



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A. 2022/2023

Campus Universitario di Savona

## **Incrementare il cammino nei pazienti con PAD: revisione narrativa della letteratura sulle opportunità terapeutiche**

Candidato:

Dott. Gianluca Calò

Relatore:

Dott. Morello Francesco

## INDICE

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| • Abstract                  | pag.2  |
| • 1. Introduzione           | pag.4  |
| • 2. Materiali e Metodi     | pag.9  |
| • 3. Risultati              | pag.14 |
| • 4. Discussione            | pag.31 |
| • 5.Key and Practice Points | pag.35 |
| • Bibliografia e sitografia | pag.36 |

## ABSTRACT

**Background:** La revisione esamina la malattia arteriosa periferica (PAD), una patologia comune e pericolosa che colpisce milioni di persone in tutto il mondo. La PAD è spesso sotto-diagnosticata e sotto-trattata, rendendo cruciale la sua identificazione precoce per prevenire l'evoluzione della patologia. L'esercizio fisico è risultato essere la forma di trattamento più consigliata per il management delle forme lievi-moderate, grazie al suo ruolo nella riduzione dell'infiammazione ed agli effetti sistemici.

**Obiettivo:** L'obiettivo principale della revisione è esaminare l'efficacia di vari tipi di esercizio fisico nel migliorare l'autonomia nella deambulazione dei pazienti con claudicatio intermittens, un sintomo comune della PAD.

**Materiali e Metodi:** La revisione ha utilizzato il modello PICOM (Population; Outcome; Comparison; Outcome; Methodology) per costruire la stringa di ricerca. Il database di riferimento è stato MEDLINE. Sono stati inclusi solo studi che rispondevano a specifici criteri di inclusione ed esclusione, con un focus su studi "Randomized Controlled Trial". Gli studi sono stati raccolti all'interno di una tabella riassuntiva e sintetizzati.

**Risultati:** Dei 527 studi presenti, dopo una revisione di titolo e abstract e lettura di full text, 17 studi hanno rispettato i criteri di inclusione ed esclusione e sono stati inseriti nella review. Sono state confrontate varie forme di esercizio, tra cui programmi di allenamento su treadmill, di resistenza, esercizio fisico supervisionato o l'utilizzo di strumenti quali bastoni da nordic walk o tracker di monitoraggio dell'attività.

**Discussione:** I risultati suggeriscono che l'allenamento su treadmill o la camminata all'aperto possono essere particolarmente efficaci rispetto all'usual care, ovvero il consiglio ai pazienti di camminare. Altre forme di allenamento sono state analizzate ed incrociate e tutte hanno determinato un miglioramento clinicamente rilevante della funzione deambulatoria dei pazienti, ma non è stata riscontrata una forma di allenamento migliore delle altre attraverso l'analisi intra ed intergruppi.

**Conclusione:** La ricerca ha dimostrato che diversi tipi di esercizio possono migliorare la capacità di camminata nei pazienti con claudicatio intermittens, offrendo al clinico un ventaglio terapeutico più ampio sulla base delle disponibilità e delle preferenze del paziente. Ulteriori studi sono necessari per esplorare i benefici dei programmi di esercizio brevi o l'utilizzo di tracker di attività

fisica, che potrebbero essere più adatti per le persone che sono ancora in attività lavorativa e potrebbero anche essere meno costosi sia per i pazienti che per la comunità.

## 1. INTRODUZIONE

La Peripheral Artery Disease (PAD) è una condizione clinica cardiovascolare caratterizzata da una ostruzione arteriosa degli arti inferiori. È una patologia molto diffusa che colpisce dal 12 al 20% della popolazione over 60, e fino al 50% di coloro con più di 85 anni della popolazione USA <sup>(1)</sup>; in Europa si stima una prevalenza di 40 milioni di soggetti sopra i 50 anni con un picco del 20% di prevalenza sopra gli 80 anni <sup>(2)</sup> con un rapporto uomo/donna di 2/1. 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.

La PAD 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, presenza di lesioni trofiche e può arrivare a determinare l'amputazione dell'arto. È stato documentato un numero clinicamente rilevante di individui con PAD asintomatici <sup>(3)</sup>, e proprio per questo motivo spesso questa condizione è sottostimata e sottotrattata, anche se dalle principali linee guida <sup>(4-5)</sup> si può evincere come rivesta un ruolo rilevante non solo come manifestazione di aterosclerosi localizzata agli arti inferiori, ma anche come predittore di eventi vascolari maggiori quali ictus o infarto miocardico acuto (MIA) e mortalità cardiovascolare (Major Adverse Cardiovascular Events MACE).

I fattori di rischio per l'insorgenza di PAD sono molteplici: si è visto che i più importanti sono il fumo (l'80% dei PAD sono fumatori), l'età maggiore di 55 anni, uno stile di vita sedentario, la presenza di Diabete Mellito tipo 2, Insufficienza renale, Insufficienza cardiaca e Ipercolesterolemia <sup>(3)</sup>. Più recentemente, in linea con studi su altre patologie, è stato valorizzato il ruolo della Low Grade Inflammation (LGI o infiammazione di basso grado) nell'insorgenza della malattia <sup>(6)</sup>, attribuendo un ruolo importante all'intensità del fumo, il cui rischio residuo può persistere anche anche a distanza di tempo dalla sua cessazione.

I diversi stadi di malattia sono delineati nelle due classificazioni riconosciute, quella di Leriche-Fontaine<sup>(7)</sup> e quella di Rutherford<sup>(8)</sup>.

La prima, secondo Leriche e Fontaine, classifica la PAD 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, determinando la Critical Limb Ischemia (CLI) con conseguente anossia, morte cellulare e cancrena<sup>(9)</sup>, con alto rischio di amputazione.

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 e prevede 3 gradi e 6 categorie (TAB A).

| <b>Leriche-Fontaine</b> |                               |   |  | <b>Rutherford</b>             |              |                  |
|-------------------------|-------------------------------|---|--|-------------------------------|--------------|------------------|
| <i>Stadio</i>           | <i>Clinica</i>                | <i>Segni e sintomi</i>                                | <i>Fisiopatologia</i>  | <i>Clinica</i>                | <i>Grado</i> | <i>Categoria</i> |
| <b>I</b>                | Asintomatica (PAD silente)    | Riscontro occasionale di calcificazioni aorto-iliache | Placca aterosclerotica<br>Placca a rischio<br>Infiammazione della placca<br>Aterotrombosi    | Asintomatica (PAD silente)    | 0            | 0                |
| <b>II A</b>             | Claudicazione lieve           | ACD >200m<br>Tempo di recupero < 2 minuti             | Discrepanza fra richiesta muscolare ed apporto arterioso di ossigeno                         | Claudicazione lieve           | I            | 1                |
| <b>II B</b>             | Claudicazione moderato-severa | ACD <200m<br>Tempo di recupero > 2 minuti             | Elevata discrepanza fra richiesta muscolare ed apporto arterioso di ossigeno                 | Claudicazione moderata        | I            | 2                |
|                         |                               | ACD <100-80m<br>Tempo di recupero > 2 minuti          | Molto elevata discrepanza fra richiesta muscolare ed apporto arterioso di ossigeno + acidosi | Claudicazione severa          | I            | 3                |
| <b>III</b>              | Dolore ischemico a riposo     | Dolore a riposo                                       | Severa ipossia cutanea e acidosi   | Dolore ischemico a riposo     | II           | 4                |
| <b>IV</b>               | 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 A. 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. ACD= Distanza di Camminata Assoluta

Le recenti linee guida canadesi CCS 2022 <sup>(4)</sup> identificano chiaramente l'importanza dell'approccio clinico per rilevare la PAD, che dovrebbe coinvolgere sia medici di medicina generale che specialisti, al fine di effettuare una tempestiva diagnosi e di definire un conseguente piano di trattamento per prevenire l'evoluzione della patologia.

Uno strumento fondamentale nella sua identificazione precoce è l'Ankle Brachial Index (ABI): è un test non invasivo ampiamente utilizzato per valutare la presenza e la gravità della malattia, misura la differenza di pressione arteriosa tra gli arti inferiori e gli arti superiori. L'ABI viene calcolato dividendo la pressione sistolica misurata all'articolazione della caviglia per la pressione sistolica misurata al braccio. L'ABI fornisce informazioni importanti sulla presenza di stenosi o occlusioni nelle arterie periferiche degli arti inferiori <sup>(10)</sup>. Valori inferiori all'intervallo normale (0,90-1,30) indicano una ridotta perfusione sanguigna negli arti inferiori, suggerendo la presenza di PAD. Valori inferiori a 0,90 sono generalmente considerati anormali e indicativi di PAD di grado variabile, mentre valori inferiori a 0,50 indicano una PAD severa o critica. Le arterie che vengono valutate nell'ABI includono l'arteria brachiale, a livello dell'arto superiore, e le arterie tibiali posteriori o dorsali, nonché l'arteria pedidia della caviglia. La pressione arteriosa viene misurata utilizzando uno sfigmomanometro o un dispositivo automatizzato per misurare la pressione sia al braccio sia alla caviglia. Diversi studi scientifici hanno confermato l'importanza dell'ABI come strumento diagnostico per la valutazione della PAD. Ad esempio, lo studio di Aboyans et al. <sup>(11)</sup> ha evidenziato che l'ABI è un forte predittore di morbidità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con PAD. Un'ABI basso è stato associato a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori, come infarto del miocardio e ictus. Inoltre, uno studio condotto da Rooke et al. del 2011 <sup>(12)</sup> ha dimostrato che l'ABI è un indicatore affidabile della gravità della PAD e del rischio di amputazione. I pazienti con un ABI inferiore a 0,50 hanno mostrato un rischio significativamente più elevato di amputazione rispetto a quelli con ABI normale o solo lievemente ridotto.

