1):23-6.
228. LaFontaine TP, Londeree BR, Spath WK. The maximal steady state versus selected running events. *Med Sci Sports Exerc.* 1981;13(3):190-3.
229. Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, Felisatti M, Mascoli F, Basaglia N, Manfredini R, Mikhailidis DP, Zamboni P. Near-infrared spectroscopy assessment following exercise training in patients with intermittent claudication and in untrained healthy subjects. *Vascular Endovascular Surgery.* 2012 May;46(4):315-24.
230. Thijssen DH, Hopman MT, Levine BD. Endothelin and aged blood vessels: one more reason to get off the couch? *Hypertension.* 2007 Aug; 50(2):292-3.
231. Thijssen DH, Green DJ, Hopman MT. Blood vessel remodeling and physical inactivity in humans. *J Appl Physiol.* 2011 Dec; 111(6):1836-45.
232. Rowley NJ, Dawson EA, Hopman MT, George K, Whyte GP, Thijssen DH, Green DJ. Conduit Diameter and Wall Remodelling In Elite Athletes and Spinal Cord Injury. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 May; 44(5):844-9.
233. Dinunno FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, DeSouza CA, Seals DR. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol.* 2001 Jul 1;534(Pt 1):287-95.
234. Manfredini F, Rigolin GM, Malagoni AM, Catizone L, Mandini S, Soffritti O, Mauro E, Soffritti S, Boari B, Cuneo A, Zamboni P, Manfredini R. Exercise training and Endothelial Progenitor Cells in haemodialysis patients. *J Int Med Res.* 2009 Mar-Apr;37(2):534-40.

235. Manfredini F, Rigolin GM, Malagoni AM, Soffritti S, Boari B, Conconi F, Castoldi GL, Catizone L, Zamboni P, Manfredini R. Exercise capacity and circulating endothelial progenitor cells in hemodialysis patients. *Int J Sports Med.* 28:368-73; 2007.
236. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt.* 2007 Nov-Dec;12(6):062105.
237. Watanabe T, Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Komori K, Nimura Y. Near-infrared spectroscopy with treadmill exercise to assess lower limb ischemia in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Surg Today.* 2004;34(10):849-54.
238. Smart NA, Williams AD, Levinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, Fasset RG. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport.* 2013 Sep; 16(5):406-11.
239. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/studi-di-non-inferiorit%C3%A0-e-di-equivalenza-limiti-e-ambiguit%C3%A0>

8. Tabelle

<i>Settimane</i>	<i>Durata esercizio (min)</i>	<i>Ripetizioni (n)</i>	<i>Pausa tra le ripetizioni (min)</i>	<i>Velocità (passi/min)</i>
1	1	10	1	60
2	1	10	1	63
3	1	10	1	66
4	1	10	1	66
5	1	10	1	69
6	1	10	1	72
7	1	10	1	76
8	1	10	1	80
9	1	10	1	80
10	1	10	1	84
11	1	10	1	88
12	1	10	1	92
13	1	10	1	96
14	1	10	1	100
15	1	10	1	100
16	1	10	1	104

Tabella 1. Struttura e progressione del programma di esercizio per il gruppo EX.

Criteri di esclusione	Pazienti esclusi (n)
Età	166
> 80 anni	125
< 60 anni	41
ABI a riposo > 0,8	18
Assenza di comorbidità	23
<i>Claudicatio</i> di grado lieve (Grado II - categoria < 2 secondo Rutherford)	23
Lesioni vascolari localizzate unicamente al distretto sottopopliteo	23
Aneurisma dell'aorta addominale	9
Stadi di ischemia critica (Grado II - categoria \geq 4 secondo Rutherford)	77
Patologie che precludono l'esecuzione di esercizio	8
Patologie causa di sintomi non vascolari agli arti inferiori	44
Inclusione in programmi riabilitativi nei 6 mesi precedenti	13
Totale	404

Tabella 2: Popolazione non arruolata nello studio: numero di pazienti esclusi e motivazione.

	Rivascolarizzazione (n = 9)	Esercizio (n = 18)	p
<i>Caratteristiche antropometriche</i>			
Età (anni)	69 ± 7	68 ± 7	n.s.
Sesso maschile; n (%)	9 (100)	12 (67)	0,050
Statura (m)	1,74 ± 0,06	1,68 ± 0,06	n.s.
Peso (kg)	81 ± 13	70 ± 11	n.s.
Indice massa corporea (kgm ⁻²)	27 ± 3	25 ± 4	n.s.
<i>Fattori di rischio cardiovascolare; n(%)</i>			
Ipertensione	9 (100)	15 (83)	n.s.
Dislipidemia	6 (67)	11 (61)	n.s.
Diabete	3 (33)	7 (39)	n.s.
Fumo	9 (100)	16 (89)	n.s.
Familiarità	2 (22)	9 (50)	n.s.
<i>Comorbidità; n(%)</i>			
Infarto del miocardio	4 (44)	3 (17)	n.s.
Malattia coronarica	5 (56)	6 (33)	n.s.
Malattia cerebrovascolare	0 (0)	1 (6)	n.s.
Malattia polmonare	0 (0)	1 (6)	n.s.
Rivascolarizzazione arti inferiori	3 (33)	6 (17)	n.s.
Charlson Comorbidity Index	5,8 ± 2,0	5,6 ± 2,2	n.s.
Durata della claudicatio (anni)	8,1 ± 6,7	7,1 ± 5,3	n.s.
<i>Terapia farmacologica; n(%)</i>			
Anti-coagulanti	2 (22)	2 (11)	n.s.
Anti-aggreganti	9 (100)	17 (94)	n.s.
Anti-ipertensivi	9 (100)	15 (83)	n.s.
Statine	6 (67)	11 (61)	n.s.
Ipoglicemizzanti e/o insulina	3 (33)	7 (39)	n.s.
<i>Sede delle lesioni endovascolari; n(%)</i>			
Aorto - Iliaco	6 (67)	6 (33)	n.s.
Femoro - Popliteo	9 (100)	17 (94)	n.s.
Sottopopliteo	3 (33)	5 (28)	n.s.

Tabella 3. Caratteristiche dei soggetti arruolati ed inclusi nei due bracci dello studio.

	Rivascolarizzazione (n = 9)	Esercizio (n = 18)	p
<i>Qualità della vita</i>			
Attività Fisica	40 ± 15	51 ± 18	n.s.
Dolore Fisico	33 ± 18	35 ± 16	n.s.
Ruolo Fisico	39 ± 44	29 ± 40	n.s.
Salute Generale	44 ± 19	44 ± 22	n.s.
Sfera fisica	31 ± 6	32 ± 9	n.s.
Ruolo Emotivo	52 ± 47	65 ± 40	n.s.
Attività Sociali	67 ± 24	66 ± 27	n.s.
Vitalità	44 ± 26	52 ± 20	n.s.
Salute Mentale	65 ± 16	60 ± 19	n.s.
Sfera mentale	48 ± 12	47 ± 9	n.s.
<i>Capacità funzionale</i>			
Initial Claudication Distance (m)	55 ± 21	59 ± 29	n.s.
Absolute Claudication Distance (m)	89 ± 58	96 ± 55	n.s.
<i>Mobilità</i>			
6-minute walking distance (m)	263 ± 80	303 ± 77	n.s.
Pain-free walking distance (m)	120 ± 34	158 ± 110	n.s.
<i>Condizione emodinamica</i>			
ABI arto più ischemico	0,55 ± 0,18	0,53 ± 0,20	n.s.
ABI arto meno ischemico	0,87 ± 0,23	0,86 ± 0,18	n.s.

Tabella 4. Valori relativi a qualità della vita, capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica determinati alla valutazione basale nei due gruppi in studio.

ABI: indice caviglia-braccio

Paziente	Descrizione	Tipologia di trattamento		Segmenti interessati e lateralità	
		Endovascolare	Chirurgico	Aorto-Iliaco	Femoro-popliteo
#1	Innesto aorto-bifemorale + TEA dell'a. femorale comune		X	DX - SN	DX - SN
#2	TEA a. femorale comune + BP femoro-tronco tibio-peroneale + patch di allargamento		X	SN	
#3	BP crossover femorale - femorale + TEA della biforcazione femorale + patch di allargamento delle aa. femorale comune e profonda		X		SN
#4	TEA dell'a. iliaca esterna + PTA e stent dell'a. iliaca esterna + patch di allargamento in a. femorale comune	X	X	DX	
#5	PTA e stent a. iliaca comune	X		DX	
#6	TEA della biforcazione femorale + PTA e stent dell'a. iliaca comune bilaterale	X	X	DX - SN	DX - SN
#7	PTA e stent a. iliaca comune + PTA a. poplitea	X		DX	DX
#8	PTA e stent a. iliaca esterna + BP femoro-popliteo	X	X	SN	SN

Tabella 5. Descrizione delle procedure chirurgiche nel gruppo Rivascolarizzazione relativamente a tipologia e sede dell'intervento.

TEA: tromboendoarteriectomia; BP: by-pass; PTA: angioplastica transluminale; DX: destra; SN: sinistra

Gruppo Esercizio	
Sessioni di esercizio certificate	218 ± 49
Range di velocità prescritta (p/min)	da 62 ± 6 a 96 ± 10
Tempo medio di esercizio svolto (ore)	34 ± 3
Distanza totale percorsa* (km)	78 ± 11
Score dell'adesione al programma**	3 ± 1

Tabella 6. Risultati ottenuti al termine del programma di esercizio.

*La distanza percorsa è calcolata ipotizzando una lunghezza del passo di 0,5 m per ogni paziente.

