

Approccio Polispecialistico e Prevenzione dell'Arteriopatia Arteriosclerotica

PAOLO MINGAZZINI, YAMUME TSHOMBA, ALBERTO FROIO, CLAUDIA PIAZZONI,
DANIELE BELLUCCI, GIORGIO MARIA BIASI

Università degli Studi di Milano - Bicocca
Azienda Ospedaliera San Gerardo
Ospedale E. Bassini

Riassunto

L'arteriopatia periferica con claudicatio, frequente ragione di disabilità per gli anziani, e l'arteriopatia coronarica e cerebrale, che sono fra le prime cause di morte od invalidità permanente, sono sicuramente destinate ad aumentare di frequenza con il continuo crescere dell'età media.

Scopo di questo scritto è quello di delineare un programma di diagnosi e cura che consenta, nella realtà sanitaria del nostro territorio, di attuare un trattamento preventivo per questa grave patologia.

Considerando gli studi clinici controllati e la storia naturale della malattia arteriosclerotica, vengono tracciate le linee guida per l'accertamento ed individuati i principali supporti terapeutici indispensabili a ridurre la gravissima mortalità e l'invalidante morbilità dell'arteriopatia obliterante arteriosclerotica.

PAROLE CHIAVE: Arteriosclerosi, Arteriopatia Obliterante Periferica, Claudicatio Intermittens

KEY WORDS: Arteriosclerosis, Peripheral Arterial Disease, Intermittent Claudication

Summary

Multidisciplinary Preventive Approach of Atherosclerotic Vascular Diseases

Peripheral Vascular Disease causing intermittent claudication is an increasing cause of disability in the elderly, whilst Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases are leading causes of mortality and permanent disability. Since the number of elderly persons in recent years has grown consistently, these serious diseases can be expected to increase considerably.

The purpose of this paper is to identify a diagnosis and treatment program, which could be applied in our area to prevent the major complications of this pathology.

Following controlled clinical trials and natural history of atherosclerotic disease, guidelines of diagnostic procedures and indications to conservative or surgical treatment are given, in order to lower the high mortality and invalidating morbidity of arteriosclerotic vascular disease.

Premessa

Il considerevole aumento verificatosi nel corso degli ultimi anni nell'età media della popolazione ed il conseguente moltiplicarsi delle gravi patologie cardiovascolari di natura arteriosclerotica, proprie dell'età avanzata, rendono la trattazione di quest'argomento di grande rilevanza ed attualità.

La Rivista Scientifica "Il Bassini", proprio per il suo carattere polispecialistico e per la sua diffusione preferenziale nell'ambito dei Medici dell'Azienda Ospedaliera e del Territorio, costituisce una sede particolarmente adatta per l'esame degli aspetti caratterizzanti di questa diffusa patologia e, soprattutto, per proporre il suo *Trattamento Multidisciplinare a scopo Preventivo*.

Introduzione

Le possibilità di trattamento chirurgico delle malattie vascolari sono enormemente aumentate nei decenni passati, grazie primariamente allo sviluppo delle metodiche angiografiche e delle protesi arteriose sintetiche.

Negli anni più recenti, presso la divisione di chirurgia vascolare dell'ospedale Bassini, abbiamo vissuto un'ulteriore importante evoluzione grazie al perfezionamento delle indagini diagnostiche non invasive ed all'introduzione delle metodiche di chirurgia endovascolare: di angioplastica con palloncino, stenting e trattamento con endoprotesi arteriose.

Nello stesso tempo è stato da noi sviluppato e via via raffinato, un approccio ragionato al paziente arteriopatico, che tiene conto della storia naturale della malattia arteriosclerotica e delle sue manifestazioni polidistrettuali sistemiche.

Non è, infatti, raro che un soggetto, ricoverato nel nostro reparto per l'insorgenza di una sintomatologia crampifor-

me sotto sforzo, riferita agli arti inferiori (la cosiddetta "claudicatio"), riveli, attraverso gli approfonditi esami ai vari distretti da noi abitualmente praticati, un'alterazione ben più grave alle arterie cerebrali extracraniche, oppure alle coronarie, tanto da richiedere in prima istanza un intervento di endoarteriectomia carotidea, oppure di rivascolarizzazione coronarica, rinviando ad un secondo tempo il trattamento dell'arteriopatia agli arti inferiori.