L'aspetto tipico e più frequente nel paziente con PAD 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 clinica. 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). Sia a riposo che durante una lenta camminata questa riduzione di flusso può passare inosservata, come spesso accade nelle forme asintomatiche; tuttavia durante attività più intense come alte richieste funzionali o aumento della distanza percorsa, può manifestarsi la presenza di dolore che richiede la necessità di fermarsi.

Già ad uno stadio clinico intermedio, rappresentato dalla CI, la PAD è in grado di incidere fortemente sulle attività lavorative e ricreative dell'individuo, oltre naturalmente sulla qualità della vita <sup>(13)</sup>. Il paziente a causa della PAD può veder regredire la propria capacità funzionale anche in assenza di un peggioramento emodinamico <sup>(14)</sup> ma a seguito dell'instaurarsi di un progressivo stato di decondizionamento. Lo studio della muscolatura degli arti inferiori del paziente con PAD evidenzia infatti modificazioni istologiche, metaboliche ed elettrofisiologiche condizionate anche dall'insufficienza circolatoria cronica. 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 <sup>(15)</sup>. Compaiono inoltre variazioni di attività elettrica muscolare con alterazioni del pattern del cammino; inoltre i soggetti con CI presentano una ridotta velocità di spostamento <sup>(16)</sup> e alterazioni biomeccaniche dei movimenti delle articolazioni di anca, ginocchio e caviglia, rispetto ai soggetti sani <sup>(17, 18)</sup>. Tutto ciò conduce ad una riduzione della lunghezza del passo, maggior costo energetico e ridotta economia del cammino <sup>(19)</sup>. 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.

Nella gestione delle PAD, oltre che il medico specialista, interviene quindi anche la figura del fisioterapista: sia le linee guida canadesi che quelle europee <sup>(6-7)</sup> riconoscono, con raccomandazioni di grado A, il ruolo fondamentale dell'esercizio fisico nel management della claudicatio intermittens, insieme alla gestione dei fattori di rischio modificabili ed alla promozione di uno stile di vita sano e attivo.

Molta letteratura si è concentrata negli ultimi anni sull'esercizio fisico in pazienti con CI, concordando sul suo ruolo fondamentale nel management della patologia e nel migliorare le attività funzionali e la qualità di vita <sup>(20)</sup>. Si è tentato di comprendere il suo meccanismo d'azione ipotizzando che l'esercizio svolga un ruolo nel miglioramento della funzione circolatoria, ma studi successivi non hanno riportato risultati significativi <sup>(21-22)</sup>.

Studi recenti hanno evidenziato il ruolo significativo dell'infiammazione di basso grado nella sintomatologia dei pazienti con PAD. L'infiammazione di basso grado è un processo fisiologico



caratterizzato da un'attivazione cronica del sistema immunitario, con livelli leggermente elevati di citochine infiammatorie e marcatori dell'infiammazione nel sangue. Ad esempio, un lavoro condotto da McDermott et al del 2011<sup>(23)</sup> ha riscontrato che i pazienti con PAD che presentavano alti livelli di proteina C-reattiva (CRP), un marcatore dell'infiammazione, mostravano una maggiore gravità dei sintomi di claudicatio intermittens rispetto a quelli con livelli di CRP più bassi. Inoltre, la presenza di infiammazione sistemica è stata associata ad un maggior rischio di progressione della malattia e di eventi cardiovascolari avversi nei pazienti con PAD <sup>(24)</sup>. Un approccio terapeutico promettente per ridurre l'infiammazione di basso grado nei pazienti con PAD è l'esercizio fisico. Numerosi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico regolare può ridurre i livelli di marcatori infiammatori e migliorare la funzionalità dei pazienti con PAD. Ad esempio, un'indagine di Harwood et al del 2012 <sup>(25)</sup> ha evidenziato che un programma di esercizio fisico strutturato di camminata supervisionata ha portato ad una significativa riduzione dei livelli di CRP nei pazienti con PAD, migliorando contemporaneamente la distanza di camminata e la qualità di vita. Inoltre, uno studio di Gardner et al. del 2017 <sup>(26)</sup> ha rilevato che l'esercizio fisico regolare può ridurre l'espressione di citochine infiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6), nei pazienti con PAD. L'esercizio fisico aerobico, come la camminata, è stato dimostrato essere particolarmente efficace nel ridurre l'infiammazione di basso grado e migliorare la sintomatologia nei pazienti con PAD. Scopo di questa revisione narrativa è indagare gli studi di ricerca primaria in letteratura per individuare quali, tra le varie tipologie di esercizio terapeutico indagate in letteratura, incidono nel miglioramento nella capacità deambulatoria nei pazienti con CI.

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 Quesito clinico

Quali sono le tipologie di esercizio fisico che migliorano la funzione deambulatoria nei pazienti con Claudicatio vascolare?

In relazione al quesito di ricerca è stato utilizzato il modello PICOM (Population; Intervention; Comparison; Outcome; Methodology) per costruire la relativa stringa nella banca dati.

La ricerca della letteratura è terminata in data 09/05/2023.

### 2.2 Criteri di eleggibilità

In riferimento al quesito clinico sono stati inclusi e analizzati solamente gli studi che rispondono ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

- *Partecipanti:* i partecipanti oggetto dello studio in esame devono essere pazienti con diagnosi di Peripheral Artery Disease e con presenza di Claudicatio Intermittens di grado IIA o IIB secondo la classificazione di Leriche-Fontaine;
- *Intervento:* Qualunque forma di intervento riabilitativo tramite esercizio fisico. Sono stati presi in considerazione esercizi di tipo aerobico, di resistenza, di riabilitazione cardiovascolare o di forza. Sono stati altresì inclusi termini più generici quali fisioterapia, riabilitazione o training ed esclusi gli interventi di tipo farmacologico e chirurgico;
- *Confronto:* non vengono selezionati dei confronti specifici per rendere la ricerca degli studi sull'argomento il più sensibile possibile;
- *Misurazione dell'Outcome:* sono stati presi in considerazione gli studi che hanno come outcome primario o secondario l'aumento della distanza o della tolleranza alla deambulazione, sia esso in deambulazione libera o misurata tramite treadmill;
- *Tipo di studio:* sono stati considerati solo studi "Randomized Controlled Trial". Non saranno considerati altri tipi di studi come case series o case report.

### 2.3 Informazioni sulla ricerca

**Fonti di ricerca:** La ricerca degli studi è stata effettuata sulla banca dati Medline (PubMed). Inoltre, sono state esaminate anche le bibliografie degli articoli rilevanti, al fine di reperire il maggior numero di informazioni utili e valide. La ricerca bibliografica è stata svolta da un unico autore indipendente.

### Strategie di ricerca:

Il quesito clinico di ricerca segue il modello PICOM:

- *Population*: Pazienti con PAD con Claudicatio intermittens;
- *Intervention*: Esercizio fisico, inclusi esercizi aerobici e di resistenza o programmi di riabilitazione cardiovascolare
- *Comparison*: ---
- *Outcome*: Distanza percorsa a piedi o su treadmill;
- *Methodology*: Trial clinici controllati e randomizzati.

In relazione alla banca dati Medline (PubMed) è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca costituita da parole chiave integrate con termini Mesh:

| DOMINI                  | PAROLE CHIAVE  |
|-------------------------|--|
| <b>Population (P)</b>   | (Peripheral) AND (Arter*) AND "(Disease)<br>(Peripheral ) AND (Arter*) AND (Obstructive) AND (Disease)<br>(Peripheral) AND (Vascular) AND (Disease)<br>(Peripheral) AND (Obstructive) AND (Disease)<br>(Lower) AND (Extremity) AND (Arter*) AND (Disease)<br>(Lower) AND (Extremity) AND (Vascular) AND (Disease)<br>(Lower) AND (Limb) AND (Arter*) AND (Disease)<br>(Lower) AND (Limb) AND (Vascular) AND (Disease)<br>(Claudicati*) |
| <b>Intervention (I)</b> | (Physical) AND (Therapy)<br>(Rehabilitation)<br>(Cardiovascular) AND (Program)<br>(Cardiovascular) AND (Exercise)<br>(Training)<br>(Resistance) AND (Training)<br>(Resistance) AND (Program)   |

|                            |  |
|----------------------------|--|
|                            | (Resistance) AND (Exercise)<br>(Aerobic) AND (Exercise)<br>(Physical) AND (Exercise)<br>(Physical) AND (Program)<br>(Strength*) AND (Program)<br>(Strenght*) AND (Exercise)<br>(Strenght*) AND (Training)<br>(Physical) AND (Training) |
| <b>Comparison<br/>(C)</b>  | ---  |
| <b>Outcome (O)</b>         | (Walk*) AND (Distance)<br>(Walk*) AND (Meters)<br>(Walk*) AND (Tolerance)<br>(Walk*) AND (Endurance)<br>(Walk*) AND (Ability)<br>(Treadmill) AND (Distance)<br>(Treadmill) AND (Endurance)<br>(Treadmill) AND (Tolerance)              |
| <b>Methodology<br/>(M)</b> | RCT  |

### Stringa finale:

I due domini, costituiti dalle relative parole chiave unite dall'operatore booleano OR, sono raggruppati dall'operatore booleano AND per formare la stringa finale di ricerca:

```

((((((((((Peripheral) AND (Arter*) AND "(Disease)) OR ((Peripheral ) AND (Arter*) AND
(Obstructive) AND (Disease))) OR ((Peripheral) AND (Vascular) AND (Disease))) OR ((Peripheral)
AND (Obstructive) AND (Disease))) OR ((Lower) AND (Extremity) AND (Arter*) AND (Disease))) OR
((Lower) AND (Extremity) AND (Vascular) AND (Disease))) OR ((Lower) AND (Limb) AND (Arter*)
AND (Disease))) OR ((Lower) AND (Limb) AND (Vascular) AND (Disease))) OR ((Claudicati*)) AND
((((((((((((Physical) AND (therapy)) OR ((Rehabilitation))) OR ((Cardiovascular) AND (program)))
OR ((Cardiovascular) AND (exercise))) OR ((Training))) OR ((Resistance) AND (training))) OR