** Lo score di adesione al programma è riportato in #176.

Gruppo RIV				
<i>AT analisi (n = 6)</i>				
Domini	<i>T0</i>	<i>T4</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
Attività Fisica	48 ± 12	70 ± 10	0,003	2,02
Dolore Fisico	40 ± 18	80 ± 19	0,021	2,15
Ruolo Fisico	54 ± 46	92 ± 13	n.s.	1,11
Salute Generale	45 ± 24	52 ± 26	n.s.	0,28
Sfera Fisica	33 ± 6	43 ± 3	0,022	2,00
Ruolo Emotivo	72 ± 44	89 ± 27	n.s.	0,45
Attività Sociali	71 ± 27	90 ± 15	n.s.	0,86
Vitalità	49 ± 26	61 ± 23	0,017	0,48
Salute Mentale	70 ± 17	73 ± 16	n.s.	0,20
Sfera Mentale	51 ± 14	53 ± 9	n.s.	0,15

Tabella 7. Valutazione della qualità della vita percepita: score relativi al gruppo Rivascolarizzazione per ogni dominio del questionario SF-36 al baseline (T0) ed al follow up (T4). Analisi statistica As Treated (AT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size. Sfera Fisica: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti. Sfera Mentale: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti.

Gruppo RIV				
<i>ITT analisi (n = 9)</i>				
Domini	<i>T0</i>	<i>T4</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
Attività Fisica	40 ± 15	72 ± 14	0,002	2,18
Dolore Fisico	33 ± 18	78 ± 19	<0,001	2,43
Ruolo Fisico	39 ± 44	90 ± 11	0,005	1,60
Salute Generale	44 ± 19	55 ± 26	n.s.	0,50
Sfera Fisica	31 ± 6	43 ± 5	0,003	1,76
Ruolo Emotivo	52 ± 47	73 ± 33	0,045	0,51
Attività Sociali	67 ± 24	74 ± 28	n.s.	0,29
Vitalità	44 ± 26	54 ± 27	0,009	0,36
Salute Mentale	65 ± 16	67 ± 16	n.s.	0,09
Sfera Mentale	48 ± 12	50 ± 20	n.s.	0,14

Tabella 8. Valutazione della qualità della vita percepita: score relativi al gruppo Rivascolarizzazione per ogni dominio del questionario SF-36 al baseline (T0) ed al follow up (T4). Analisi statistica Intention-To-Treat (ITT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size. Sfera Fisica: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti. Sfera Mentale: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti.

Gruppo EX				
<i>AT analisi (n = 12)</i>				
Domini	T0	T4	p	ES (d)
Attività Fisica	51 ± 20	63 ± 17	0,004	0,66
Dolore Fisico	30 ± 11	57 ± 31	0,007	1,14
Ruolo Fisico	27 ± 42	81 ± 28	0,001	1,51
Salute Generale	44 ± 22	54 ± 18	n.s.	0,49
Sfera Fisica	32 ± 9	41 ± 8	<0,001	1,07
Ruolo Emotivo	61 ± 45	100 ± 0	0,012	1,23
Attività Sociali	60 ± 29	82 ± 20	<0,001	0,89
Vitalità	46 ± 20	63 ± 24	<0,001	0,74
Salute Mentale	55 ± 19	63 ± 23	0,029	0,40
Sfera Mentale	45 ± 9	51 ± 7	0,005	0,80

Tabella 9. Valutazione della qualità della vita percepita: score relativi al gruppo Esercizio per ogni dominio del questionario SF-36 al baseline (T0) ed al follow up (T4).

Analisi statistica As Treated (AT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size.

Sfera Fisica: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti.

Sfera Mentale: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti.

Gruppo EX				
<i>ITT analisi (n = 18)</i>				
Domini	T0	T4	p	ES (d)
Attività Fisica	51 ± 18	63 ± 16	0,001	0,73
Dolore Fisico	35 ± 16	67 ± 30	<0,001	1,34
Ruolo Fisico	29 ± 40	76 ± 29	<0,001	1,34
Salute Generale	44 ± 22	54 ± 16	0,035	0,52
Sfera Fisica	32 ± 9	43 ± 7	<0,001	1,28
Ruolo Emotivo	65 ± 40	100 ± 0	0,002	1,23
Attività Sociali	66 ± 27	81 ± 20	0,003	0,62
Vitalità	52 ± 20	67 ± 22	<0,001	0,74
Salute Mentale	60 ± 19	69 ± 22	<0,001	0,46
Sfera Mentale	47 ± 9	53 ± 7	<0,001	0,77

Tabella 10. Valutazione della qualità della vita percepita: score relativi al gruppo Esercizio per ogni dominio del questionario SF-36 al baseline (T0) ed al follow up (T4).

Analisi statistica Intention-To-Treat (ITT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size.

Sfera Fisica: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti.

Sfera Mentale: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti.

Gruppo RIV				
<i>AT analisi (n = 6)</i>				
Capacità funzionale	T0	T4	p	ES (d)
ICD (m)	61 ± 22	123 ± 44	0,013	1,79
ACD (m)	102 ± 69	188 ± 132	0,028	0,82
Mobilità				
PFWD (m)	130 ± 38	248 ± 102	0,050	1,24
6MWD (m)	272 ± 91	392 ± 102	0,026	1,53
Condizione emodinamica				
ABI arto più ischemico	0,57 ± 0,17	0,84 ± 0,14	0,025	1,77
ABI arto meno ischemico	0,85 ± 0,28	1,10 ± 0,19	n.s.	1,08

Tabella 11. Valutazione della capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica: risultati relativi al gruppo Rivascolarizzazione al baseline (T0) ed al follow up (T4).

Analisi statistica As Treated (AT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-minute walking distance; ABI: indice caviglia-braccio

Gruppo RIV				
<i>ITT analisi (n = 9)</i>				
Capacità funzionale	T0	T4	p	ES (d)
ICD (m)	55 ± 21	130 ± 58	0,004	1,74
ACD (m)	89 ± 58	177 ± 114	0,004	0,98
Mobilità				
PFWD (m)	120 ± 34	239 ± 85	0,005	1,84
6MWD (m)	263 ± 80	388 ± 95	0,007	1,43
Condizione emodinamica				
ABI arto più ischemico	0,55 ± 0,18	0,85 ± 0,12	0,006	1,92
ABI arto meno ischemico	0,87 ± 0,23	1,10 ± 0,16	n.s.	1,16

Tabella 12: Valutazione della capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica: risultati relativi al gruppo Rivascolarizzazione al baseline (T0) ed al follow up (T4).

Analisi statistica Intention-To-Treat (ITT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-minute walking distance; ABI: indice caviglia-braccio.

Gruppo EX				
<i>AT analisi (n = 12)</i>				
Capacità funzionale	<i>T0</i>	<i>T4</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
ICD (m)	60 ± 29	120 ± 75	0,002	1,05
ACD (m)	102 ± 64	158 ± 83	<0,001	0,76
Mobilità				
PFWD (m)	173 ± 126	275 ± 138	0,003	0,77
6MWD (m)	312 ± 67	346 ± 85	0,005	0,45
Emodinamica				
ABI arto più ischemico	0,56 ± 0,19	0,66 ± 0,19	<0,001	0,52
ABI meno ischemico	0,81 ± 0,19	0,90 ± 0,22	<0,001	0,44

Tabella 13. Valutazione della capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica: risultati relativi al gruppo Esercizio al baseline (T0) ed al follow up (T4).

Analisi statistica As Treated (AT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-minute walking distance; ABI: indice caviglia-braccio.

Gruppo EX				
<i>ITT analisi (n = 18)</i>				
Capacità funzionale	<i>T0</i>	<i>T4</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
ICD (m)	59 ± 29	118 ± 68	<0,001	1,13
ACD (m)	96 ± 55	152 ± 71	<0,001	0,88
Mobilità				
PFWD (m)	158 ± 110	270 ± 120	<0,001	0,97
6MWD (m)	303 ± 77	326 ± 93	0,013	0,27
Condizione emodinamica				
ABI arto più ischemico	0,53 ± 0,20	0,64 ± 0,17	<0,001	0,58
ABI arto meno ischemico	0,86 ± 0,18	0,94 ± 0,19	<0,001	0,43

Tabella 14. Valutazione della capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica: risultati relativi al gruppo Esercizio al baseline (T0) ed al follow up (T4).

Analisi statistica Intention-To-Treat (ITT) delle variazioni intragruppo ed Effect Size.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-minute walking distance; ABI: indice caviglia-braccio.

<i>AT analisi</i> (RIV n = 6; EX n = 12)				
Domini	<i>RIV</i>	<i>EX</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
ΔAttività Fisica	23 ± 10	12 ± 12	n.s.	-0,95
ΔDolore Fisico	40 ± 30	27 ± 28	n.s.	-0,46
ΔRuolo Fisico	38 ± 41	54 ± 44	n.s.	0,39
ΔSalute Generale	7 ± 23	10 ± 17	n.s.	0,14
Δ Sfera Fisica	10 ± 8	9 ± 7	n.s.	-0,11
ΔRuolo Emotivo	17 ± 28	39 ± 45	n.s.	0,60
ΔAttività Sociali	19 ± 29	22 ± 15	n.s.	0,13
ΔVitalità	12 ± 8	16 ± 12	n.s.	0,44
ΔSalute Mentale	3 ± 11	8 ± 11	n.s.	0,44
Δ Sfera Mentale	2 ± 7	6 ± 6	n.s.	0,67

Tabella 15 .Valutazione della qualità della vita percepita: confronto delle variazioni degli score osservati al follow up nei due gruppi per ogni dominio del questionario SF-36.

Analisi statistica As Treated (AT) delle variazioni intergruppo ed Effect Size.