Questo atteggiamento rispecchia le tendenze più attuali della medicina moderna, che valorizzano un trattamento di tipo preventivo, basato sui risultati di numerosi studi clinici condotti, secondo un preciso programma diagnostico e terapeutico che è dunque importante definire.

Medicina Basata sull'Evidenza e Controllo di Qualità

La ragione per definire un programma di diagnosi e cura degli arteriopatici è anche dettata dall'attuale modello sanitario, che, sotto la costante pressione dei fattori economici, rende necessario il controllo dei costi e la gestione delle attività diagnostiche e terapeutiche in base all'efficacia del trattamento, misurata in termini di costo/beneficio.

Saranno, infatti, i risultati delle procedure applicate a decretare la qualità dei servizi sanitari.

Inoltre l'analisi dei risultati dovrà riguardare non solo gli indici di morbilità e mortalità, ma soprattutto la qualità della vita, ossia lo stato di salute e la capacità funzionale dei soggetti trattati.

In sintesi, lo scopo di questo scritto è stabilire quale sia il miglior tipo di trattamento per i pazienti affetti da arteriopatia arteriosclerotica e tradurlo in un programma clinico.

Questo Programma non deve costituire però altro che una "linea guida preferenziale", poichè il nostro intervento terapeutico sarà comunque indirizzato al singolo paziente, tenendo conto cioè delle manifestazioni patologiche sue particolari, oltrechè del contesto fisico, sociale e psichico individuale.

Infine il programma terapeutico non può che essere basato sulle prove d'efficacia, la cosiddetta "Evidence Based Medicine", a sua volta guidata dai risultati pubblicati nella letteratura medico scientifica degli studi clinici controllati.

Il programma di trattamento delle arteriopatie deve considerare la diffusione della patologia nella popolazione e la storia naturale della malattia, in particolare quei fattori che possono indicarne la tendenza all'aggravamento: i cosiddetti "fattori di rischio".

Il percorso terapeutico così tracciato dovrà risultare efficiente ed efficace, sia nell'interesse del paziente, che dell'intera collettività.

La Storia Naturale della Malattia Arteriosclerotica

La definizione dell'incidenza di arteriopatia, quando ancora allo stadio asintomatico, è ovviamente solo ipotizzabile, dobbiamo dunque considerare la manifestazione

ne sintomatica della malattia, ossia la claudicatio.

La stessa claudicatio può talora essere sottovalutata, poichè attribuita dal paziente semplicemente all'invecchiamento, oppure perchè le abitudini di vita più sedentarie, tipiche dell'età avanzata, non permettono che si manifesti.

Gli studi condotti sulla popolazione in età avanzata riguardo alla claudicatio, forniscono una frequenza dal 4 all'8% circa, con tendenza a crescere con l'aumento dell'età. [1, 2, 3, 4]

L'ipotesi sulla malattia asintomatica è che per ogni paziente claudicante possano esservene altri 3 asintomatici, ma che già presentano lesioni stenose al 50% o più alle arterie degli arti. [5]

Di grande rilevanza prognostica è la frequenza di malattie coesistenti in altri distretti arteriosi, come ad esempio la coronaropatia (CAD), che si associa all'arteriopatia obliterante agli arti inferiori (AOAI) con claudicatio nel 40-60% dei casi [6, 7, 8, 9], sino al 90%, se attentamente ricercata con coronarografia [10].

Anche l'associazione tra AOAI e malattia cerebrovascolare (CVD) è molto frequente, con un'incidenza dal 26 al 50%, utilizzando l'ecodoppler carotideo come test di screening [11, 12].

