

# Fysisk aktivitet vid benartärsjukdom

*ICD-10-kod:*

*Benartärsjukdom I73*

## ***Författare***

David Bergqvist, professor emeritus, institutionen för kirurgiska vetenskaper, enheten för kärlkirurgi, Uppsala universitet, Uppsala

Agneta Ståhle, professor, specialistsjukgymnast hjärt-kärlsjukdomar, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, sektionen för fysioterapi, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

*Detta FYSS-kapitel är skrivet på uppdrag av Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA).*

## ***Sammanfattande rekommendation***

- Personer med benartärsjukdom bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet (gångträning) för att öka gångförmåga. *Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++).*
- Ledarledd träning ger bättre effekt än icke ledarledd.
- Om tillståndet tillåter kompletteras med muskelstärkande fysisk aktivitet enligt de allmänna rekommendationerna om fysisk aktivitet.

## ***Beskrivning av sjukdomstillståndet***

### **Definition**

Benartärsjukdom (claudicatio intermittens, intermittent hälta eller fönstertittarsjuka) beror huvudsakligen på åderförkalkning. Typiskt för sjukdomen är att patienten på grund av ischemisk smärta i benmuskulaturen vid ansträngning, såsom gång, tvingas stanna till och blir symptomfri efter en kort vila, vanligen några minuter.

### **Förekomst**

Prevalensen, det vill säga förekomsten i befolkningen, kan uppskattas till 1,5 procent hos personer under 50 år för att stiga till över 10 procent hos personer över 65 år. I en relativt färsk svensk studie på 60–90-åriga individer angavs prevalensen för benartärsjukdom till 6,6 procent hos kvinnor och 7,1 procent hos män (1). Om symtombilden förvärras, det vill säga patienten får smärtor redan i vila, svårläkta sår och/eller kallbrand (gangrän), brukar man tala om kritisk ischemi (otillräcklig blodtransporten till vävnaden). Progress till kritisk ischemi är emellertid inte särskilt vanlig vid benartärsjukdom, men risken ökar vid rökning samt om patienten har diabetes.

## Orsak/riskfaktorer

Grunden till problemet är att artärer som försörjer muskulaturen blir trängre eller stängs helt med nedsatt perfusion (genomblödning) som följd. I olika studier har riskfaktorer för uppkomst av claudicatio intermittens (benartärsjukdom) fastställts hos patienter utan tidigare sjukdom samt progress till allvarigare grad av extremitetsischemi hos patienter som redan har claudicatio. Sådana riskfaktorer är bland annat ålder, manligt kön, rökning, diabetes, hypertoni, höga blodfetter och högt fibrinogen. En patient med claudicatio söker i allmänhet för nedsatt livskvalitet till följd av förkortad gångsträcka, och ett problem vid behandling är att minskning av ovan nämnda riskfaktorer, som är potentiellt påverkbara, inte har någon omedelbar effekt på patientens symtombild. Det ger i stället effekt på lite längre sikt och då också i form av förbättrad överlevnad.

I och med att antalet äldre ökar i befolkningen och rökvanor inte radikalt har förändrats, kan man räkna med en ökande förekomst av sjukdomen de närmaste decennierna. Dessutom ser man en ökad förekomst av rökning hos yngre, lågutbildade kvinnor.

## Bakomliggande patofysiologiska mekanismer

Claudicatio intermittens orsakas vanligen av arterioskleros med förträngning av artärer, varvid blodflödet och därmed syrgastransporten till vävnaderna blir för liten, olika metaboliter ansamlas och symtom utvecklas.

## Vanligaste symtom

Symtom vid fönstertittarsjuka är smärtor i engagerade muskelgrupper vid gång och smärtfrihet i vila. När smärtorna kommer räcker det med att stanna för att smärtorna ska försvinna (oftast inom några minuter). Vid kritisk ischemi föreligger även smärta i vila, speciellt i liggande. Patienten låter ofta benen hänga ut över sängkanten för att minska smärtan. Även svårläkta smärtande sår tillhör bilden vid kritisk ischemi.

## Diagnostik

Diagnostiken är huvudsakligen klinisk, det vill säga typiska besvär enligt ovan samt svag eller utebliven puls i benen (ljumske, knäveck, fötter). Detta kombineras med en blodtrycksmätning i fötterna med en handhållen ultraljudsapparat. Om trycket är < 75 procent av armtrycket stöder detta den kliniska diagnosen claudicatio.

Vid tveksamhet kan man gå vidare med en ultraljudsundersökning, där man kan kartlägga flödesförhållanden och förändringarnas morfologiska utbredning. I de få fall som blir föremål för invasiv behandling (öppen eller endovaskulär operation) behöver man oftast en mer detaljerad angiografisk utredning.