```

((Resistance) AND (program))) OR ((Resistance) AND (exercise))) OR ((Aerobic) AND (exercise))) OR ((Physical) AND (exercise))) OR ((Physical) AND (program))) OR ((Strength\*) AND (program))) OR ((Strength\*) AND (exercise))) OR ((Strength\*) AND (training))) OR ((Physical) AND (training))) AND (((((((Walk\*) AND (distance)) OR ((walk\*) AND (meters))) OR ((walk\*) AND (tolerance))) OR ((walk\*) AND (endurance))) OR ((walk\*) AND (ability))) OR ((treadmill) AND (distance))) OR ((treadmill) AND (endurance))) OR ((treadmill) AND (tolerance))) **Filters:** Randomized Controlled Trial

## 2.4 Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata condotta singolarmente da un unico revisore seguendo i seguenti passaggi:

1. Esclusione tramite titolo e abstract: lettura del titolo e dell'abstract per ogni singolo studio con l'obiettivo di escludere gli studi non pertinenti rispetto al quesito di ricerca e ai criteri di inclusione ed esclusione;
2. Lettura dei Full Text: selezione degli articoli rimanenti tramite lettura completa del full text. Sono stati inclusi gli studi che rispettano i criteri di eleggibilità citati precedentemente, mentre sono stati esclusi gli studi che non li rispettano o di cui non sono reperibili i full text;
3. Cross reference articoli inclusi: analisi delle bibliografie degli articoli rilevanti tramite lettura del titolo, abstract e in caso del full text per reperire ulteriori studi rilevanti;

Nel caso di incertezze durante la selezione degli studi è stato coinvolto nella decisione un secondo revisore.

## 2.5 Processo di raccolta dati:

I dati relativi ad ogni studio selezionato sono stati raccolti e analizzati da un singolo revisore mediante una tabella del software "Excel" di Microsoft. I dati raccolti per singolo studio sono:

- Autore e anno di pubblicazione
- Tipo di intervento terapeutico studiato
- Confronto
- Tipo di misurazione dell'outcome
- Risultati

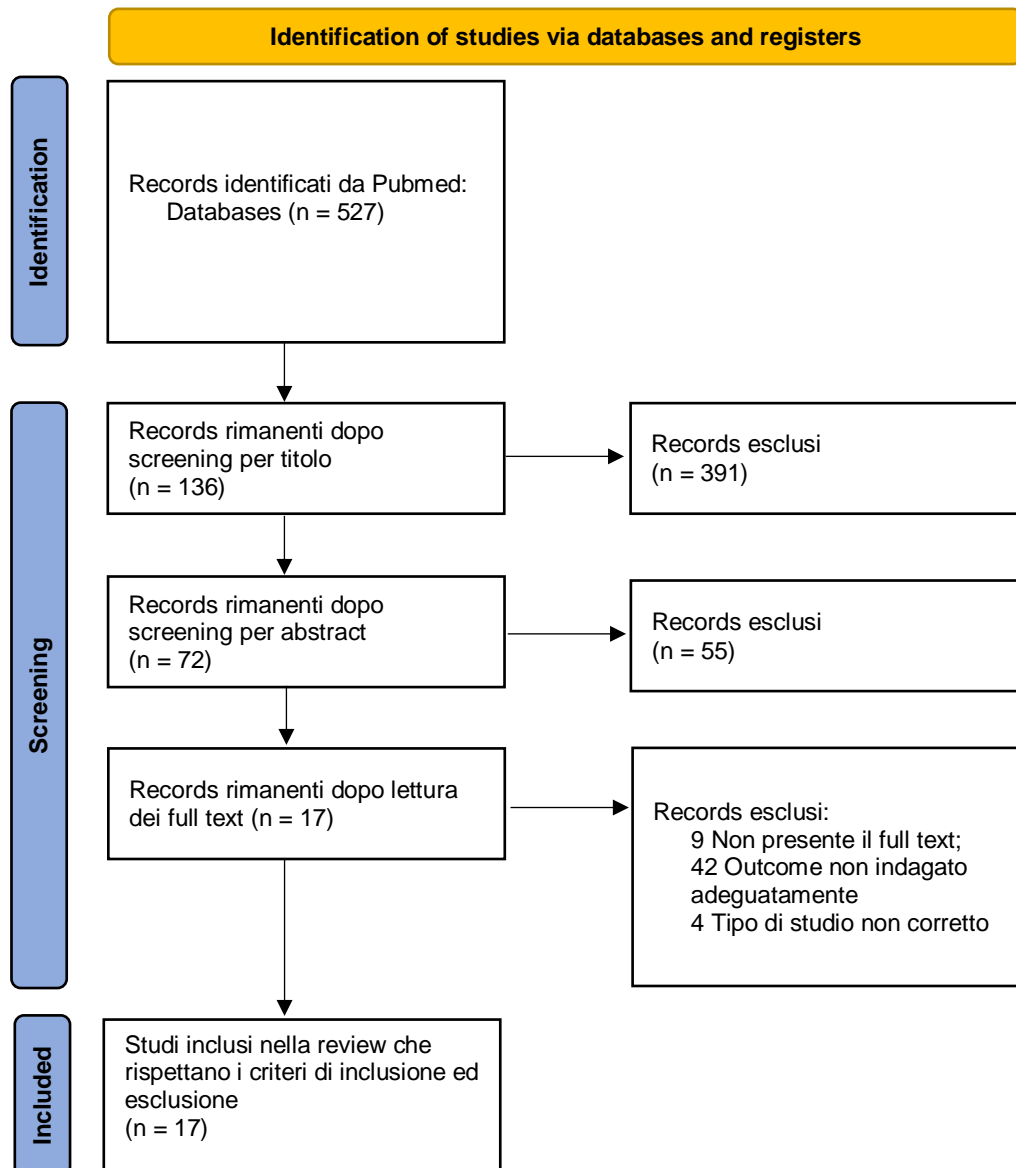
## **2.6 Misure di sintesi**

È stata impostata una strategia di analisi qualitativa dei dati raccolti, i quali sono stati suddivisi in sottogruppi e messi in relazione tra loro per evidenziare elementi in accordo e in disaccordo.

### 3.RISULTATI

#### 3.1: Flowchart

I risultati del processo di revisione sono stati descritti nella seguente flowchart:



#### 3.2: Tabella riassuntiva

I risultati dell'analisi degli studi selezionati sono stati riassunti all'interno della tabella seguente.

| Anno e Autore                           | Intervento  | Confronto   | Outcome   | Risultati   |
|---|---|---|---|---|
| <b>Bulinska 2016<sup>(27)</sup></b>     | <b>Nordic Pole Walking (NPW):</b> 21 pazienti hanno seguito il programma di allenamento che è durato tre mesi, con 36 sessioni di allenamento, tre volte a settimana, a partire da 30 minuti (nella prima settimana) fino a 50 minuti. Ogni sessione di allenamento iniziava con un breve riscaldamento e terminava con esercizi di stretching e di respirazione. | <b>Allenamento su tapis roulant (TT):</b> 31 pazienti. Anche loro hanno seguito un programma di allenamento di tre mesi, con le stesse modalità del gruppo NPW. | La capacità di camminata, misurata attraverso il test di esercizio su tapis roulant ( <b>ETT</b> ) e il test di camminata di sei minuti ( <b>6MWT</b> ). La claudication distance ( <b>CD</b> ) e il maximum walking distance ( <b>MWD</b> ) sono stati calcolati utilizzando i risultati di due ETT consecutivi. | Entrambi i gruppi di trattamento hanno mostrato miglioramenti significativi: si è osservato un aumento significativo sia di CD che di MWD nei gruppi TT e NPW ( $p = 0,001$ ). Nel gruppo NPW, CD è aumentato di 51,19 m (114,86 versus 166,05, $p = 0,005$ ), e MWD di 139,29 m (224,38 versus 363,67, $p = 0,002$ ) in media. Nel gruppo TT, CD è aumentato di 62,86 m (88,52 versus 151,38, $p = 0,001$ ), e MWD di 125,99 m (164,24 versus 290,23, $p = 0,001$ ) in media. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi (MWD $p = 0,14$ ; CD $p = 0,59$ ). Al 6MWT, nel gruppo NPW vi è stato un aumento rispetto al basale di 38,52m (354 vs 392,52, $p=0,002$ ), mentre nel gruppo TT si è verificato un aumento di 35,96m (219,67 vs 255,63, $p=0,001$ ) |
| <b>Cheetam D.R. 2004<sup>(28)</sup></b> | <b>Esercizio supervisionato:</b> 30 pazienti hanno eseguito settimanalmente un'attività fisica di 45 minuti, che  | <b>Esercizio domiciliare:</b> 29 pazienti Ogni paziente ha ricevuto consigli sull'esercizio   | <b>Test su treadmill</b> per misurare la distanza di claudicatio iniziale ( <b>ICD</b> )  | I risultati dell'intervento hanno mostrato che il gruppo di esercizio supervisionato ha avuto un miglioramento significativo rispetto al  |