Vi è dunque una coesistenza accertata tra le localizzazioni della malattia arteriosclerotica nei tre importanti distretti circolatori: delle gambe, del cuore e del cervello. Considerando gli studi condotti sulla storia naturale della malattia arteriosclerotica (Fig. 1), se guardiamo innanzi tutto all'evoluzione dell'arteriopatia agli arti inferiori (AOAI), si evidenzia un andamento relativamente benigno, con un 25% di pazienti che peggiorano nel tempo in modo significativo [7, 13, 14]. Inoltre solo il 5% dei claudicanti richiederebbe l'intervento chirurgico, con una percentuale di amputazioni maggiori fortunatamente molto ridotta: 1-3% in 5 anni. [5, 15]

Fig. 1

DESTINO DEL CLAUDICANTE A 5 ANNI

- **60%** **malattia arteriosa stabile**
- **10%** **infarti cardiovascolari non fatali**
- **30%** **morte per causa:**
 - **16% cardiaca**
 - **4% cerebrale**
 - **3% vascolare (AAA)**
 - **7% non vascolare**

J Vasc Surg 2000;31:1(2)

Naturalmente i fattori di rischio hanno una grande influenza sul ritmo di aggravamento della malattia, a cominciare dal fumo, diabete, coagulopatie, iperomocitemia e, sebbene in minor misura, ipertensione ed ipercolesterolemia [7, 14].

I fumatori, ad esempio, necessitano chirurgia vascolare ricostruttiva con una frequenza tre volte maggiore dei non fumatori [16].

I dati forniti dagli studi clinici in letteratura divengono assai più preoccupanti se si considera la progressione sistemica della malattia; infatti gli arteriopatici periferici, in modo correlato con la gravità dell'arteriopatia, definita dai quattro stadi di Fontaine (1° stadio: asintomatico; 2°s.: claudicatio; 3°s.: dolori a riposo; 4°s.: necrosi), presentano un rischio aumentato di angina (9-16%), infarto miocardico (1-3%) ed ischemia cerebrale (1-6%) [7, 17, 18].

Il dato più allarmante riguarda infine la mortalità negli arteriopatici claudicanti, fornita da una media degli studi disponibili in letteratura [5], è del 30% a 5 anni, del 50% a 10 anni e del 70% a 15 anni, contro il 10 - 18 e 25% della popolazione corrispondente.

La morte cardiaca è la più frequente (55%), quella cerebrovascolare varia dal 10 al 20%, da rottura di aneurismi aortici nel 10% circa ed il restante per cause non vascolari [5].

La conclusione che possiamo trarre dagli studi sulla storia naturale della malattia è dunque che il rischio più grave per i soggetti affetti da arteriopatia sintomatica agli arti inferiori non è tanto la perdita dell'arto, quanto una morte prematura per complicanze cardiovascolari.

Protocollo Diagnostico - Terapeutico per il Paziente Arteriopatico

Sulla base degli studi e delle considerazioni sin qui esposti riguardo alla diffusione ed all'evoluzione della malattia arteriosclerotica, veniamo ora allo scopo precipuo di questo lavoro, stabilire cioè un programma di diagnosi e cura per i pazienti arteriopatici.

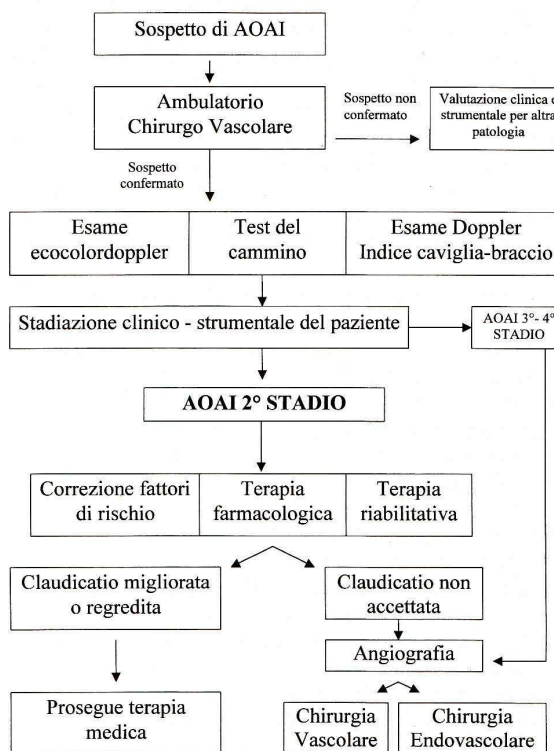
Il protocollo, come già detto, dovrà consentire una gestione più economica della patologia, riducendone i costi attraverso riduzione dei periodi di degenza, ma soprattutto attraverso la prevenzione delle gravi ed invalidanti complicanze.