Sfera Fisica: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti

Sfera Mentale: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti

<i>ITT analisi</i> (RIV n = 9; EX n = 16)				
Domini	<i>RIV</i>	<i>EX</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
ΔAttività Fisica	32 ± 21	12 ± 14	0,041	-1,09
ΔDolore Fisico	45 ± 26	32 ± 26	n.s.	-0,48
ΔRuolo Fisico	51 ± 39	47 ± 47	n.s.	-0,08
ΔSalute Generale	11 ± 26	10 ± 19	n.s.	0,06
Δ Sfera Fisica	10 ± 7	11 ± 9	n.s.	0,11
ΔRuolo Emotivo	21 ± 26	35 ± 40	n.s.	0,42
ΔAttività Sociali	8 ± 33	15 ± 18	n.s.	0,28
ΔVitalità	10 ± 9	16 ± 10	n.s.	0,64
ΔSalute Mentale	1 ± 9	9 ± 10	n.s.	0,82
Δ Sfera Mentale	2 ± 18	6 ± 7	n.s.	0,28

Tabella 16 .Valutazione della qualità della vita percepita: confronto delle variazioni degli score osservati al follow up nei due gruppi per ogni dominio del questionario SF-36.

Analisi statistica Intention-To-Treat (ITT) delle variazioni intergruppo ed Effect Size.

Sfera Fisica: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti

Sfera Mentale: score calcolato sulla base dei punteggi dei 4 domini precedenti

<i>AT analisi</i> (RIV n = 6; EX n = 12)				
Capacità funzionale	<i>RIV</i>	<i>EX</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
ΔICD (m)	62 ± 40	60 ± 50	n.s.	-0,04
ΔACD (m)	87 ± 69	56 ± 40	n.s.	-0,54
Mobilità				
ΔPFWD (m)	118 ± 113	101 ± 94	n.s.	-0,16
Δ6MWD (m)	120 ± 94	35 ± 35	0,001	-1,21
Condizione emodinamica				
ΔABI arto più ischemico	0,28 ± 0,21	0,10 ± 0,06	0,025	-1,13
ΔABI arto meno ischemico	0,25 ± 0,42	0,09 ± 0,05	n.s.	-0,54

Tabella 17. Valutazione della capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica: confronto delle variazioni dei risultati osservati al follow up nei due gruppi in studio.

Analisi statistica As Treated (AT) delle variazioni intergruppo ed Effect Size.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-minute walking distance; ABI: indice caviglia-braccio.

<i>ITT analisi</i> (RIV n = 9; EX n = 16)				
Capacità funzionale	<i>RIV</i>	<i>EX</i>	<i>p</i>	<i>ES (d)</i>
ΔICD (m)	76 ± 58	59 ± 45	n.s.	-0,32
ΔACD (m)	88 ± 65	56 ± 34	n.s.	-0,63
Mobilità				
ΔPFWD (m)	119 ± 92	112 ± 101	n.s.	-0,08
Δ6MWD (m)	126 ± 106	23 ± 35	0,002	-1,30
Condizione emodinamica				
ΔABI arto più ischemico	0,30 ± 0,23	0,11 ± 0,07	n.s.	-1,05
ΔABI arto meno ischemico	0,24 ± 0,33	0,08 ± 0,05	n.s.	-0,64

Tabella 18. Valutazione della capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica: confronto delle variazioni dei risultati osservati al follow up nei due gruppi in studio.

Analisi statistica Intention-To-Treat (ITT) delle variazioni intergruppo ed Effect Size.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-minute walking distance; ABI: indice caviglia-braccio.

	RIV (n = 6)			EX (n = 12)			p
	T0	T4	Δ	T0	T4	Δ	
O₂Hb_{AUC} (u.a.)	-931 ± 1204	-406 ± 448	525 ± 1381	-833 ± 697	-634 ± 685	199 ± 511	n.s.
dHb_{AUC} (u.a.)	-1804 ± 1398	-1549 ± 997	255 ± 1799	-2211 ± 1835	-1596 ± 1172	615 ± 1504	n.s.
tHb_{AUC} (u.a.)	826 ± 1304	889 ± 722	63 ± 1021	566 ± 796	562 ± 949	-4 ± 289	n.s.

Tabella 19. Valutazione del metabolismo muscolare al gastrocnemio con tecnica NIRS: valori di area sotto la curva per le tracce dell'emoglobina ossigenata (O₂Hb), differenziale (dHb) e totale (tHb) al baseline (T0) ed al follow up (T4) nei due gruppi in studio.

*: Significatività intragruppo: p<0,05; ed intergruppo.

u.a.: unità arbitraria

	Rivascolarizzazione (n = 6)	Esercizio (n = 12)
Costo medio per paziente (€)	7.191	443
<i>Variazioni performance</i>		
ΔICD (m)	62	60
ΔACD (m)	87	56
ΔPFWD (m)	118	101
Δ6MWD (m)	120	35
<i>Costo per metro guadagnato</i>		
ICD (€ m ⁻¹)	116	7
ACD (€ m ⁻¹)	83	8
PFWD (€ m ⁻¹)	61	4
6MWD (€ m ⁻¹)	60	13

Tabella 20. Calcolo del rapporto costo-efficacia dei trattamenti.

9. Figure

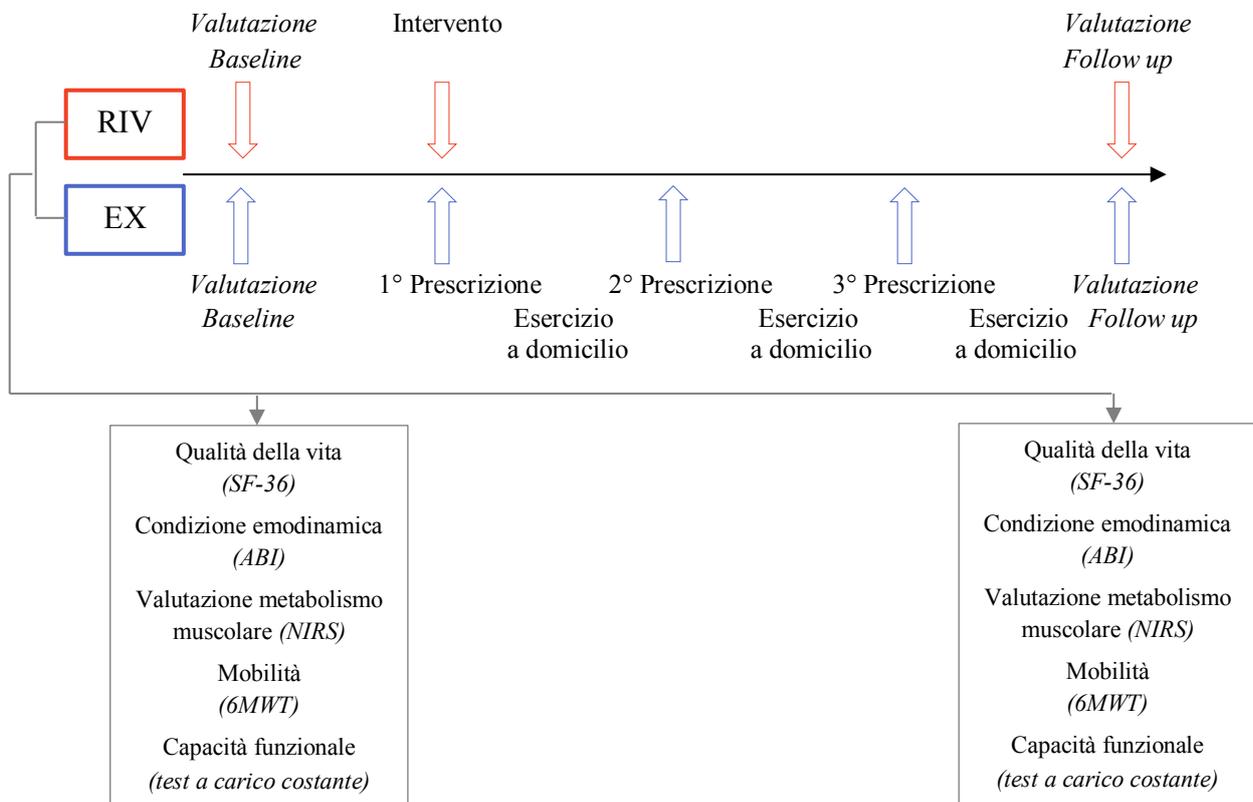


Figura 1. Rappresentazione schematica della timeline dello studio dal baseline al follow up (sedicesima settimana) e delle valutazioni eseguite (nell'ordine indicato e a distanza di almeno 10 minuti fra ogni misura).



Figura 2. Spettroscopia a raggi infrarossi OxyMon MK III e diodi laser.



Figura 3. Posizionamento dei sensori a raggi infrarossi per le misurazioni in dinamica dell'ossigenazione al gastrocnemio in corso di test incrementale.