|                                    |   |  |   |  |
|------------------------------------|---|--|---|--|
|                                    | consisteva in 2 min di camminata intervallata a rinforzo muscolare degli arti inferiori per altri 2 min.  | sia verbalmente che per iscritto. I consigli sull'esercizio raccomandavano un programma di camminata almeno tre volte a settimana fino a raggiungere il dolore massimo, per almeno mezz'ora a sessione. È stato anche consigliato di eseguire esercizi per le gambe a casa, come salire le scale e camminare sulle punte dei piedi | e la <b>MWD</b>   | gruppo di consigli sull'esercizio. La MWD è migliorata del 129% nel gruppo di esercizio supervisionato e del 69% nel gruppo di consigli sull'esercizio. Questi risultati erano statisticamente significativi con un p-value di 0.001   |
| <b>Chehuen 2017<sup>(29)</sup></b> | <b>Allenamento su treadmill (WT):</b> 22 pazienti uomini hanno eseguito 3 volte a settimana per 12 settimane un allenamento di 2 minuti di camminata e 2 minuti di riposo in piedi ripetuto 15 volte durante la seduta. La velocità è stata impostata a 2 miglia all'ora (mph) e la pendenza è stata regolata sulla massima frequenza cardiaca raggiungibile prima dell'insorgenza del dolore da claudicatio. | <b>Controllo:</b> sessioni trisettimanali di 30 minuti di stretching.  | <b>MWD</b><br><b>Funzioni cardiovascolari</b><br>(secondario) | I risultati mostrano che il WT ha portato a miglioramenti significativi nella capacità di camminare, nella funzione cardiovascolare e nella regolazione autonoma nei pazienti con claudicatio intermittens. Oltre ad aumentare la MWD in media di +302 metri (p=0,001) Il WT ha ridotto la frequenza cardiaca a riposo, la pressione sanguigna sistolica e il prodotto pressione-frequenza, che diminuisce il carico cardiovascolare |

|                                    |   |   |   |   |
|------------------------------------|---|---|---|---|
| <b>Collins 2012<sup>(30)</sup></b> | <p><b>Nordic Pole Walking (NPW):</b> 52 pazienti hanno eseguito un programma di allenamento a piedi, 3 volte a settimana per 24 settimane. L'allenamento è stato strutturato come un allenamento a intervalli, con l'intensità e la durata dell'esercizio che aumentavano secondo un protocollo stabilito: 30 minuti con il 20% dell'allenamento a intensità leggera, il 60% a intensità moderata e il 20% ad alta intensità. Entro la 24<sup>a</sup> settimana, l'obiettivo era che i pazienti esercitassero per 60 minuti con il 10% a intensità leggera, il 35% a intensità moderata, il 50% ad alta intensità e il 5% a intensità molto alta. I protocolli di esercizio sono stati adattati quando i pazienti non erano in grado di raggiungere gli obiettivi stabiliti</p> | <p><b>Camminata:</b> 51 pazienti hanno eseguito il medesimo programma di esercizio, ma senza l'utilizzo dei bastoni</p> | <p>L'outcome primario era la resistenza all'esercizio, misurata come tempo di esercizio durante un test su tapis roulant a lavoro costante (<b>CWR</b>)</p> | <p>I pazienti assegnati al gruppo di camminata tradizionale hanno camminato più a lungo (21,10 ± 17,07 minuti, 164% di variazione rispetto alla baseline) a 24 settimane rispetto a quelli assegnati al gruppo di NPW (15,02 ± 12,32 minuti, 103% di variazione rispetto alla baseline) (P = 0,037). Il Controllo si è rivelato più efficace dell'intervento.</p> |
| <b>Gardner 2001<sup>(31)</sup></b> | <p><b>Treadmill:</b> 28 pazienti hanno eseguito 3 volte a settimana per 6 mesi un</p>   | <p><b>Usual care:</b> Non sono stati dati consigli aggiuntivi sull'attività</p>   | <p><b>MWD, 6MWT e Physical Activity</b> analizzata</p>  | <p>La MWD è aumentata da 172 a 402 metri nel gruppo di esercizio e da 163 a 203 metri nel</p>   |

|                                    |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|
|                                    | programma di camminata supervisionata fino alla massima distanza raggiungibile prima dell'insorgenza del dolore.   | fisica rispetto all'usual care   | tramite accelerometro.   | gruppo di controllo. La distanza del 6MWT è aumentata da 175 a 252 metri nel gruppo di esercizio e da 140 a 165 metri nel gruppo di controllo. L'attività fisica misurata con accelerometro è aumentata del 38% dopo la riabilitazione, indicando che i pazienti camminavano e si muovevano di più durante il corso di una giornata.   |
| <b>Gardner 2002<sup>(32)</sup></b> | <b>Esercizio supervisionato per 6 mesi e 12 mesi di monitoraggio:</b> Il gruppo di esercizio era composto da 17 pazienti. La frequenza dell'intervento era trisettimanale. La durata dell'esercizio è iniziata a 15 minuti per il primo mese del programma, aumentando progressivamente di 5 minuti al mese fino a raggiungere un totale di 40 minuti di camminata al sesto mese di riabilitazione. L'intensità dell'esercizio è iniziata al 50% del carico di lavoro massimo soggettivo raggiunto durante un test di sforzo massimo sul tapis roulant, aumentando | <b>Usual care:</b> 14 pazienti non hanno eseguito alcuna tipologia di allenamento, se non il consiglio di camminare dato dai medici specialisti. | <b>6MWT/ Attività fisica giornaliera (numero di calorie bruciate calcolate tramite un accelerometro Caltrac)</b> | I risultati dell'intervento mostrano che l'esercizio fisico ha portato a miglioramenti significativi in vari parametri. Ad esempio, la distanza percorsa in 6 minuti è aumentata significativamente nel gruppo di esercizio rispetto al gruppo di controllo ( $p = .042$ ). L'attività fisica giornaliera è aumentata da 427 kcal/giorno a 577 kcal/giorno nel gruppo di esercizio, mentre è diminuita nel gruppo di controllo (448 kcal/giorno a 371 kcal/giorno) con un p-value di .009. La distanza percorsa in 6 minuti e il livello di attività fisica ottenuti dopo 6 mesi di riabilitazione con esercizio fisico sono stati mantenuti per ulteriori 12 mesi utilizzando un programma di |

|                                      |   |   |   |  |
|--------------------------------------|---|---|---|--|
|                                      | <p>progressivamente su base individuale durante il programma fino all'80% al sesto mese di riabilitazione.</p> <p>L'intervento è stato mantenuto altri 12 mesi per 2 volte a settimana.</p> |   |   | <p>mantenimento caratterizzato da una minor frequenza..</p>  |
| <b>Gardner 2005<sup>(33)</sup></b>   | <p><b>Esercizio alta intensità (80% capacità max):</b> 39 pazienti, sedute trisettimanali per 6 mesi di treadmill all'80% dell'inclinazione massima sostenibile dal paziente.</p>           | <p><b>Esercizio bassa intensità (40% max):</b> 38 pazienti per sedute trisettimanali per 6 mesi di treadmill al 40% dell'inclinazione massima sostenibile dal paziente.</p> | <p>Distanza di camminata prima dell'insorgenza del dolore (<b>ICD</b>) e la Distanza di camminata assoluta (<b>ACD</b>)</p> | <p>I risultati dello studio mostrano che i pazienti nei gruppi di esercizio a bassa e alta intensità hanno mostrato miglioramenti simili in termini di ICD e ACD dopo la riabilitazione con esercizio fisico. Il gruppo a bassa intensità ha aumentato la loro ICD di 178 metri (109%) e la loro ACD di 256 metri (61%). Il gruppo ad alta intensità ha aumentato la loro ICD di 202 metri (109%) e la loro ACD di 270 metri (63%). I risultati intragruppo sono statisticamente significativi (<math>p &lt; .05</math>). Non vi sono invece differenze statisticamente significative nell'analisi intergruppo tra i due tipi di intervento.</p> |
| <b>McDermott 2019<sup>(34)</sup></b> | <p><b>1-Treadmill supervisionato:</b> tre volte alla settimana per 6 mesi. I partecipanti hanno iniziato con 15 minuti di esercizio e hanno aumentato</p>                                   | <p><b>No intervento:</b> ha ricevuto attenzione regolare dallo staff dello studio. Hanno partecipato a 11 sessioni di gruppo della</p>                                      | <b>6MWT</b>   | <p>L'intervento di esercizio sul tapis roulant supervisionato della durata di 6 mesi ha migliorato significativamente la distanza percorsa in 6 minuti al follow-up di 6 mesi,</p>   |

|  |   |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
|  | <p>fino a 40 minuti per sessione. Dopo la settimana 8, l'intensità dell'esercizio è stata aumentata settimanalmente, sia aumentando la velocità del tapis roulant che aumentando l'inclinazione. Ai partecipanti è stato consigliato di esercitarsi fino a raggiungere i sintomi di affaticamento massimo delle gambe. Tra il sesto e il dodicesimo mese, i partecipanti sono stati contattati telefonicamente dallo specialista e incoraggiati a proseguire in autonomia la camminata con le cavigliere.</p> <p><b>2- Esercizi di resistenza:</b> tre volte alla settimana per 6 mesi supervisionati. I partecipanti hanno eseguito 3 serie di 8 ripetizioni di leg extension, leg press e leg curl utilizzando attrezzature standard. Il massimo carico di una ripetizione è stato misurato all'inizio e successivamente ogni 4 settimane. I partecipanti hanno iniziato ad allenarsi</p> | <p>durata di un'ora durante un periodo di 6 mesi, durante le quali un dietologo ha fornito informazioni riguardanti integratori alimentari, alimentazione sana e aumento del consumo di frutta e verdura. Nel periodo compreso tra il sesto e il dodicesimo mese, i partecipanti sono stati contattati telefonicamente dal dietologo e sono state ripassate le informazioni nutrizionali precedentemente fornite durante le sessioni in loco.</p> |  | <p>rispetto al gruppo di controllo (+36,1 m, intervallo di confidenza al 95% da +13,9 a +58,3, P = 0,001). Tuttavia, al follow-up di 12 mesi, 6 mesi dopo il completamento dell'intervento di esercizio sul tapis roulant supervisionato, non c'era differenza nel cambiamento della distanza percorsa in 6 minuti rispetto al basale tra le persone randomizzate all'esercizio sul tapis roulant supervisionato e quelle randomizzate al gruppo di controllo (+7,5 m, intervallo di confidenza al 95% da -17,5 a +32,6, P = 0,56). Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative intergruppo per i pazienti del gruppo di intervento.</p> |
|--|---|---|--|---|