Il protocollo deve inoltre fornire, attraverso una miglior selezione nelle indicazioni di terapie sicuramente provate, una maggior efficacia nei risultati, rispondendo così alla domanda di salute e riducendo nel contempo le liste d'attesa sul territorio. (Fig. 2)

Dal momento che la malattia arteriosclerotica è sistemica e polidistrettuale, è opportuno utilizzare in modo mirato un approccio multidisciplinare coinvolgendo tutti gli Specialisti esperti in questa patologia, includendo dunque Chirurghi Vascolari, Cardiologi, Internisti, Neurologi, Fisiatri, per ottenere il miglior trattamento per il paziente.

Il protocollo terapeutico dovrà in conclusione avere come scopo primario la vita del paziente, poi la vitalità dell'arto; dovrà essere basato sull'evidenza, essere economico ed applicabile nel nostro ambiente ospedaliero, oltreché efficace e duraturo.

Fig. 2
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NELLE ARTERIOPATIE OBLITERANTI DEGLI ARTI INFERIORI



Inquadramento Diagnostico

Il carattere assolutamente patognomonico della sintomatologia "claudicatio" consente la diagnosi di arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOAI) al 2° stadio con la sola raccolta anamnestica.

D'altra parte è necessario escludere altre cause di dolori agli arti, soprattutto di natura ortopedica, e definire il grado di malattia sulla base di dati obiettivi, e non soggettivi, com'è la sola sintomatologia riferita dal paziente. Il primo atto diagnostico richiesto dal Medico di base (motivato come: arteriopatia arti inferiori/AOAI), sarà dunque la **Visita Specialistica del Chirurgo Vascolare**, il quale provvede ad un'attenta anamnesi, mirata soprattutto ai fattori di rischio ed alle patologie correlate (CAD, CVD, Diabete, Ipertensione, Trombofilia etc.), rileva quindi all'esame obiettivo la presenza di polsi e soffi arteriosi, richiede, se non già eseguiti, gli **Esami Ematici**: specie studio glicemico, colesterolo (LDL), trigliceridi, omocisteina e test di coagulazione.

Due semplici procedure diagnostiche, che consentono la valutazione del grado di arteriopatia, sono pertanto importanti sia in fase di inquadramento del paziente, che successivamente, onde verificare l'effetto terapeutico

ottenuto: test del cammino ed indice pressorio caviglia/braccio.

Il **Test del Cammino** si esegue sottoponendo il soggetto ad uno sforzo specifico (Tread-Mill a velocità e pendenza costanti), si misurano l'intervallo libero da dolore (relativo ed assoluto) ed il tempo di recupero. L'**Indice caviglia/braccio (ABI)** prevede la misurazione mediante doppler delle pressioni di annullamento del segnale arterioso al braccio ed alla caviglia bilateralmente. L'ABI consente di quantizzare il grado di arteriopatia e fornisce un importante indice prognostico. La misurazione dell'ABI dopo sforzo permette inoltre di evidenziare la presenza di stenosi arteriose emodinamicamente significative.

Una particolare cautela andrà applicata nell'effettuare il test del cammino, poichè questo potrebbe evidenziare, con dispnea ed angina, una cardiopatia mascherata dall'astensione volontaria del paziente dall'esercizio fisico.

Una volta accertata l'arteriopatia, lo stesso angiocirurgo indirizzerà il paziente a:

Visita Cardiologo ed ECG, che giudicherà se eseguire ulteriori accertamenti (Ecocardio, Ecostress, Scintigrafia cardiaca, Coronarografia) per l'eventuale indicazione a bypass coronarico.

Visita Diabetologo: qualora sia accertato diabete, per la sua compensazione.

Visita Dietologo (Centro ATR): per la correzione con dieta o statine di una dislipidemia, se dimostrata.