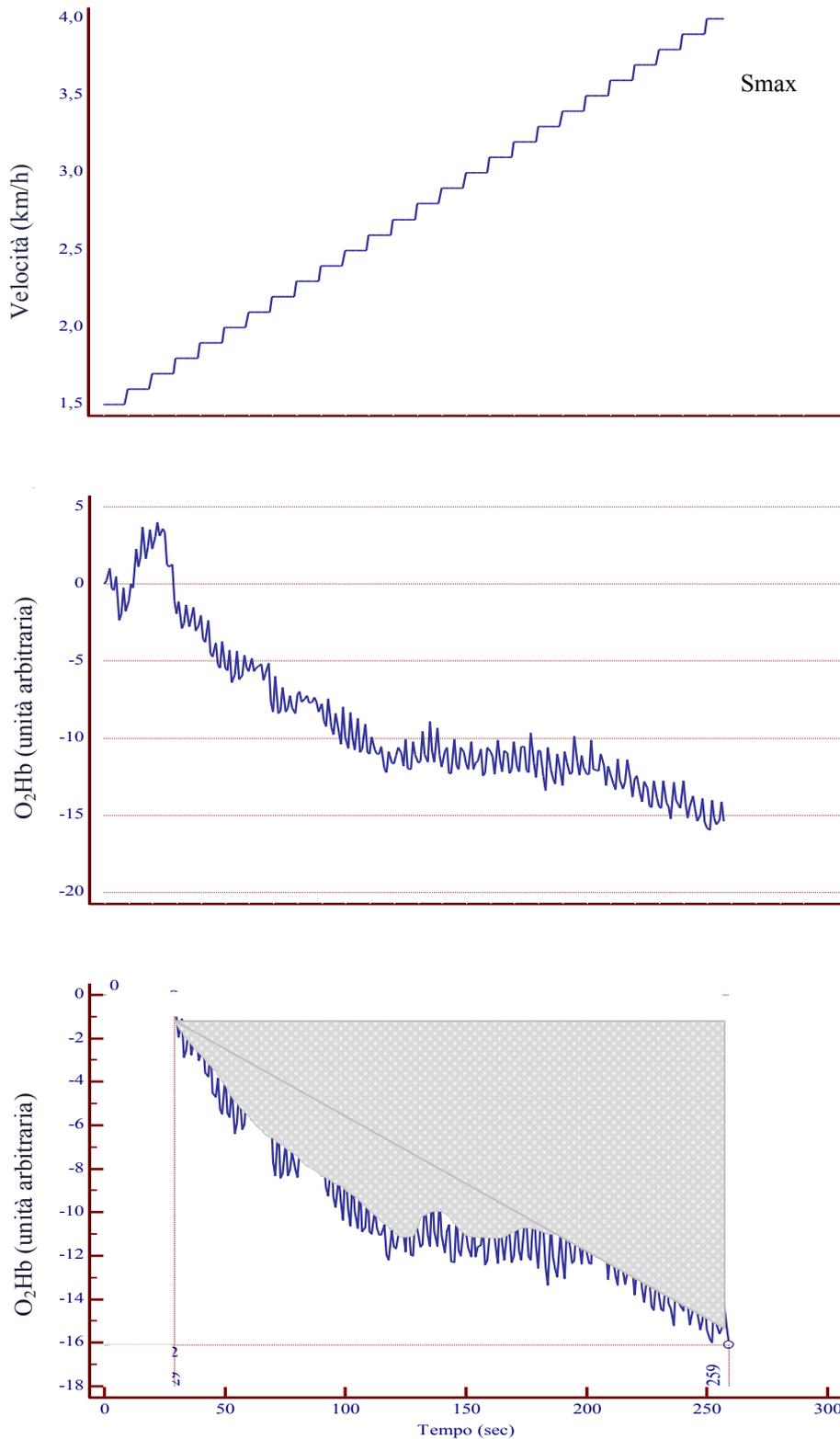


Figura 4. Metodologia di analisi della traccia. Dopo la normalizzazione allo zero della curva (grafico centrale) analisi dell'area sotto la curva (grigio) alla massima velocità raggiunta nel test incrementale (Smax). Per maggiori dettagli si veda la sezione 3.5 *Misure di outcome*.

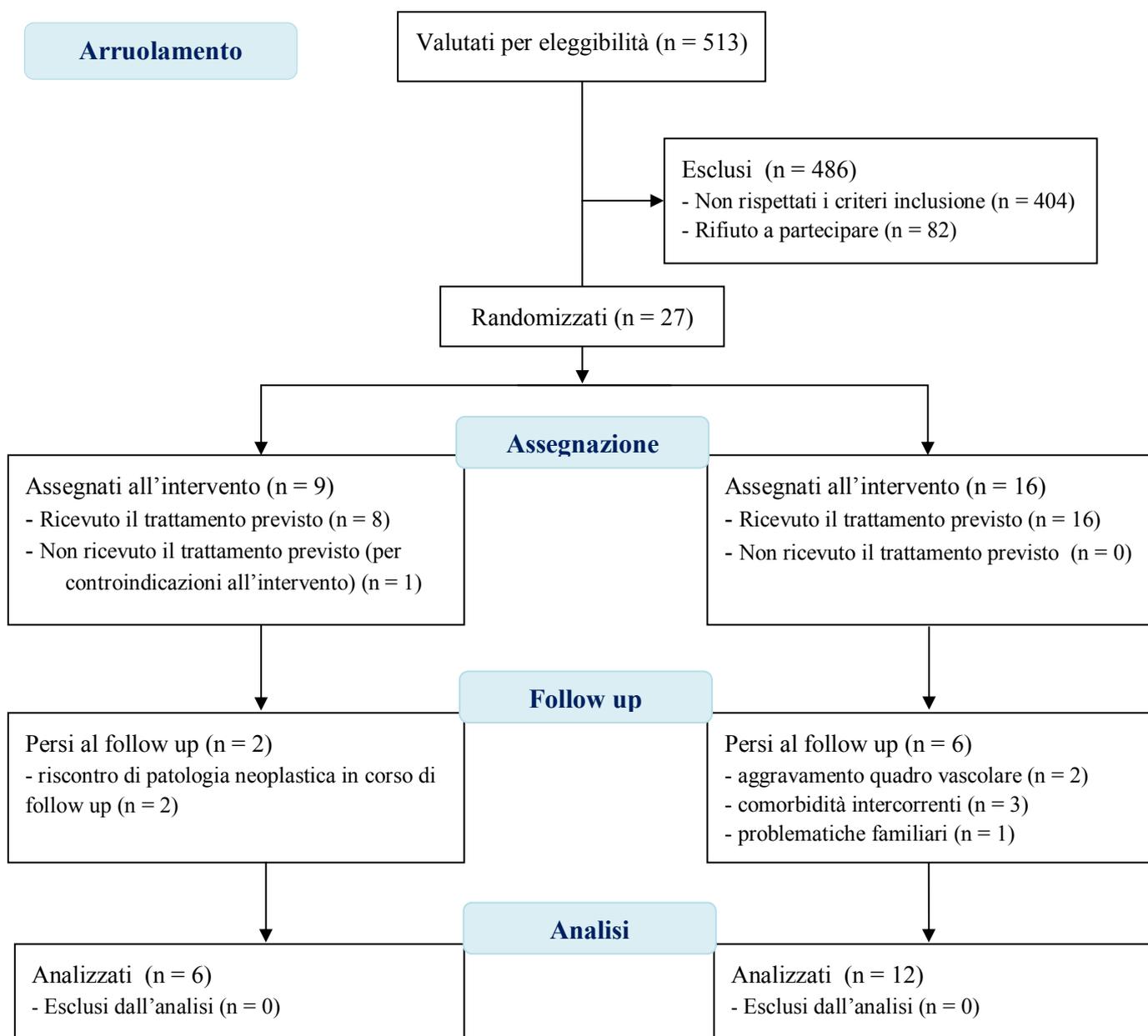


Figura 5. Consort Flow Diagram dello studio.

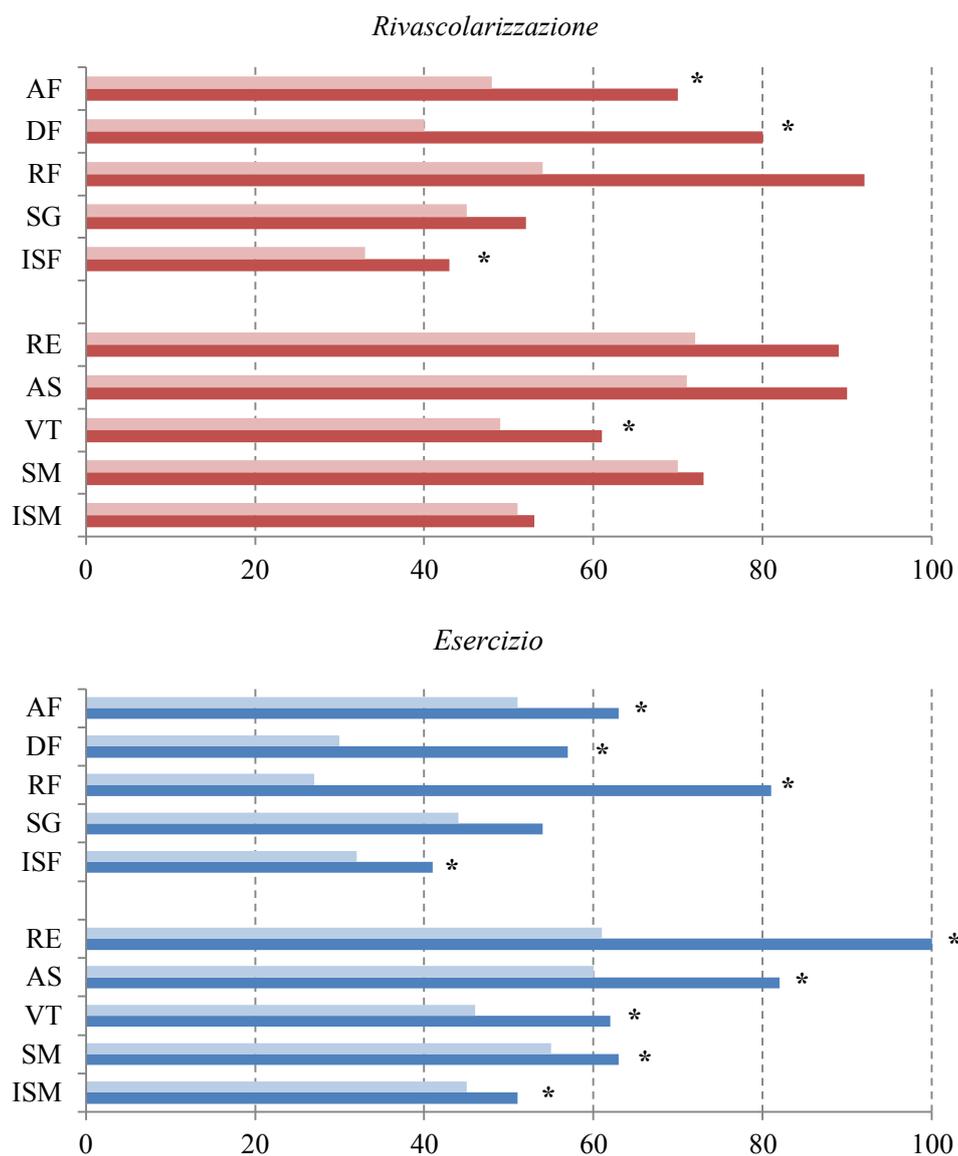


Figura 6. Valutazione della qualità della vita: score ottenuto al baseline (colore chiaro) e al follow up (colore scuro) per tutti i domini del questionario SF-36 per i due trattamenti.