|   |   |  |                          |  |
|---|---|--|--------------------------|--|
|   | <p>al 50% del loro massimo carico di una ripetizione e sono aumentati all'80% durante le prime 5 settimane di allenamento. Hanno anche eseguito 3 serie di 8 ripetizioni di squat e calf raise. Nel periodo compreso tra il sesto e il dodicesimo mese, ai partecipanti sono stati forniti pesi per caviglia e sono stati istruiti sull'esecuzione di esercizi di resistenza</p>  |  |                          |  |
| <p><b>McDermott 2013<sup>(35)</sup></b></p> | <p><b>Camminata domiciliare senza supervisione con sessioni di confronto di gruppo:</b> 99 pazienti hanno seguito programma di esercizio fisico basato su camminate a casa, supportato da un intervento cognitivo-comportamentale di gruppo. I partecipanti erano incoraggiati a camminare a casa per almeno 5 giorni a settimana, inizialmente per 15 minuti per sessione e aumentando gradualmente fino a 50 minuti per</p> | <p><b>Controllo:</b> 101 pazienti hanno seguito il medesimo consiglio ma partecipando ad un programma educativo sulla salute. I partecipanti a questo gruppo partecipavano a sessioni settimanali di 60 minuti per 12 settimane in cui medici e altri professionisti sanitari fornivano lezioni su vari argomenti di salute.</p> | <p><b>6MWT e MWD</b></p> | <p>Al follow-up di 6 mesi, i partecipanti nel gruppo di intervento hanno migliorato la 6MWT rispetto al gruppo di controllo (da 357,4 a 399,8 metri rispetto a da 353,3 a 342,2 per il gruppo di controllo; <math>P &lt; 0,001</math>). Al follow-up di 6 mesi, i partecipanti nel gruppo di intervento hanno migliorato significativamente il MWD sul tapis roulant rispetto al gruppo di controllo (da 7,91 a 9,44 minuti rispetto a da 7,56 a 8,09 minuti; <math>P = 0,04</math>)</p> |

|                                    |  |  |                  |  |
|------------------------------------|--|--|------------------|--|
|                                    | sessione nel corso di 12 settimane.  |  |                  |  |
| <b>Meneses 2011<sup>(36)</sup></b> | <p><b>Allenamento con sovraccarichi (ST):</b> 15 pazienti hanno eseguito esercizi di sovraccarichi su macchinari: pressa per gambe, crunches, estensione unilaterale del ginocchio, rematore seduto, flessione unilaterale del ginocchio, pressa per petto seduta, sollevamenti dei polpacci sulla pressa per gambe ed estensione della schiena seduta. Per ogni esercizio, i pazienti eseguivano 3 serie di 10 ripetizioni con un intervallo di riposo di 2 minuti tra le serie e gli esercizi.</p> | <p><b>Camminata (WT):</b> 15 intervalli di esercizio della durata di 2 minuti su un tapis roulant, seguite da un intervallo di riposo di 2 minuti tra di esse. I pazienti camminavano sul tapis roulant a una velocità progettata per produrre una percezione dello sforzo compresa tra 11 e 13 sulla scala di Borg (scala di valutazione dello sforzo percepito da 0 a 20).</p> | <b>ICD e MWD</b> | <p>Dopo l'allenamento supervisionato, entrambi i gruppi sono stati invitati a svolgere attività fisica non supervisionata per 12 settimane. Le raccomandazioni prevedevano di svolgere almeno 30 minuti di attività fisica di lieve o moderata intensità durante la maggior parte dei giorni della settimana, in modo continuativo o accumulato nel corso della giornata.</p> <p>Entrambi i gruppi hanno mostrato un aumento significativo e simile dell'ICD e della MWD alla settimana 12 rispetto alla baseline; Questo aumento è stato ridotto dopo un periodo non supervisionato dalla 12 alla 24 settimana. Tuttavia, la capacità di camminata alla settimana 24 era superiore rispetto alla baseline. Le diminuzioni della capacità di camminata osservate alla settimana 24 erano simili per entrambi i gruppi che hanno eseguito ST e WT supervisionati, tuttavia gli autori affermano che non è stata controllata l'aderenza al trattamento</p> |

|                                    |  |   |  |   |
|------------------------------------|--|---|--|---|
| <b>Mika 2013<sup>(37)</sup></b>    | <b>Camminata con dolore:</b> 30 pazienti hanno eseguito per 3 volte a settimana per 12 settimane cicli di camminata intermittente di 35 minuti iniziali con incremento di 5 minuti ogni settimana fino a 60 min. Il paziente era invitato a camminare fino ad un dolore da claudicatio 4 su una scala da 1 a 5, quindi fermarsi e riprendere l'attività quando il dolore fosse diminuito.                                      | <b>Camminata senza dolore:</b> 30 pazienti, stesso programma dell'intervento ma l'interruzione della camminata avveniva all'insorgenza del dolore (punteggio 2 su 5)  | <b>MWD</b>   | I risultati dell'intervento mostrano che il tempo massimo di camminata post-allenamento è aumentato del 100% ( $p<0.001$ ) nel gruppo di allenamento con dolore e del 98% ( $p<0.001$ ) nel gruppo di allenamento "pain-free". Il tempo di camminata senza dolore è aumentato del 120% ( $p<0.001$ ) nel gruppo di allenamento moderato e del 93% ( $p<0.001$ ) nel gruppo di allenamento "pain-free". Non vi sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi.   |
| <b>Nicolai 2010<sup>(38)</sup></b> | <b>Esercizio supervisionato senza (SET) / con monitor di attività personale (PAM):</b> rispettivamente 109 e 93 pazienti. Sono state date le stesse istruzioni del gruppo di controllo, ma sono stati anche indirizzati a un fisioterapista per un programma supervisionato ed hanno eseguito un programma di allenamento non specificato 2 o 3 volte a settimana per 3 mesi, che prevedeva un miglioramento del pattern della | <b>Consigli sulla camminata (WA):</b> 102 pazienti hanno ricevuto consigli verbali sulla camminata e una brochure distribuita dall'Associazione dei pazienti con malattie vascolari che spiegava la terapia dell'esercizio. I pazienti sono stati istruiti dai loro chirurghi vascolari curanti che li hanno iscritti allo studio a completare tre sessioni di allenamento al | <b>Absolute claudication distance (ACD) e Functional claudication distance (FCD)</b> | I risultati dell'intervento mostrano che la ACD e la FCD sono aumentate significativamente in entrambi i gruppi ( $p\text{-value} < 0.001$ ). Nel gruppo WA, l'ACD è aumentata da 260 (160-370) a 400 (230-590) metri e la FCD da 150 (100-220) a 320 (180-500) metri. Nel gruppo SET, l'ACD è aumentata da 260 (165-370) a 600 (435-1040) metri e la FCD da 150 (95-245) a 460 (295-720) metri. Pur essendo presenti differenze nei risultati dei due gruppi, l'analisi comparata intragruppo non ha mostrato differenze |



|                                      |  |  |   |   |
|--------------------------------------|--|--|---|---|
|                                      | camminata ed un allenamento di resistenza e di forza. Ai pazienti assegnati alla SET con feedback è stato inoltre fornito un monitor di attività personale (PAM), un accelerometro basato sulle prestazioni per valutare l'attività fisica durante la vita quotidiana.   | giorno. Durante ogni sessione, si doveva raggiungere il livello di dolore massimo tre volte. Pertanto, ai pazienti è stato consigliato di camminare fino al livello di dolore massimo nove volte al giorno, diviso in tre sessioni |   | statisticamente significative tra i due gruppi.   |
| <b>Normahani 2017<sup>(39)</sup></b> | <b>Tracker di attività (WAM):</b> 20 pazienti hanno avuto accesso ad un intervento terapeutico basato sull'uso di un monitor di attività indossabile (WAM, Wearable Activity Monitor), specificamente il Nike+ FuelBand. Questo dispositivo, indossato al polso, permette di quantificare il movimento grazie a un accelerometro integrato e offre feedback in tempo reale sull'andamento dell'attività fisica dell'utente. I pazienti erano invitati a indossare il dispositivo ogni giorno per un anno. Gli obiettivi giornalieri di attività erano impostati inizialmente a | <b>Supervised exercise therapy:</b> 17 pazienti hanno eseguito 1 ora di esercizio settimanale per 12 settimane. Non è stato specificato il tipo di esercizio o l'intensità.  | <b>MWD:</b> Le distanze di camminata sono state valutate utilizzando un test su tapis roulant a carico costante (2,5 km/h) con un'inclinazione del 10% per un massimo di 500 m. | I risultati dell'intervento mostrano che i pazienti nel gruppo WAM hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo sia nella MWD che nella CD rispetto al gruppo di controllo. Ad esempio, a 6 mesi, il gruppo WAM ha quasi triplicato la loro CD rispetto alla baseline (da 40 m a 115 m, $p < 0.001$ ) e ha mantenuto questo miglioramento a 12 mesi. L'analisi intergruppo ha mostrato che non c'era una differenza statisticamente significativa nel miglioramento della MWD tra il gruppo WAM e il gruppo di controllo a 3 mesi, ma c'erano miglioramenti significativamente maggiori nel gruppo WAM a 6 mesi e 12 mesi. Tuttavia lo studio mostra |