## Prognos och sjukdomsförlopp

Vid fönstertittarsjuka är prognosen avseende benet oftast god, det vill säga med konservativ behandling blir patienterna bättre. I några procent sker en utveckling mot kritisk ischemi, men risken för amputation är låg (cirka 1 % per år).

## Samsjuklighet

Ateroskleros i andra delar av kärlsystemet är vanligt, vilket kan manifesteras sig som kärkramp, hjärtinfarkt eller stroke. Det är inte alltid som grav koronarskleros ger symtom, eftersom patienten på grund av sin benartärsjukdom inte kan anstränga sig så mycket att det ger symtom från bröstet.

## Nuvarande behandlingsprinciper

Vid claudicatio är behandlingen vanligtvis konservativ. Eftersom åderförkalkning är en viktig etiologisk faktor är behandling av riskfaktorer viktig och riktar sig mot tobaksbruk, diabetes, högt blodtryck, blodfettsubstans etcetera, både genom livsstilsförändringar och farmakologisk behandling. I Sverige finns för närvarande en farmakologisk substans, cilostazol, godkänd för att öka gångsträckan hos personer med claudicatio intermittens (2). Erfarenheten har visat att gångförmågan förbättras vid träning eller som den skotske angiologen Ed Housley uttryckte det i en ledarartikel i British Medical Journal 1988: "Treating claudication in five words: stop smoking and keep walking" (3). Vid kritisk ischemi krävs ofta operation, som kan utföras med olika metoder, både öppen och så kallad endovaskulär kirurgi. Här är avsikten att förhindra amputation.

## *Effekter av fysisk aktivitet*

Avsikten med detta kapitel är att diskutera vilka effekter träning kan tänkas ha på symtombilden vid claudicatio intermittens och systematiskt analysera befintligt vetenskapligt underlag för en eventuell effekt.

Ett problem vid studier av behandlingseffekter vid claudicatio intermittens är spontanfluktuationer i sjukdomens symtom över tid, vilket gör randomiserade studier nödvändiga. De bör också vara av rimlig duration eftersom det rör sig om en kronisk sjukdom. Gångsträckan måste uppmätas objektivt, eftersom såväl patientens som läkarens uppskattning av avstånd kan visa sig förvånansvärt felaktig (4).

Den litteratur som ligger till grund för detta kapitel bygger dels på SBU:s systematiska genomgång av behandling av benartärsjukdom till och med 2005 (5) och därefter en rad systematiska översikter (6–14). Av totalt 450 identifierade studier kvarstod 54 att analysera (11, 15–68), där icke övervakad träning respektive övervakad träning har jämförts med andra behandlingar på ett randomiserat sätt.

I 19 av 22 randomiserade studier med icke övervakad träning (15, 19–39) förbättrades gångsträckan i genomsnitt med 113 meter. Av 32 randomiserade studier med övervakad träning (11, 16, 17, 35, 40–68) skedde en förbättring i 28 av studierna med i genomsnitt 180 meter. Med användning av teckentest är båda behandlingsgrupperna signifikant bättre än kontrollgrupperna avseende gångförmågan ( $p < 0,001$ ). I några studier har man mätt livskvalitet och i allmänhet sett en förbättring. Livskvalitet, mätt med generiska livskvalitetsformulär såsom SF-36 eller med sjukdomsspecifika livskvalitetsformulär såsom CLAU-S, förbättras signifikant med övervakad träning vid claudicatio intermittens (35, 40, 42, 45, 50). Övervakat träningsprogram efter bypassoperation i nedre extremiteterna förbättrar resultatet signifikant jämfört med bypassoperation utan träning (18).

Huvudbudskapet från denna systematiska studiegenomgång är att träning ökar gångförmågan hos patienter med fönstertittarsjuka och att övervakad träning är mer effektiv än icke övervakad, starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++). När mätningar av livskvalitet har gjorts förbättras även denna efter träning. I denna genomgång har endast randomiserande studier inkluderats, men en potentiell svaghet är att de av naturliga skäl inte har kunnat göras dubbelblindade.

Resultaten är i allmänhet konsistenta, men det finns en rad problem i studierna. Avsaknad av standardisering är påtaglig både avseende studieupplägg och resultatrapportering. Oftast används gångmatta för att mäta effekten, men här finns variationer i exempelvis hastighet, hastighetsökning, lutning etcetera. Resultat kan anges i gångkapacitet, gångsträcka (till smärta, absolut gångsträcka, till utmattning), gångtid, gångsträcka under en begränsad tid, oftast 6 minuter.