*: significatività statistica intragruppo ($p < 0,05$)

AF: Attività Fisica, DF: Dolore Fisico, RF: Ruolo Fisico, SG: Salute Generale, ISF: Sfera Fisica, RE: Ruolo Emotivo, AS: Attività Sociali, VT: Vitalità, SM: Salute Mentale, ISM: Sfera Mentale.

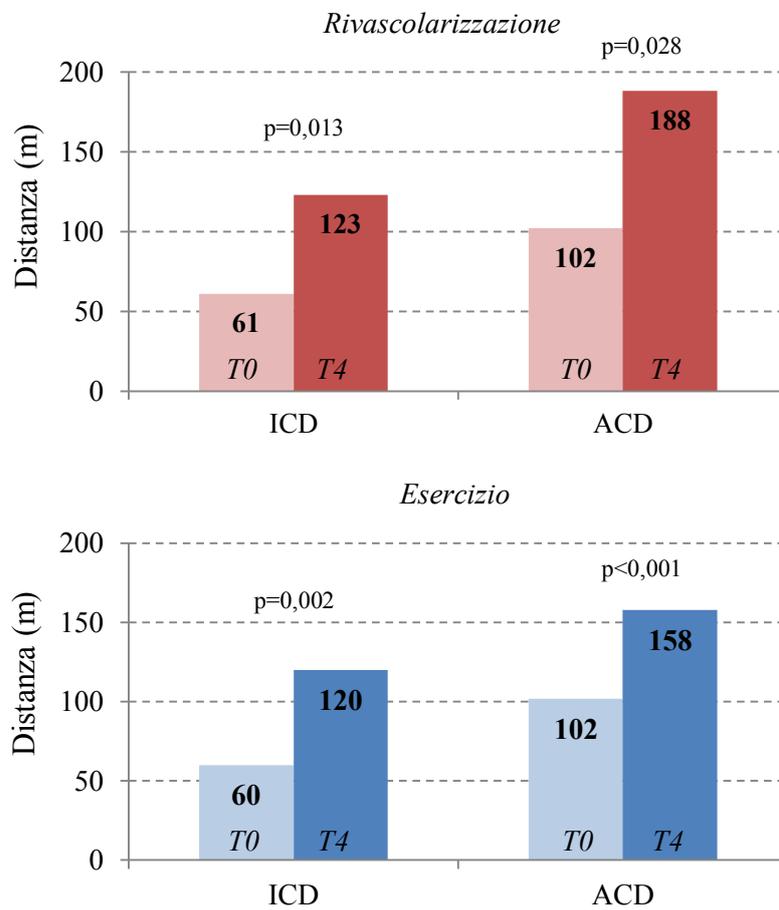


Figura 7. Valutazione della capacità funzionale: risultati ottenuti al baseline (T0) e al follow up (T4) nel test a carico costante al treadmill per i due trattamenti.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance.

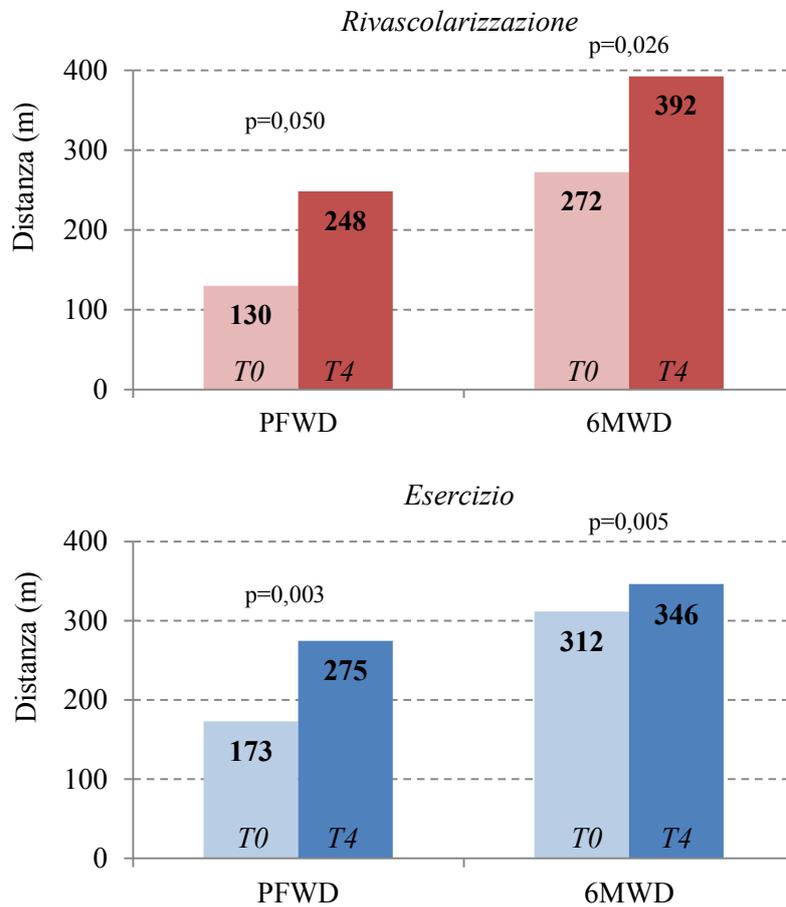


Figura 8. Valutazione della mobilità: risultati ottenuti al baseline (T0) e al follow up (T4) nel test dei 6 minuti di cammino per i due trattamenti.

PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-Minute Walking Distance.

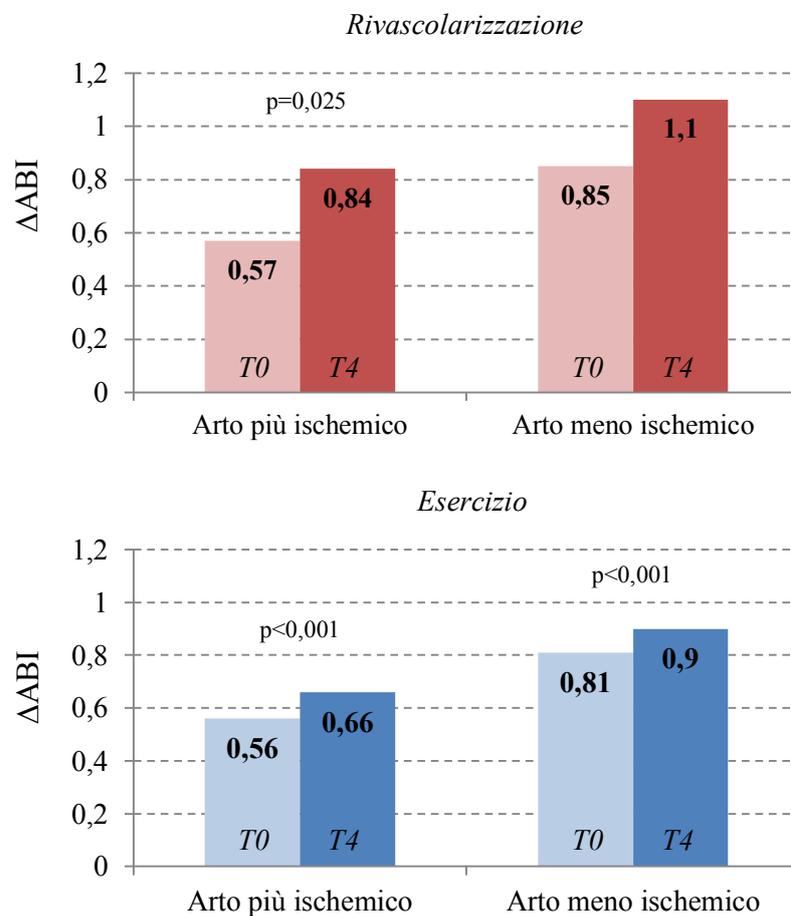


Figura 9. Valutazione della condizione emodinamica: valori di ABI registrati al baseline (T0) e al follow up (T4) per i due trattamenti.

ABI: Indice caviglia-braccio.