|                                      |   |  |  |  |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
|                                      | 2000 "fuel points" (una metrica di attività generale) e venivano regolati durante le visite di follow-up a 3, 6 e 12 mesi.  |  |  | molti limiti sia riguardo i criteri di eleggibilità sia per il numero di pazienti persi al follow-up.  |
| <b>Novakovic 2019<sup>(40)</sup></b> | <b>Camminata con dolore moderato /pain free:</b> 24 pazienti divisi in 2 gruppi. L'intervento terapeutico utilizzato consisteva in 36 sessioni di allenamento, due o tre volte a settimana, a seconda delle preferenze del paziente. Una singola sessione di allenamento durava circa 60 minuti e consisteva in una camminata su un tapis roulant, seguita da un recupero attivo su una bicicletta da esercizio senza resistenza. L'intensità era impostata intorno al 70% della frequenza cardiaca massima prevista. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi composti da 12 individui: uno ha camminato sul tapis roulant fino a sentire un dolore moderato (3-4 su una scala del dolore da 1 a 5), l'altro | <b>Usual care:</b> un gruppo di controllo di 12 pazienti a cui è stato consigliato di continuare con le attività preventive secondarie, tra cui la camminata regolare, come raccomandato dallo specialista vascolare di trattamento. | La distanza percorsa fino all'insorgenza del dolore da claudicatio ( <b>Initial Walking Distance, IWD</b> ) e la distanza assoluta di camminata ( <b>MWD</b> ) | Entrambi i protocolli di allenamento a moderato dolore e senza dolore hanno portato a un significativo miglioramento dei parametri di capacità di camminata. Nel gruppo di allenamento a moderato dolore, la IWD è migliorata da una mediana di 50 m a 107 m (P = 0,005), mentre la MWD è migliorata da una mediana di 85 m a 194 m (P = 0,005). L'allenamento senza dolore ha migliorato i parametri di capacità di camminata come segue: IWD è migliorata da una mediana di 53 m a 128 m (P = 0,003), mentre MWD è migliorata da una mediana di 92 m a 163 m (P = 0,003). Non c'è stato miglioramento né per IWD né per MWD nel gruppo di controllo.<br><br>Non sono state riscontrate differenze significative tra i tassi di miglioramento corretti per i valori iniziali quando i due |

|                                     |  |  |   |  |
|-------------------------------------|--|--|---|--|
|                                     | ha camminato sul tapis roulant fino a due terzi della distanza di insorgenza della claudicatio.  |  |   | protocolli di intervento sono stati confrontati in un'analisi post-hoc ( $P = 0,358$ per IWD e $P = 1,000$ per AWD). Tuttavia, c'è stata una differenza significativa nei tassi di miglioramento quando il gruppo di allenamento a moderato dolore e il gruppo di controllo sono stati confrontati in termini di IWD ( $P = 0,020$ ) e MWD ( $P = 0,004$ ), e quando il gruppo di allenamento senza dolore e il gruppo di controllo sono stati confrontati ( $P < 0,001$ per IWD e $P = 0,001$ per MWD).   |
| <b>Spafford 2014<sup>(41)</sup></b> | <b>Nordic Pole Walking:</b> 28 pazienti hanno ricevuto due bastoni da Nordic Pole ed un pedometro. Sono stati invitati a camminare per 30 minuti 3 volte a settimana per 12 settimane. È stato consegnato un diario per registrare data, orario e durata della camminata e la lettura del pedometro. | <b>Camminata:</b> al gruppo di confronto ( <b>HEP</b> ) composto da 24 pazienti sono state date istruzioni scritte per camminare al loro ritmo normale per almeno 30 minuti tre volte a settimana, e le medesime istruzioni sul pedometro e diario del gruppo di intervento. | La distanza percorsa fino all'insorgenza del dolore da claudicatio ( <b>CD</b> ) e la distanza assoluta di camminata ( <b>MWD</b> ) | Il gruppo NPW ha aumentato la sua CD immediatamente da una mediana di 124 (71-248) m senza bastoni (HEP) a 148 m con bastoni (NPW) ( $P = 0,004$ , $z = -2,90$ , $r = 0,47$ ), e la MWD è aumentata da 248 a 389 m rispettivamente ( $P < 0,001$ , $z = -3,55$ , $r = 0,58$ ). A 4 settimane il gruppo NPW, la CD era aumentata a 199 m ( $P < 0,001$ , $z = -3,58$ , $r = 0,58$ ), e la MWD era più che raddoppiata a 538 m ( $P = 0,001$ , $z = -3,34$ , $r = 0,54$ ). Al gruppo HEP, la CD era aumentata in modo significativo a 12 settimane a 151 m ( $P <$ |

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  | <p>0,001, <math>z = -3,78</math>, <math>r = 0,61</math>) e la MWD a 400 m (<math>P = 0,006</math>, <math>z = -2,77</math>, <math>r = 0,45</math>). La comparazione tra i gruppi ha mostrato una differenza significativa nella mediana della MWD al basale tra i gruppi HEP e NPW+ (355 versus 389 m; <math>U = 80,0</math>, <math>z = -2,94</math>, <math>P = 0,003</math>, <math>r = 0,49</math>; effetto di dimensione grande). A 12 settimane, le differenze erano anche significative tra il gruppo di controllo e il gruppo NPW (334 versus 538 m; <math>U = 76,5</math>, <math>z = -3,04</math>, <math>P = 0,002</math>, <math>r = 0,49</math>; effetto di dimensione grande). Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi HEP e NPW a 24 settimane (334 e 400 m rispettivamente; <math>U = 136,5</math>, <math>z = -1,29</math>, <math>P = 0,199</math>, <math>r = 0,21</math>; effetto di dimensione piccola).</p> <p>I dati sulla camminata nei diari (compresi i dati del pedometro) sono stati analizzati, ma poiché vi erano così tanti fattori esterni che influenzavano la distanza di camminata, oltre al dolore da claudicazione (come il tempo, l'ora, la malattia), i dati non sono stati</p> |
|--|--|--|--|---|

|   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
|   |  |   |   | considerati significativi.   |
| <b>Szymczak<br/>2016<sup>(42)</sup></b> | <p><b>Rinforzo:</b> 26 pazienti hanno seguito un programma di riabilitazione supervisionato bisettimanale di 12 settimane, basato su esercizi di resistenza per gli arti inferiori. Gli esercizi venivano eseguiti due volte a settimana, con ogni sessione di allenamento che durava 50 minuti. Ogni sessione di allenamento era divisa in tre parti: esercizi di riscaldamento (10 minuti), allenamento propriamente detto (30-40 minuti) ed esercizi di stretching dei muscoli degli arti inferiori (10 minuti). Al paziente veniva chiesto di fermarsi quando avvertiva un lieve dolore (3 su 5), per poi riprendere dal punto in cui si era interrotto. Venivano eseguiti sotto forma di allenamento stazionario, che consentiva di coinvolgere vari gruppi muscolari: muscoli quadricipiti femorali, muscoli</p> | <p><b>Treadmill:</b> Il programma era identico, con l'unica differenza che la fase di allenamento propriamente detto avveniva sotto forma di camminata su treadmill. La velocità del tapis roulant era costante. L'angolo iniziale del tapis roulant corrispondeva all'angolo in cui compariva il dolore da claudicazione agli arti inferiori durante il test diagnostico di camminata. Se la tolleranza allo sforzo era soddisfacente, l'angolo del tapis roulant veniva aumentato dell'1% ogni sette giorni, fino a raggiungere l'angolo massimo del 12%.</p> | <p><b>5 variabili sulla camminata secondo test su treadmill e 6MWT:</b></p> <p>1- Initial claudication distance (ICD) al treadmill</p> <p>2- Absolute claudication distance (ACD) al treadmill</p> <p>3- ICD su 6MWT</p> <p>4- ACD su 6MWT</p> <p>5- Total walking distance al 6MWT</p> | <p>Il programma ha portato a un significativo aumento della distanza di claudicazione misurata sia sul tapis roulant che durante il test di camminata di 6 minuti. L'aumento è stato statisticamente altamente significativo sia per i pazienti che facevano esercizio sul tapis roulant che per quelli che facevano esercizi di resistenza.</p> <p>Nel caso dei pazienti che facevano esercizio sul tapis roulant, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo per quattro dei cinque parametri dei test di camminata. Nel caso dei pazienti che facevano esercizi di resistenza, due dei cinque parametri dei test di camminata sono migliorati in modo statisticamente significativo. La ricerca non ha mostrato alcuna variazione statisticamente significativa intergruppo per quanto riguarda il miglioramento dei parametri ottenuti nei test di camminata.</p> |

|   |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
|   | <p>ischiocrurali, muscoli tricipiti surali, muscoli tibiali anteriori e muscoli adduttori e abduttori dell'anca. Gli esercizi che coinvolgevano ciascun gruppo muscolare venivano eseguiti in tre serie di 15 ripetizioni ciascuna. La resistenza iniziale veniva selezionata individualmente in modo che il paziente potesse eseguire facilmente 15 ripetizioni di ciascun esercizio. Se la tolleranza allo sforzo era soddisfacente, il carico per ogni paziente veniva aumentato del 5% ogni 7 giorni.</p> |  |   |  |
| <p><b>Villemour 2020<sup>(43)</sup></b></p> | <p><b>Interval Training (ITAR):</b> 19 pazienti hanno seguito un programma di riabilitazione intensivo della durata di 4 settimane (20 giorni lavorativi, 3 ore al giorno) che combinava l'allenamento su tapis roulant supervisionato (Continuous Training o ITAR) con sessioni giornaliere aggiuntive di fisioterapia di 2 ore. Gli</p>   | <p><b>Allenamento convenzionale:</b> 19 pazienti. Oltre gli esercizi supervisionati aggiuntivi, ogni sessione sul tapis roulant durava 50 minuti, compreso un riscaldamento di 5 minuti, 40 minuti di esercizio a velocità e pendenza costanti (incluso un periodo di avviamento di 10</p> | <p><b>6MWT – MWD – test su treadmill di Gardner</b></p> | <p>La distanza massima di camminata misurata con il test G è migliorata in entrambi i gruppi (<math>p=0,007</math> per CT e <math>p&lt;0,001</math> per ITAR), ma questo miglioramento non è risultato significativamente diverso tra i gruppi (<math>p=0,62</math>). Allo stesso modo, il test di camminata è migliorato in entrambi i gruppi, senza differenze significative tra i gruppi, qualunque sia il test utilizzato: MWD (<math>p=0,76</math>)</p> |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  | <p>esercizi supervisionati aggiuntivi includevano 20 minuti di cicloergometro a braccia, 20 minuti di cyclette e 45 minuti di ginnastica dolce a terra. Ogni sessione era separata da circa 5 minuti di recupero passivo. Ogni sessione di IT durava 40 minuti, iniziando con 5 minuti di riscaldamento, quindi 5 cicli di 6 minuti: 3 minuti di camminata all'intensità mirata seguiti da 3 minuti di recupero attivo e infine 5 minuti di relax.</p> | <p>minuti), poi 5 minuti di relax. La velocità iniziale era fissata a 3,2 km/h (2 mph) senza pendenza.</p> |  | <p>o 6MWT (<math>p=0,84</math>). A causa della mancanza di differenze tra i 2 gruppi, i ricercatori hanno analizzato la distanza massima di camminata per l'intera popolazione dello studio di 38 partecipanti prima e dopo il programma. Il miglioramento delle distanze di camminata sul tapis roulant ha raggiunto quasi il 100% con effetti molto ampi: la distanza mediana prima vs dopo era di 415 [240-650] vs 995 m [410-1490], rispettivamente, con <math>r=0,71</math> e <math>p&lt;10^{-4}</math> per il test G, e 150 [90-290] vs 290 m [140-530], rispettivamente, con <math>r=0,84</math> e <math>p&lt;10^{-4}</math> per il test C. La differenza tra prima e dopo è stata meno marcata durante la camminata sul pavimento a una velocità confortevole (6MWT): mediana 355 [298-398] vs 378 m [338-428], rispettivamente con <math>r=0,54</math> e <math>p&lt;10^{-3}</math>.</p> |
|--|--|--|--|--|