Gli esami vascolari non-invasivi sono completati con:

Ecodoppler TSA: per evidenziare lesioni ai vasi extracranici. Placche carotidee stenosanti, specie se instabili o sintomatiche, indirizzano ad ulteriore valutazione mediante *Visita Neurologica*, per evidenziare deficit residui e *TC cranio*, per dimostrare esiti di lesioni ischemiche. Sulla base di questi esami sarà quindi stabilita l'eventuale indicazione ad intervento di endoarteriectomia carotidea.

Ecodoppler Aorta ed Arti Inf.: per escludere la presenza di dilatazione aneurismatica dell'aorta addominale e consentire di definire più precisamente le lesioni stenoblietative a carico dei vasi iliaci, femorali, poplitei e tibiali.

Tutti gli esami sin qui esposti possono essere eseguiti ambulatoriamente nel nostro Ospedale e consentono un corretto inquadramento diagnostico, senza dunque necessità di degenza.

Trattamento Conservativo

Il trattamento dell'arteriopatico deve innanzitutto mirare alla correzione dei fattori di rischio: abolendo il fumo, con il supporto psicologico necessario, compensando il diabete e correggendo la dislipidemia.

La **Terapia Farmacologica** ha solo un'azione di supporto e si avvale essenzialmente di antiaggreganti e farmaci ad azione emoreologica o metabolica. Senz'altro di maggior importanza ed efficacia la **Terapia Riabilitativa**, che tende ad interrompere quel pericoloso circolo vizioso

che s'instaura spesso nell'arteriopatico, che porta ad un peggioramento progressivo dello stato generale e psicologico del paziente, e che conduce infine gradualmente alla disabilità funzionale.

L'inattività, cui è spinto il soggetto, onde evitare il dolore ischemico, porta infatti ad un decondizionamento generale dell'apparato cardiovascolare e ad una compromissione dello stato psicologico e sociale, con una spirale negativa, che conduce infine alla completa invalidità [5].

L'esercizio fisico, molto più rapidamente ed efficacemente se attuato con supervisione del **Fisiatra**, riduce il dolore alla marcia, con un incremento dell'intervallo libero sino oltre il 150%, migliora lo stato di salute e la qualità della vita e rallenta il processo aterosclerotico, riducendo nel contempo di per sé alcuni fattori di rischio (ipercolesterolemia, obesità, ipertensione) [19, 20, 21, 22, 23].

Come conseguenza finale, fatto ancora più importante, la fisioterapia è in grado in questi soggetti di ridurre la mortalità cardiovascolare nel tempo [24, 25].

La tolleranza allo sforzo del singolo paziente andrà inoltre accuratamente testata, così come il consumo metabolico dell'esercizio fisico, in modo da predisporre accuratamente il programma rieducativo su base individuale. Questo sarà presto possibile nel nostro stesso ospedale, grazie alla consulenza del **Fisiologo**, in collaborazione con il servizio di Fisiatria.

Trattamento Chirurgico Vascolare ed Endovascolare

I pazienti che non rispondono alla fisioterapia con un miglioramento della distanza di marcia, tale da consentire una vita normale; o che sviluppino comunque lesioni arteriose avanzate ed a rischio, vengono indirizzati alla terapia chirurgica.

Pur rappresentando il trattamento conservativo la nostra prima scelta, alcuni pazienti già sulla base degli esami ambulatoriali citati in precedenza, possono essere selezionati per un intervento chirurgico, sia che si tratti di Endoarteriectomia Carotidea, o di ByPass Coronarico, oppure Periferico.

Sarà eventualmente necessaria a completamento diagnostico la sola *Arteriografia* (Fig. 3), il ricovero potrà dunque essere programmato in funzione di quest'ultima.

Anche la valutazione Anestesiologica, che precede necessariamente ogni intervento chirurgico, può essere agevolmente effettuata, essendo stati eseguiti tutti gli esami ad essa necessari.

Oltre che attraverso la chirurgia vascolare tradizionale, i pazienti possono essere trattati in modo meno invasivo, attraverso la chirurgia endovascolare.