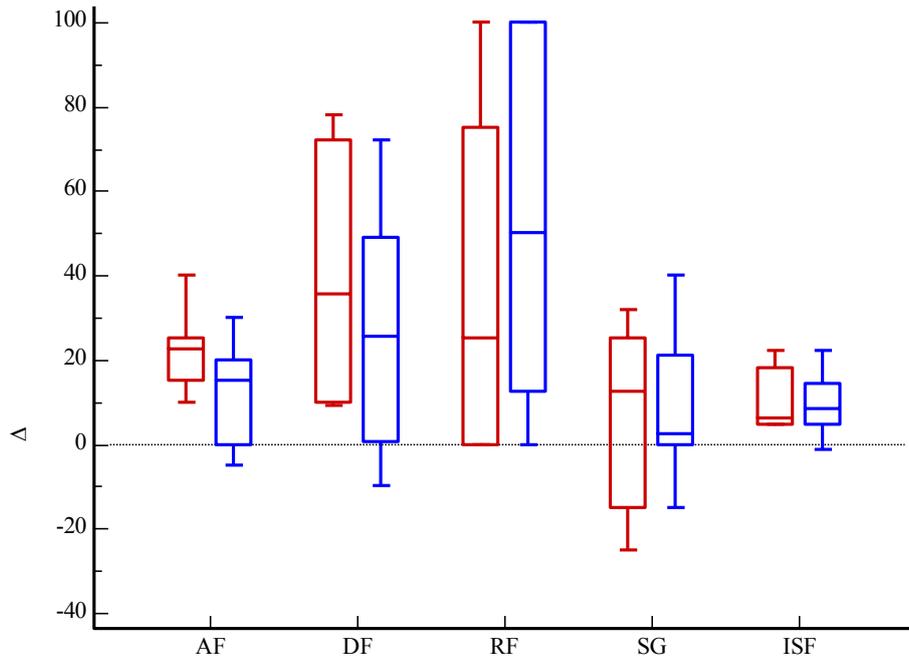


Figura 10. Valutazione della qualità della vita mediante il questionario SF-36. Confronto fra le variazioni al follow up rispetto al baseline nei due trattamenti in studio per gli items della sfera fisica. RIV: rosso; EX: blu.

AF: Attività Fisica; DF: Dolore Fisico; RF: Ruolo Fisico; SG: Salute Generale; ISF: Sfera Fisica

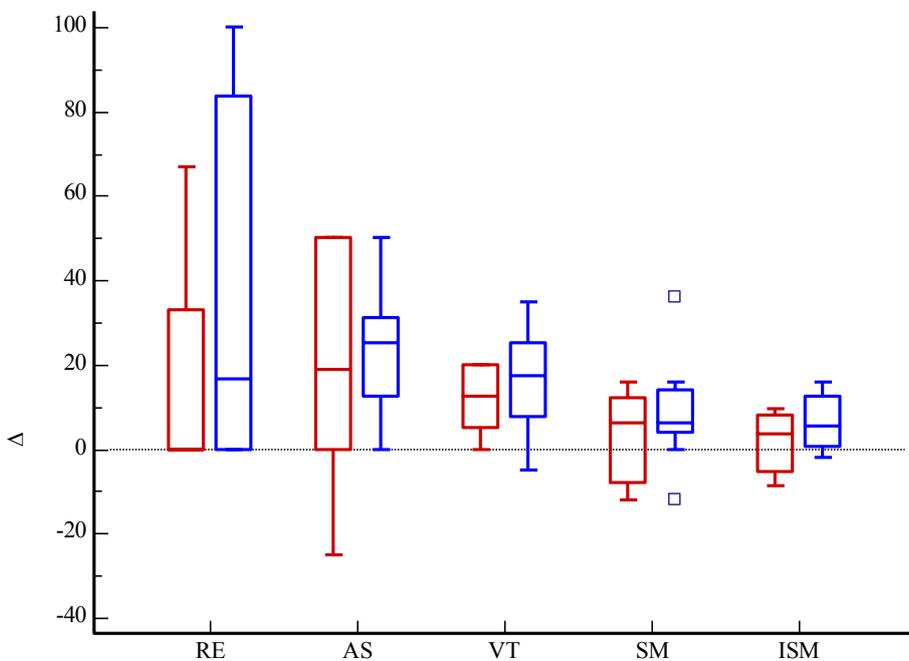


Figura 11. Valutazione della qualità della vita mediante il questionario SF-36. Confronto fra le variazioni al follow up rispetto al baseline nei due trattamenti in studio per gli items della sfera mentale. RIV: rosso; EX: blu.

RE: Ruolo Emotivo; AS: Attività Sociali; VT: Vitalità; SM: Salute Mentale; ISM: Sfera Mentale.

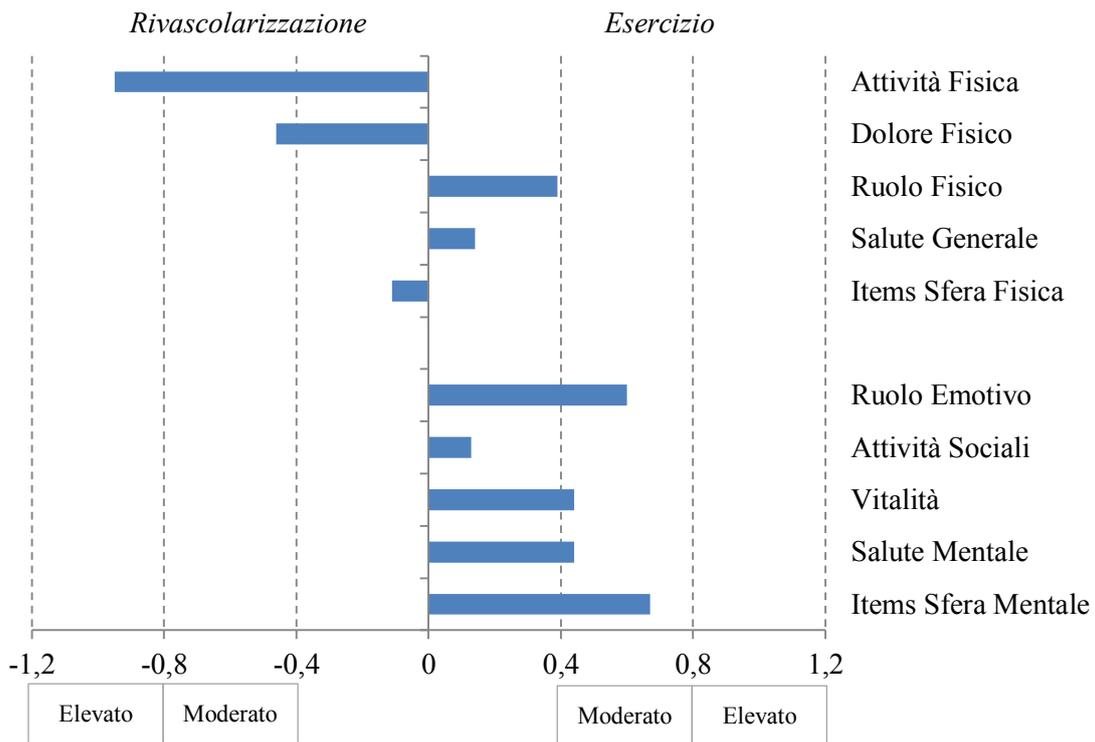


Figura 12. Valori di Effect Size di confronto fra i due trattamenti per tutti i domini del questionario SF-36.

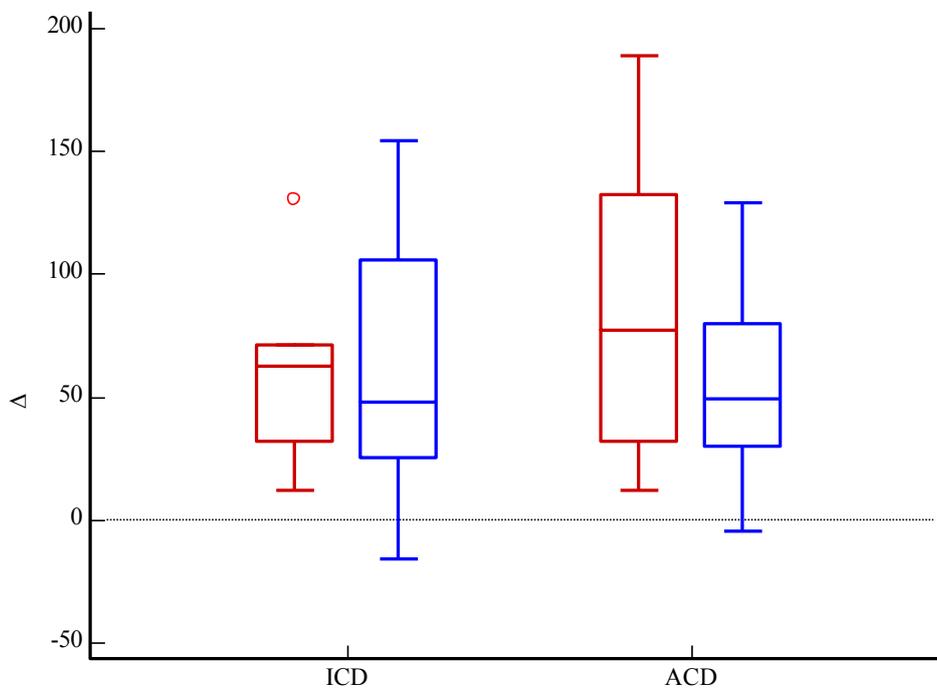


Figura 13. Valutazione della capacità funzionale: confronto fra le variazioni di ICD e ACD per i due trattamenti. RIV: rosso; EX: blu.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance

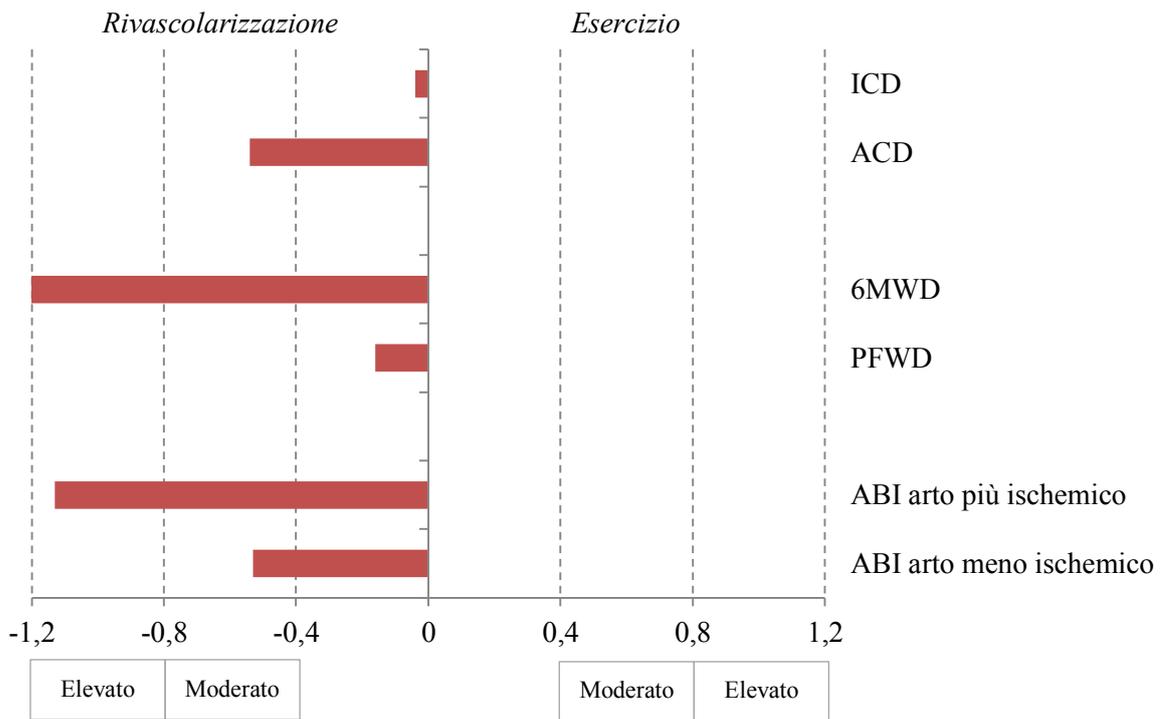


Figura 14. Valori di Effect Size di confronto fra i due trattamenti per i parametri di capacità funzionale, mobilità e condizione emodinamica.

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance; PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-Minute Walking Distance; ABI: indice caviglia-braccio

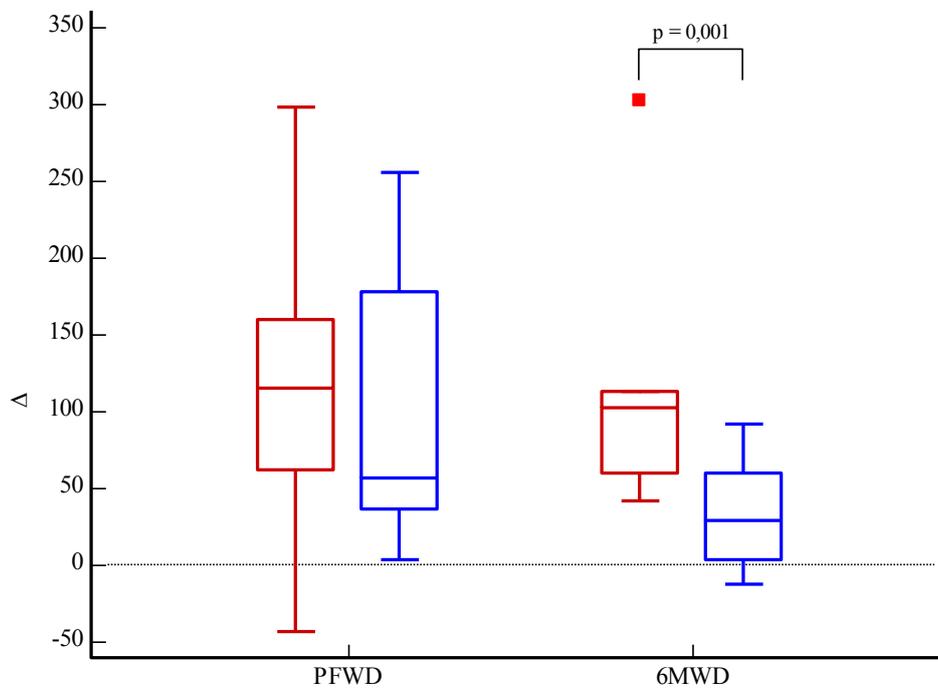


Figura 15. Valutazione della mobilità: confronto fra le variazioni di PFWD e 6MWD per i due trattamenti. RIV: rosso; EX: blu

PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-Minute Walking Distance.

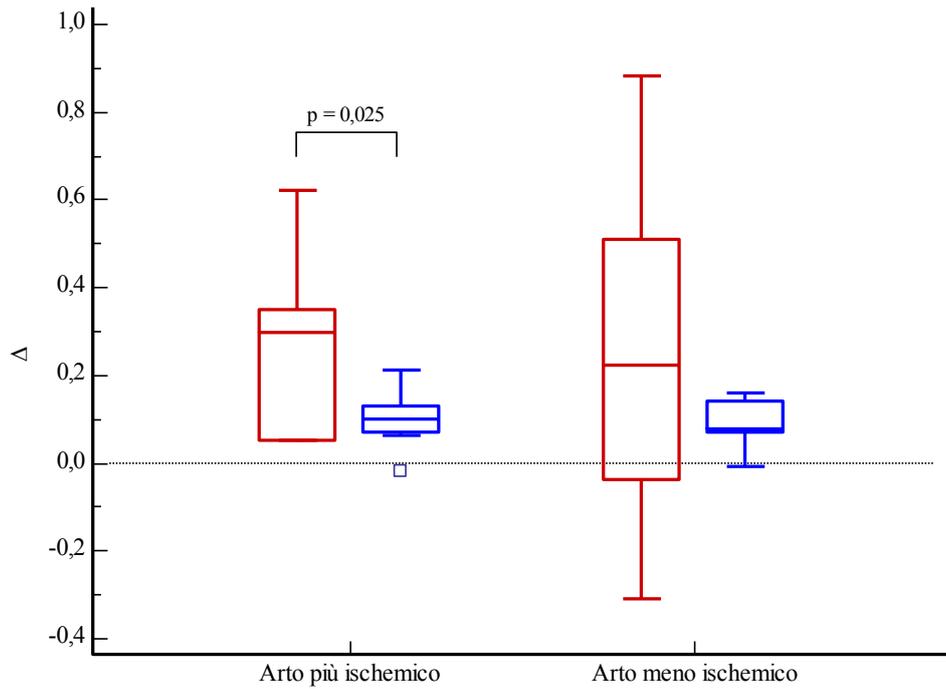


Figura 16. Valutazione della condizione emodinamica: confronto fra le variazioni di ABI nei due arti per i due trattamenti. IV: rosso; EX: blu. ABI: indice caviglia-braccio.

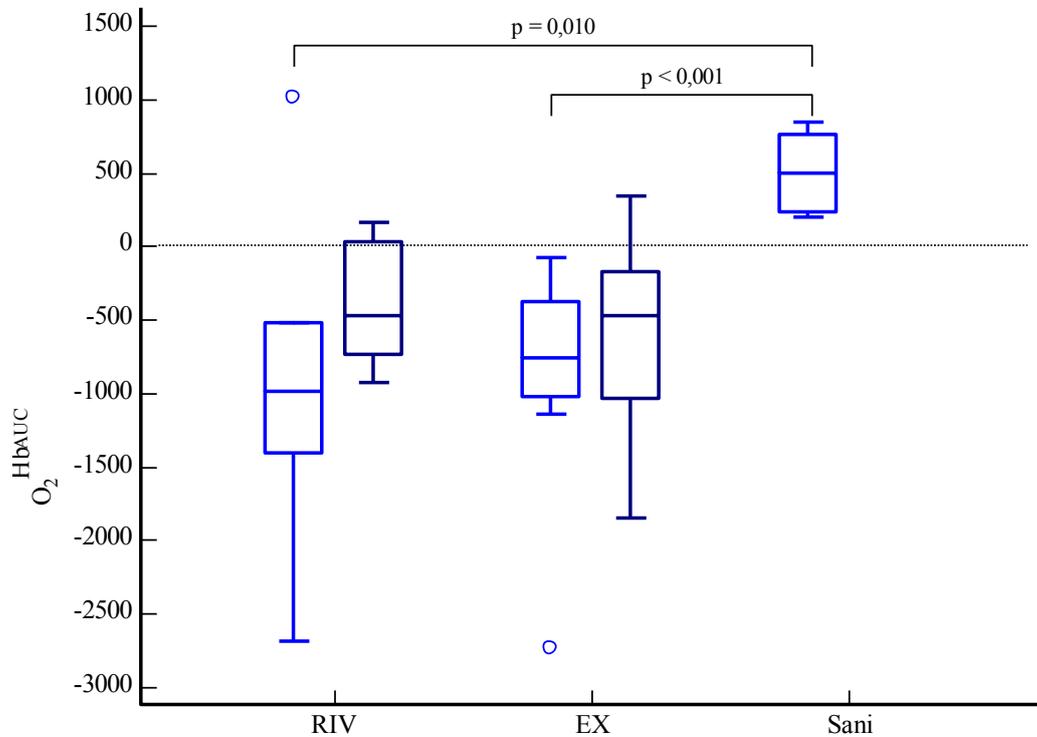


Figura 17. Valutazione dinamica del metabolismo muscolare al gastrocnemio con tecnica NIRS: valori di O_2Hb_{AUC} al baseline (tonalità chiara) e al follow up (tonalità scura) nei due gruppi di trattamento e valori di riferimento di una popolazione di pari età.