## **4.DISCOSSIONE**

### **4.1.: Riepilogo dei risultati principali**

Lo studio ha esaminato l'efficacia di diversi metodi di allenamento sulla funzione deambulatoria dei pazienti con claudicatio intermittens. I risultati principali hanno mostrato che diversi metodi di allenamento hanno portato a miglioramenti significativi nella capacità di camminata. Questi risultati sono stati coerenti con le attuali linee guida e non ci sono stati risultati inaspettati. È evidente che l'esercizio fisico può avere un impatto positivo e questo è in linea con la letteratura esistente nel campo, che ha mostrato benefici simili dell'esercizio fisico per questi pazienti.

### **4.2: Limiti**

Il limite principale dello studio è prevalentemente la bassa numerosità campionaria della quasi totalità degli studi analizzati: pochi autori hanno descritto nel loro processo metodologico il calcolo del sample size, e ciò rende di difficile attuazione un processo di inferenza statistica in quanto il campione potrebbe essere sottostimato e poco generalizzabile. Diversi autori hanno inoltre affermato che non è stata effettuata una stratificazione e randomizzazione sulla base di alcune variabili confondenti come il fumo di sigaretta o il livello di forma fisica preliminare all'inizio dello studio. Infine è opportuno considerare che gli RCT presi in esame non hanno subito un processo di valutazione sulla validità interna e sul rischio di bias, oltre ad essere stati valutati da un singolo operatore.

### **4.3: Interpretazione dei risultati**

Sette degli studi analizzati <sup>(28-31-32-34-35-38-40)</sup> hanno chiaramente dimostrato che quando comparati all'usual care o al consiglio di camminare, gli interventi studiati hanno portato a miglioramenti statisticamente significativi sulla capacità di deambulazione, qualunque sia l'outcome specifico per il singolo studio.

Appare chiaro altresì che non sembra esserci una forma di allenamento superiore all'altra per l'outcome di riferimento, soprattutto poiché quando vengono eseguite analisi intergruppo nessun risultato appare statisticamente significativo.

I 3 studi <sup>(27-30-41)</sup> che hanno comparato il Nordic Walk Program con la camminata classica o su treadmill, ad esempio, hanno dato risultati contrastanti: seppur con intervalli di confidenza molto ampi, lo studio di Collins<sup>(30)</sup> identificava come più utile la camminata rispetto al NWP, al contrario



lo studio di Spafford<sup>(41)</sup> analizza più dettagliatamente le differenze che sembrano inizialmente importanti durante le prime 12 settimane in cui è avvenuto l'allenamento, ma che diventano non significative a 24 settimane. Secondo gli autori l'aumento immediato della distanza di camminata con i bastoni è probabilmente dovuto alla diminuzione del dolore agli arti inferiori causata dalla riduzione dello stress metabolico sugli stessi. È necessario eseguire ulteriori ricerche con un campione più ampio per determinare se l'utilizzo del movimento degli arti superiori e la riduzione del carico sugli arti inferiori durante la camminata possano svolgere un ruolo determinante nel migliorare la capacità di deambulazione dei pazienti con PAD.

Per quanto riguarda l'esercizio fisico supervisionato, le linee guida <sup>(4-5)</sup> concordano che sia la scelta terapeutica più efficace nel miglioramento di diversi outcome, tra cui il MWD. Questo è stato confermato dagli studi di questa revisione <sup>(28-32-38-39)</sup> con l'unica eccezione dello studio di Normahani<sup>(39)</sup>, il quale afferma che a lungo termine l'utilizzo di un tracker di attività sia più efficace nel miglioramento del MWD rispetto all'esercizio supervisionato; tuttavia lo studio mostra molti limiti sia riguardo i criteri di eleggibilità sia per il numero di pazienti persi al follow-up, oltre al fatto che non viene specificato il tipo di allenamento del gruppo di confronto; ciò sembra anche confermato dallo studio di Nicolai<sup>(38)</sup> nel quale l'analisi comparata intragruppo non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi di intervento (SET con o senza tracker). Potrebbe essere interessante approfondire l'utilizzo dei fitness tracker di monitoraggio dell'attività fisica confrontandolo con l'usual care, per comprendere se il loro utilizzo può essere consigliato dagli specialisti di riferimento nei casi in cui vi sia l'impossibilità a partecipare a programmi di esercizio supervisionato.

Anche nel confronto tra esercizi di resistenza e allenamento su treadmill o camminata <sup>(34-36-42)</sup> non sembrano esserci particolari differenze nell'outcome studiato. Occorre sottolineare però che, come si evince dallo studio di Szymczak<sup>(42)</sup>, quando sono considerati misure di endpoint composite, l'allenamento della camminata sembra sortire effetti migliori su più test rispetto all'esercizio di resistenza. Questo potrebbe essere utile al clinico nella scelta dell'esercizio terapeutico più adatto per il paziente sulla base degli obiettivi prefissati e delle aspettative del paziente. Potrebbe essere un punto di partenza per la ricerca futura l'utilizzo di outcome con batterie di test, per confrontare i risultati di programmi di allenamento differenti tra loro, magari una combinazione di esercizi di resistenza e di camminata.

Non sembra inoltre che utilizzare esercizi con livelli di dolore più elevati <sup>(37-40)</sup> o basati sulla resistenza fisica <sup>(33)</sup> determini un miglioramento significativo nella funzione deambulatoria, ma

potrebbe essere interessante studiarli in funzione di altri outcome come la qualità della vita o la soglia di attivazione del dolore.

È molto interessante notare come lo studio di Villemur<sup>(43)</sup> sia l'unico studio preso in esame che abbia confrontato due interventi di tipo intensivo di 3 ore al giorno della durata di 4 settimane. L'aderenza al trattamento è stata molto alta, ed i risultati sono clinicamente rilevanti e simili a studi la cui durata arriva anche fino a 6 mesi. Questa osservazione giustifica chiaramente i programmi brevi, che sembrano più adatti alle persone che sono ancora in attività lavorativa e potrebbero anche essere meno costosi sia per i pazienti che per la comunità. Sono comunque necessari ulteriori studi medico-economici per indagare questa questione.

Degno di approfondimenti risulta essere anche lo studio di McDermott del 2013 <sup>(35)</sup>, il quale dimostra come a parità di consigli su attività di allenamento da seguire a domicilio, i pazienti che contestualmente partecipavano a sessioni di intervento cognitivo-comportamentale di gruppo hanno mostrato un miglioramento degli outcome clinicamente rilevante. Consapevoli che il trattamento basato su esercizio fisico supervisionato sia superiore rispetto ad un programma domiciliare, nel caso di una impossibilità organizzativa ed economica da parte delle aziende sanitarie potrebbe trovare applicazione questo modello di gestione da parte dei clinici. Sarebbe opportuno approfondire con ulteriori ricerche se gli interventi di gruppo di tipo cognitivo-comportamentale possano essere una valida alternativa all'esercizio fisico supervisionato, al fine di rendere più efficiente la gestione dei pazienti con PAD in grandi aziende ospedaliere.

## 5. Conclusione

La ricerca condotta ha esaminato l'efficacia di vari tipi di esercizio fisico nel migliorare la capacità di deambulazione dei pazienti con claudicatio intermittens. Sono stati esaminati diversi studi che hanno confrontato varie forme di esercizio tra cui programmi di allenamento su treadmill, di resistenza, esercizio fisico supervisionato o l'utilizzo di strumenti quali bastoni da nordic walk o tracker di monitoraggio dell'attività.

Questo studio contribuisce alla letteratura fornendo una panoramica completa degli interventi di esercizio fisico, e come questi possano influenzare la capacità di camminata nei pazienti con claudicatio intermittens. I risultati suggeriscono che l'allenamento su treadmill o camminata all'aperto possono essere particolarmente efficaci rispetto all'usual care, ma anche altre forme di trattamento possono in egual misura contribuire al miglioramento della funzione deambulatoria, aprendo la possibilità da parte dei clinici ad un ventaglio di scelte terapeutiche più ampio che tenga in considerazione le disponibilità strutturali ed organizzative, le possibilità del paziente e le sue preferenze.

Sulla base dei risultati ottenuti, si raccomanda ulteriormente di esaminare l'efficacia di combinazioni di esercizi di resistenza e di camminata. Potrebbe essere utile sviluppare misure di outcome composite formate da batterie di test al fine di rendere i risultati degli studi più precisi. Infine, ulteriori studi sono necessari per esplorare i benefici dei programmi di esercizio brevi o l'utilizzo di tracker di attività fisica, che potrebbero essere più adatti per le persone che sono ancora in attività lavorativa e potrebbero anche essere meno costosi sia per i pazienti che per la comunità.