Gli interventi di Angioplastica percutanea con palloncino, mediante l'associazione di Stents (reticelle metalliche dilatanti l'arteria), consentono una maggior percentuale di successi sia immediati che a distanza, con mortalità trascurabile e scarse complicanze minori [26].

Recentemente, associando chirurgia vascolare a cielo aperto ed endovascolare (come l'angioplastica iliaca con

l'endoarterectomia femorale, od il bypass femoro-femorale), abbiamo ottenuto risultati molto soddisfacenti, evitando, oppure rinviando ad uno stadio successivo interventi a maggior rischio per il paziente, come il pontaggio aorto-bifemorale.

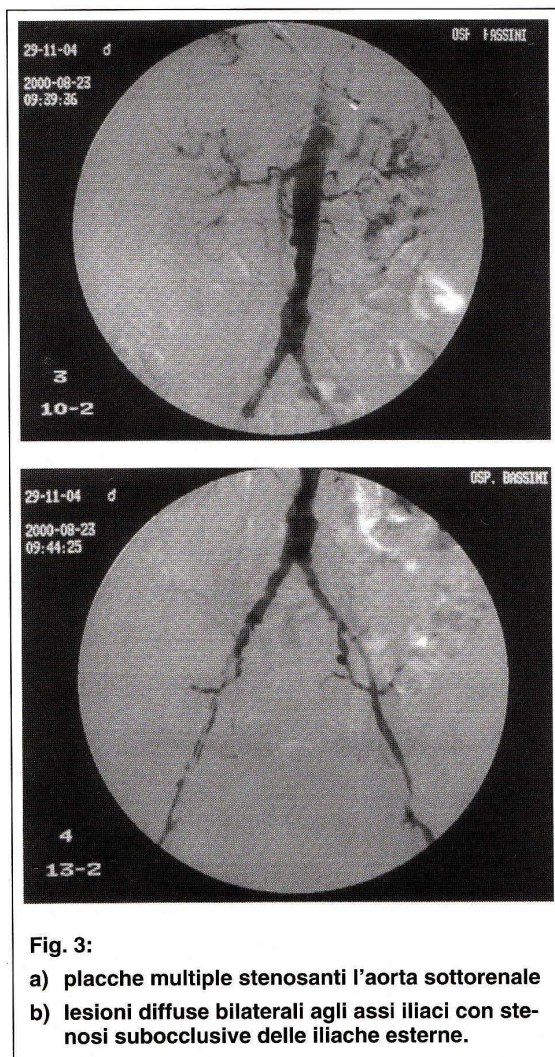


Fig. 3:
a) placche multiple stenosanti l'aorta sottorenale
b) lesioni diffuse bilaterali agli assi iliaci con stenosi subocclusive delle iliache esterne.

Conclusioni

L'arteriopatia arteriosclerotica, quando giunge all'osservazione del medico per il dolore di un arto alla marcia, ha generalmente già raggiunto una diffusione nei vari distretti circolatori, tale da comportare un serio rischio di vita.

La claudicatio è dunque un sintoma importante per il rischio di vitalità dell'arto, ma assai più importante per l'elevato rischio di mortalità negli anni immediatamente successivi.

Allo scopo di attuare una prevenzione efficace è quindi essenziale che i pazienti affetti da tale patologia vengano inquadrati in un preciso e completo programma di diagnosi e trattamento.

Il carattere polidistrettuale della malattia richiede, per la sua valida cura, che i singoli distretti siano trattati dai medici specialisti.

L'approccio a questi pazienti deve quindi essere multidisciplinare, gli accertamenti necessari possono essere condotti ambulatoriamente, con risparmio economico per il sistema sanitario.

La fisioterapia rieducativa, insieme al controllo dei fattori di rischio, attraverso il ricondizionamento cardiocircolatorio, fisico e psicosociale del paziente, rappresenta il trattamento primario.

Il programma di esercizi deve essere studiato per il singolo paziente, in base alla situazione vascolare e cardiaca ed all'impegno energetico e metabolico valutato dal Fisiologo e programmato per il Fisiatra.

I pazienti che non rispondono al trattamento rieducativo, e che presentano una sintomatologia invalidante, saranno inviati al ricovero per l'intervento.