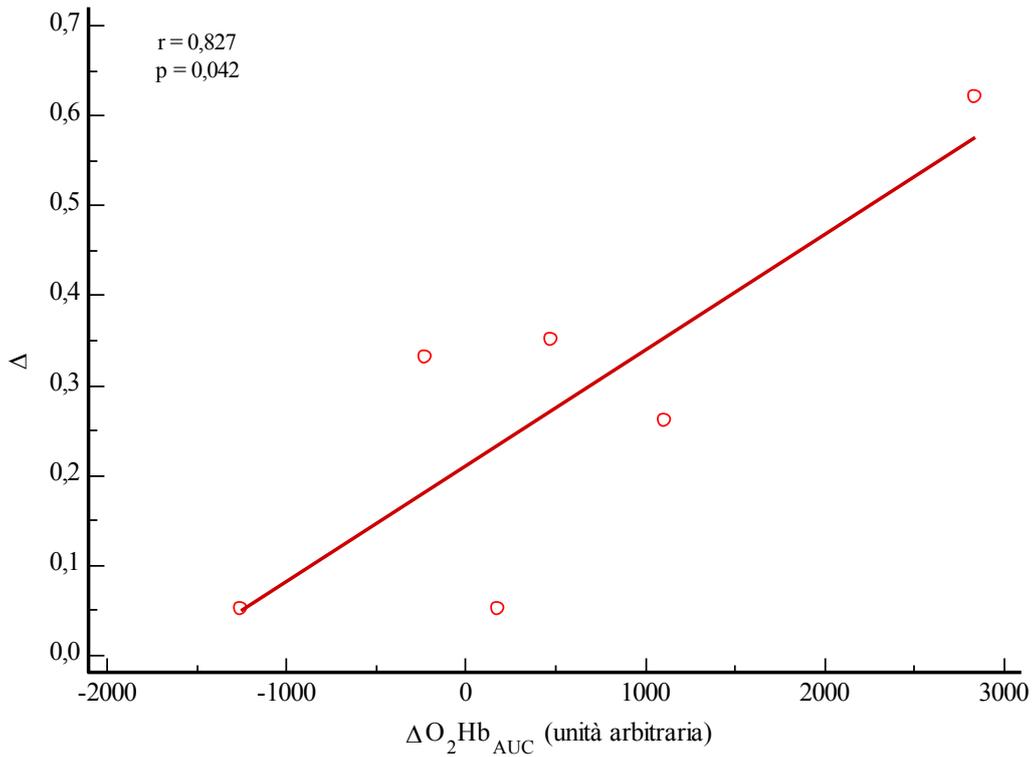


Figura 18. Correlazione fra le variazioni di ABI e di O_2Hb_{AUC} per il gruppo Rivascularizzazione. ABI: indice caviglia-braccio; O_2Hb_{AUC} : area sotto la curva dell'emoglobina ossigenata.

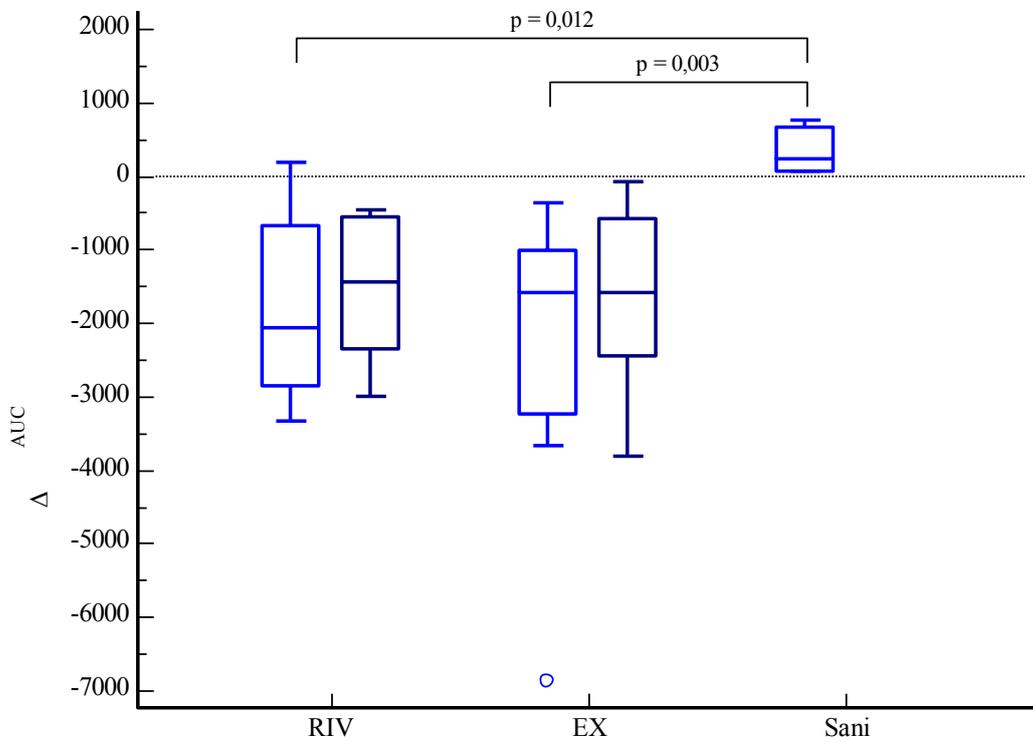


Figura 19. Valutazione dinamica del metabolismo muscolare al gastrocnemio con tecnica NIRS: valori di dHb_{AUC} al baseline (tonalità chiara) e al follow up (tonalità scura) nei due gruppi di trattamento e valori di riferimento di una popolazione di pari età.

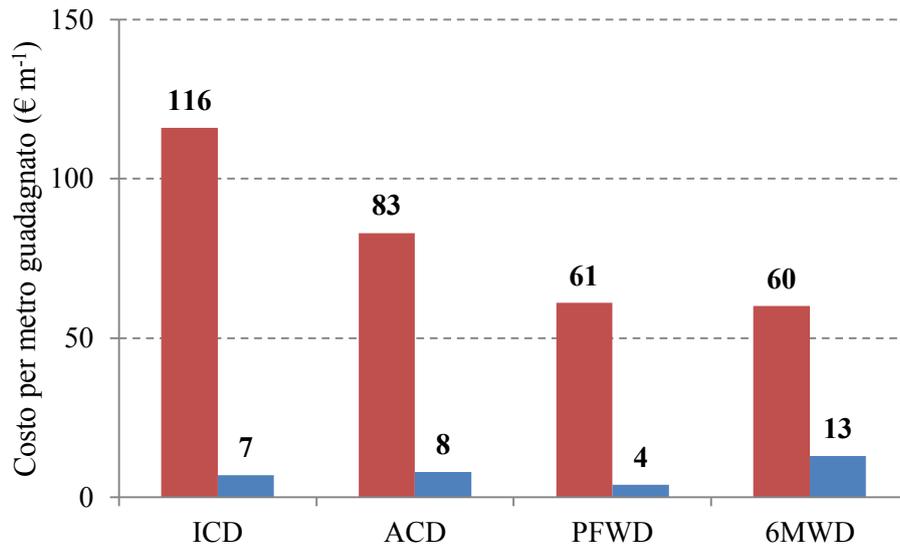


Figura 20. Valutazione del rapporto costo-efficacia: costo per metro guadagnato per singolo trattamento relativamente ad ogni parametro funzionale studiato. Per maggiori dettagli si veda la sezione *Metodi*. RIV: colonna rossa - EX: colonna blu

ICD: Initial Claudication Distance; ACD: Absolute Claudication Distance

PFWD: Pain-Free Walking Distance; 6MWD: 6-Minute Walking Distance.

10. Ringraziamenti

In questo breve paragrafo vorrei sentitamente ringraziare chi in questi tre anni mi è stato vicino, chi mi ha visto cambiare, e chi è stato di importanza fondamentale per la buona riuscita di questo studio.

In primis, il Prof. persona splendida che ha contribuito in tutto questo tempo alla mia crescita dal punto di vista professionale; lavoratore instancabile, esempio di lealtà e competenza, e punto di riferimento sicuro ad ogni dubbio. Se oggi sono qui, il merito è principalmente suo, che ha creduto in me e che mi ha sempre sostenuto. Al termine di questo percorso posso certamente dire che chi mi ha accompagnato non è stato semplicemente un tutor, ma qualcosa di più. Infinitamente grato per tutto quello che mi hai trasmesso.

Grazie anche al Prof. Francesco Mascoli, direttore dell'U.O. di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, ed alla Dott.ssa Valentina Ficarra, che hanno creduto fortemente in questo progetto e che lo hanno appoggiato nonostante le tante difficoltà incontrate.

Grazie alla Dott.ssa Anna Maria Malagoni, che si è sempre dimostrata disponibile per ogni fase dello studio, e che con i suoi consigli e la sua competenza mi ha aiutato a superare ogni nuova sfida.

Ringrazio anche il Prof. Nino Basaglia, direttore della U.O. di Medicina Riabilitativa, per il sostegno accordatoci per la realizzazione dello studio.

Grazie a Christel, collega e compagna di avventura in questo anno, amica di sicuro avvenire, e fedele compagna di tante avventure.

Grazie infine ai miei genitori e ad Anna, che non hanno mai smesso di sostenermi e di ripetermi ogni giorno che credono in me.

“Dietro ogni traguardo c'è una nuova partenza, e dietro ogni risultato c'è una nuova sfida.

Finché sei vivo, sentiti vivo.” *b. Madre Teresa di Calcutta.*