## 6. KEY AND PRACTICE POINTS

1. Diversi tipi di esercizio fisico, tra cui allenamento su treadmill, esercizio di resistenza, esercizio fisico supervisionato e l'uso di strumenti come i bastoni da nordic walk o i tracker di attività, possono migliorare la capacità di camminata nei pazienti con claudicatio intermittens
2. L'allenamento su treadmill o la camminata all'aperto sembrano essere particolarmente efficaci rispetto all'usual care, ovvero il semplice consiglio ai pazienti di camminare
3. Nonostante i diversi tipi di esercizio fisico portino a un miglioramento clinicamente rilevante della funzione deambulatoria dei pazienti, non è stata riscontrata una forma di allenamento superiore alle altre attraverso l'analisi intra ed intergruppi.
4. Ulteriori studi sono necessari per esplorare i benefici dei programmi di esercizio brevi o l'utilizzo di tracker di attività fisica, che potrebbero essere più adatti per le persone che sono ancora in attività lavorativa e potrebbero anche essere meno costosi sia per i pazienti che per la comunità.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2018;137(12):e493]. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
2. <https://consulta-scv.it/2019/05/03/arteriopatia-periferica-pad-linee-guida-e-medical-need/>
3. Bauersachs R, Debus S, Nehler M, et al. A targeted literature review of the disease burden in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Angiology* 2020;71:303-14.
4. Primary Panel;; Abramson BL, Al-Omran M, Anand SS, Albalawi Z, Coutinho T, de Mestral C, Dubois L, Gill HL, Greco E, Guzman R, Herman C, Hussain MA, Huckell VF, Jetty P, Kaplovitch E, Karlstedt E, Kayssi A, Lindsay T, Mancini GBJ, McClure G, McMurtry MS, Mir H, Nagpal S, Nault P, Nguyen T, Petrasek P, Rannelli L, Roberts DJ, Roussin A, Saw J, Srivaratharajah K, Stone J, Szalay D, Wan D; Secondary Panel;; Cox H, Verma S, Virani S. Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for Peripheral Arterial Disease. *Can J Cardiol*. 2022 May;38(5):560-587. doi: 10.1016/j.cjca.2022.02.029. PMID: 35537813Firnhaber, J. M. & Powell, C. S. Lower extremity peripheral artery disease: Diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician* **99**, 362–369 (2019).
5. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO); The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39:783–816
6. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016; 37(22):1720-2.
7. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders [in German] *Helv Chir Acta*. 1954;21(5–6):499–531
8. Rutherford R B, Baker J D, Ernst C. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517–538
9. Farber, A. & Eberhardt, R. T. The current state of critical limb ischemia: A systematic review. *JAMA Surg*. **151**, 1070–1077 (2016).
10. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 14;9(9):CD010680. doi: 10.1002/14651858.CD010680.pub2. PMID: 27623758; PMCID: PMC6457627.
11. 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. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbcf. Epub 2012 Nov 16. Erratum in: *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e264. PMID: 23159553.
12. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline

- for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58(19):2020-45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.023. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21963765; PMCID: PMC4714326.
13. 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
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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
  17. 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.
  18. 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.
  19. Gardner AW, Forrester L, Smith GV. Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2001; 6(1):31-34.
  20. Ernst E. Exercise: the best therapy for intermittent claudication?. *British Journal of Hospital Medicine* 1992;48(6):303-4, 307
  21. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen PJ, Lusby RJ, Fiatarone Singh MA. Preliminary evidence that low ankle-brachial index is associated with reduced bilateral hip extensor strength and functional mobility in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery* 2013;57(4):963-73
  22. Belinda J. Parmenter, Jacqueline Raymond, Maria A. Fiatarone Singh (2010). *The Effect of Exercise on Haemodynamics in Intermittent Claudication*. , 40(5), 433–447. doi:10.2165/11531330-000000000-00000
  23. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, Tian L, Guralnik JM, Tao H, Ridker PM, Criqui MH. Relation of interleukin-6 and vascular cellular adhesion molecule-1 levels to functional decline in patients with lower extremity peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1392-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.007. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21371679; PMCID: PMC3227858.
  24. Nordanstig J, Taft C, Hensäter M, Perlander A, Osterberg K, Jivegård L. Improved quality of life after 1 year with an invasive versus a noninvasive treatment strategy in claudicants: one-year results of the Invasive Revascularization or Not in Intermittent Claudication (IRONIC) Trial. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):939-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009867. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25095886.
  25. Harwood AE, Pymer S, Ibeggazene S, Ingle L, Caldow E, Birkett ST. Provision of exercise services in patients with peripheral artery disease in the United Kingdom. *Vascular*. 2022;30(5):874-881. doi:10.1177/170853812111035259
  26. Gardner AW, Montgomery PS, Zhao YD, Silva-Palacios F, Ungvari Z, Csiszar A, Sonntag WE. Association between daily walking and antioxidant capacity in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2017 Jun;65(6):1762-1768. doi: 10.1016/j.jvs.2016.12.108. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259579; PMCID: PMC5438884.
  27. Bulińska K, Kropielnicka K, Jasiński T, Wojcieszczyk-Latos J, Pilch U, Dąbrowska G, Skórkowska-Telichowska K, Kałka D, Zywar K, Paszkowski R, Woźniewski M, Szuba A, Jasiński R. Nordic pole walking improves walking capacity in patients with intermittent claudication: a randomized

- controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2016;38(13):1318-24. doi: 10.3109/09638288.2015.1077398. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26305413.
28. Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, Williams A, Greenhalgh RM, Davies AH. Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Jan;27(1):17-23. doi: 10.1016/j.ejvs.2003.09.012. PMID: 14652832.
  29. Chehuen M, Cucato GG, Carvalho CRF, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Leicht AS, Forjaz CLM. Walking training at the heart rate of pain threshold improves cardiovascular function and autonomic regulation in intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2017 Oct;20(10):886-892. doi: 10.1016/j.jsams.2017.02.011. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28389218.
  30. Collins EG, O'connell S, McBurney C, Jelinek C, Butler J, Reda D, Gerber BS, Hurt C, Grabiner M. Comparison of walking with poles and traditional walking for peripheral arterial disease rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012 Jul-Aug;32(4):210-8. doi: 10.1097/HCR.0b013e31825828f4. PMID: 22595894; PMCID: PMC3389570
  31. 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. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49152.x. PMID: 11454114.
  32. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002 May-Jun;22(3):192-8. doi: 10.1097/00008483-200205000-00011. PMID: 12042688.
  33. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzel LI. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2005 Oct;42(4):702-9. doi: 10.1016/j.jvs.2005.05.049. PMID: 16242558
  34. McDermott MM, Kibbe MR, Guralnik JM, Ferrucci L, Criqui MH, Domanchuk K, Tian L, Zhao L, Li L, Patel K, Polonsky TS. Durability of Benefits From Supervised Treadmill Exercise in People With Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jan 8;8(1):e009380. doi: 10.1161/JAHA.118.009380. PMID: 30587066; PMCID: PMC6405705.
  35. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Spring B, Tian L, Domanchuk K, Ferrucci L, Lloyd-Jones D, Kibbe M, Tao H, Zhao L, Liao Y, Rejeski WJ. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jul 3;310(1):57-65. doi: 10.1001/jama.2013.7231. PMID: 23821089; PMCID: PMC6007977.
  36. Meneses AL, de Lima GH, Forjaz CL, Lima AH, Silva GQ, Cucato GG, Rodrigues SL, Wolosker N, Marucci Mde F, Dias RM. Impact of a supervised strength training or walking training over a subsequent unsupervised therapy period on walking capacity in patients with claudication. *J Vasc Nurs.* 2011 Jun;29(2):81-6. doi: 10.1016/j.jvn.2011.01.002. PMID: 21558030.
  37. Mika P, Konik A, Januszek R, Petriczek T, Mika A, Nowobilski R, Nizankowski R, Szczeklik A. Comparison of two treadmill training programs on walking ability and endothelial function in intermittent claudication. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):838-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.003. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23117015.
  38. Nicolai SP, Teijink JA, Prins MH; Exercise Therapy in Peripheral Arterial Disease Study Group. Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2010 Aug;52(2):348-55. doi: 10.1016/j.jvs.2010.02.022. Epub 2010 May 15. PMID: 20478681.
  39. Normahani P, Kwasnicki R, Bicknell C, Allen L, Jenkins MP, Gibbs R, Cheshire N, Darzi A, Riga C. Wearable Sensor Technology Efficacy in Peripheral Vascular Disease (wSTEP): A Randomized

- Controlled Trial. Ann Surg.* 2018 Dec;268(6):1113-1118. doi: 10.1097/SLA.0000000000002300. PMID: 28498233
40. Novaković M, Krevel B, Rajković U, Vižintin Cuderman T, Janša Trontelj K, Fras Z, Jug B. Moderate-pain versus pain-free exercise, walking capacity, and cardiovascular health in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2019 Jul;70(1):148-156. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.109. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922760
  41. Spafford C, Oakley C, Beard JD. Randomized clinical trial comparing Nordic pole walking and a standard home exercise programme in patients with intermittent claudication. *Br J Surg.* 2014 Jun;101(7):760-7. doi: 10.1002/bjs.9519. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24760745.
  42. Szymczak M, Oszkinis G, Majchrzycki M. The Impact of Walking Exercises and Resistance Training upon the Walking Distance in Patients with Chronic Lower Limb Ischaemia. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7515238. doi: 10.1155/2016/7515238. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27833919; PMCID: PMC5090080.
  43. Villemur B, Thoreau V, Guinot M, Gailledrat E, Evra V, Vermorel C, Foote A, Carpentier P, Bosson JL, Pérennou D. Short interval or continuous training programs to improve walking distance for intermittent claudication: Pilot study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020 Nov;63(6):466-473. doi: 10.1016/j.rehab.2020.03.004. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272287.