Il ricovero ospedaliero, con netta riduzione della degenza preoperatoria, è così riservato unicamente ai soggetti con indicazione a chirurgia vascolare a cielo aperto, oppure a trattamento meno invasivo attraverso le più recenti procedure di chirurgia endovascolare.

Dalle considerazioni sin qui fatte emerge dunque in tutta la sua importanza il sintoma "claudicatio", giacchè esso rappresenta un marker essenziale per il medico, di un'arteriopatia grave, già diffusa a distretti vitali, quali il coronarico ed il cerebrale, che, per il grave pericolo di vita che comportano, esigono il suo immediato trattamento preventivo.

Bibliografia

- ¹ **Fowkes FGR**
Epidemiology of Peripheral Vascular Disease.
 London: Springer-Verlag 1991: 109-115
- ² **De Backer IG, Kornitzer M, Sobolski J, Denolin H**
Intermittent Claudication: epidemiology and natural history.
 Acta Cardiol 1979; 34: 115-124
- ³ **Novo S, Avellone G, Di Garbo V, Abrignani MG, Liguori M**
Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease
 International Angiology 1992; 11: 218-229
- ⁴ **Fowkes FRG, Housley E, Cawood EH, MacIntire CC, Ruckley CV, Prescott RJ**
Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in general population.
 Int J Epidemiol 1991; 20: 384-392
- ⁵ **Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)**
Management of Peripheral Arterial Disease
 J Vasc Surg 2000; 31: 1(2)
- ⁶ **Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF**
Intermittent Claudication: a risk profile from the Framingham Study
 Circulation 1997; 96: 44-49

- 7 Dormandy JA, Murray GD**
The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants
Eur J Vasc Surg 1991; 5: 131-133
- 8 Aronow WS, Ahn C**
Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction
Am J Cardiol 1994; 74: 64-65
- 9 Von Kemp K, Van den Brande P, Peterson P, Waegeneers S**
Screening for concomitant diseases in peripheral vascular patient
Int Angiol 1997; 16: 114-122
- 10 Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ**
Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and result of surgical management
Ann Surg 1984; 199: 223-233
- 11 Klop RBJ, Eikelboom BC, Taks ECJM**
Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow Duplex scanning
Eur J Vasc Surg 1991; 5: 41-45
- 12 Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggiano R**
Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease
J Vasc Surg 1996; 23: 645-649
- 13 Bloor K**
Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities
Ann R Coll Surg Engl 1961; 28: 36-51
- 14 Jalnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K**
Fate in intermittent Claudication: outcome and risk factors
Br Med J 1986; 293: 1137-1140
- 15 Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D**
Intermittent claudication: incidence in the Framingham Study
Circulation 1970; 41: 875-883
- 16 Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM**
Intermittent claudication. Current results of nonoperative management
Arch Surg 1984; 119: 430-436
- 17 CAPRIE Steering Committee**
A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events
Lancet 1996; 348: 1329-1339
- 18 Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M**
Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population
Int J Epidemiol 1996; 25: 1172-1181
- 19 Kannel WB, McGee DL**
Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study
JAMA 1979; 241: 2035-2038
- 20 Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzansky SJ, Goldbourt U**
Epidemiology of intermittent claudication in middle aged men
Am J Epidemiol 1994; 140: 418-430
- 21 Ingolfsson IO, Sigurdson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigdusson N**
A marked decline in the prevalence of intermittent claudication: strong relationship to smoking and serum cholesterol
J Clin Epidemiol 1994; 47: 1237-1243
- 22 Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ**
Intermittent claudication: the Quebec Cardiovascular Study
Clin Invest Med 1991; 14: 93-100
- 23 Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Franks PJ, Greenhalgh RM, Porter NR**
Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case control study
Atherosclerosis 1997; 129: 41-48
- 24 Gardner AW, Poehlman ET**
Exercise rehabilitation Programs for the treatment of claudication pain
JAMA 1995; 274: 975-980
- 25 Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M**
Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication
J Vasc Surg 1997; 25: 312-319
- 26 Linee Guida SICVE**
Patologia ostruttiva aorto iliaca e periferica
G Ital Chir Vasc 2000; 7(Suppl. 1al N.3):37-53