Även kontrollgrupperna uppvisar stora variationer avseende hur de behandlas – ”standard care, usual care, optimal medical care, best medical treatment etcetera” – kan innebära stora olikheter. Ibland har kontrollgruppen behandlats med endovaskulär metodik, ibland kombineras träningen med någon farmakologisk behandling. När det gäller så kallad standardbehandling är det viktigt att angripa riskfaktorer, motivera rökstopp och optimalt behandla hypertoni, diabetes, blodfettrubbningar etcetera.

Även när det gäller hur träningen är genomförd föreligger stora variationer, och detta gäller alla typer av träning, från enkla verbala råd till de mer extensiva övervakade träningsprogrammen. Övervakningsprotokoll varierar också mellan de olika studierna. Därför är det svårt att dra någon säker slutsats om hur ett träningsprogram ska vara upplagt exempelvis vad gäller total duration, frekvens och intensitet, duration av enskilda träningspass, övervakningsgrad och övervakningsmetod. Övervakad träning har dock visat bättre effekt än icke övervakad träning.

Det bör också nämnas att träningsprogram har en allmänt gynnsam effekt på kardiovaskulära riskfaktorer och kardiorespiratorisk funktion, vilket är viktigt att tänka på då patienter med claudicatio intermittens ofta har en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom, stroke, typ 2-diabetes, hypertoni och andra kardiovaskulära händelser.

### **Effekt i förhållande till typ av fysisk aktivitet**

Den aktivitet som i första hand rekommenderas vid benartärsjukdom är aerob fysisk aktivitet i form av gångträning. Det är vid denna träningsform som den starkaste evidensen finns för de positiva effekterna som kan uppnås vid fysisk aktivitet och träning. All annan träning ska ses som ett komplement för att uppnå den allmänna rekommendationen om fysisk aktivitet.

### **Dos-respons**

Det finns ett dos-respons-förhållande, där det vetenskapliga underlaget pekar på förhållandet ”ju mer, desto bättre” vad gäller fysisk aktivitet i form av gångträning vid benartärsjukdom.

## **Verkningsmekanismer**

Effekten av träning är antagligen multifaktoriell: ökad kardiell slagvolym, ändrad metabol aktivitet i muskulatur, flödesredistribution, förbättrad endotelfunktion, förbättrad syrgasextraktion, ökad muskelkapillärisering, ökad erytrocytdeformerbarhet, förändrad smärtperception, ändrat gångmönster, reducerad inflammatorisk reaktion, kollateralutveckling och kanske inte minst en psykologisk effekt av information om sjukdomens prognos, det vill säga att amputationsrisken är låg.

Det har diskuterats om träning också skulle kunna ha en ogynnsam effekt på grund av ett inflammatoriskt svar under gång eller möjligen under vilofasen som ett delfenomen i ett så kallat reperfusionssyndrom (15). Det har emellertid inte kunnat påvisas att träning leder till några skadliga kliniska effekter, snarare minskar det inflammatoriska svaret med ökad träning (15, 16). Gångmatteträning ökar inte plasmamarkörer som tecken på endotelskada (17).

## ***Indikationer för fysisk aktivitet***

Vid claudicatio intermittens ska gångträning tillsammans med rökstopp vara initial behandling innan invasiv behandling övervägs.

## ***Kontraindikationer/risiker***

Se kapitlet ”Kontraindikationer för fysisk aktivitet”.

## ***Uppföljning och utvärdering***

Uppföljning bör ske direkt efter den initiala träningsperioden (6 månader) för att säkerställa effekten och därmed kvalitetssäkra behandlingen, men också som en del i att motivera patienten till fortsatt träning och fysisk aktivitet.

## **Fysisk aktivitet och funktion**

Utvärdering av grad av fysisk aktivitet bör genomföras med samma metoder som för andra sjukdomsgrupper, såsom frågeformulär och rörelsemätare (stegräknare eller accelerometer). Objektiva funktionstest bör också användas, då den faktiska funktionsnivån inte alltid avspeglas i patientens egen uppfattning. Se vidare i kapitlet ”Bedöma och utvärdera fysisk aktivitet”.

## **Livskvalitet**

Livskvalitet kan mätas med generiska livskvalitetsformulär såsom SF-36 (eller RAND 36) eller med sjukdomsspecifika livskvalitetsformulär såsom CLAU-S (35, 40, 42, 45, 50).

## Rekommenderad fysisk aktivitet vid benartärsjukdom

### Förebygga

Det finns inget stöd för att fysisk aktivitet kan förebygga benartärsjukdom.

### Behandla

Personer med benartärsjukdom bör rekommenderas aerob fysisk aktivitet (gångträning) för att:

– öka gångförmåga (++++)

Aerob fysisk aktivitet (gångträning)			Muskelstärkande fysisk aktivitet			
Intensitet*	Duration	Frekvens ggr/vecka	Antal övningar	Antal repetitioner	Antal set	Antal ggr/vecka
Intermittent gångträning, framkalla symtom	30–60 min./tillfälle	Minst 3	Evidens saknas			

### TÄNK PÅ ATT:

Ledarledd träning ger bättre effekt än icke ledarledd träning.

Kallt väder kan förvärra symtomen. En vanlig samsjuklighet är kranskärslsjukdom som kan ge sig till känna efter en periods träning då individen kan uppnå en högre grad av kardiell ansträngning genom minskade bensmärter.

### Förebygga andra sjukdomar vid benartärsjukdom

Komplettera med muskelstärkande fysisk aktivitet enligt de allmänna rekommendationerna, om hälsotillståndet tillåter. Den träning som rekommenderas vid benartärsjukdom medför också förbättringar av den generella hälsan, framför allt om den sker på minst måttlig intensitet.

### Läs mer

Mer om rekommendationerna, rådgivning och riskbedömning finns att läsa i introduktionstexten till del 2 i FYSS och i aktuellt kapitel.

\* Måttlig intensitet: 40–59 % VO<sub>2</sub>max, RPE 12–13. Hög intensitet: 60–89 % VO<sub>2</sub>max, RPE 14–17.

++++: Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++++), +++: Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +++), ++: Begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka ++), +: Otillräckligt vetenskapligt underlag (evidensstyrka +).

## Referenser

1. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185-91.
2. Bergqvist D, Rolandsson O. Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens). Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2010. SBU Alert-Rapport nr 2010-01.
3. Housley E. Treating claudication in five words [ledare]. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6635):1483-4.
4. Watson CJ, Collin J. Estimates of distance by claudicants and vascular surgeons are inherently unreliable. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;16(5):429-30.
5. Bergqvist D, Delle M, Holst J, et al. Symtomgivande benartärsjukdom - diagnostik och behandling. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2007. SBU-rapport nr 187.
6. Brandsma JW, Robeer BG, van den Heuvel S, et al. The effect of exercises on walking distance of patients with intermittent claudication: a study of randomized clinical trials. *Phys Ther.* 1998;78(3):278-86; discussion 286-8.
7. Wind J, Koelemay MJ. Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):1-9.
8. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD000990.
9. Bergqvist D. Systematic review of supervised exercise for intermittent claudication. I: Greenhalgh R, editor. *Charing Cross vascular and endovascular controversies update.* London: Biba Medical Ltd; 2009.
10. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, et al. A systematic review of randomized controlled trials: walking versus alternative exercise prescription as treatment for intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):1-12.
11. Fakhry F, van de Luijtgarden KM, Bax L, et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2012;56(4):1132-42.
12. Frans FA, Bipat S, Reekers JA, et al. Systematic review of exercise training or percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012;99(1):16-28.
13. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, et al. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(6):690-706.
14. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD005263.
15. Nylaende M, Kroese AJ, Morken B, et al. Beneficial effects of 1-year optimal medical treatment with and without additional PTA on inflammatory markers of atherosclerosis in patients with PAD. Results from the Oslo Balloon Angioplasty versus Conservative Treatment (OBACT) study. *Vasc Med.* 2007;12(4):275-83.
16. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, et al. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14(5):344-50.
17. Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O, et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):240-8.

18. Badger SA, Soong CV, O'Donnell ME, et al. Benefits of a supervised exercise program after lower limb bypass surgery. *Vasc Endovascular Surg.* 2007;41(1):27-32.
19. Ciuffetti G, Paltriccia R, Lombardini R, et al. Treating peripheral arterial occlusive disease: pentoxifylline vs exercise. *Int Angiol.* 1994;13(1):33-9.
20. Collins EG, Langbein WE, Orebaugh C, et al. Cardiovascular training effect associated with polestriding exercise in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2005;20(3):177-85.
21. Creasy TS, McMillan PJ, Fletcher EW, et al. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Surg.* 1990;4(2):135-40.
22. Dahllöf AG, Björntorp P, Holm J, et al. Metabolic activity of skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency. *Eur J Clin Invest.* 1974;4(1):9-15.
23. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(6):755-62.
24. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, et al. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002;22(3):192-8.
25. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, et al. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2005;42(4):702-9.
26. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, et al. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 1990;81(2):602-9.
27. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel EE, et al. Effect of exercise training on skeletal muscle histology and metabolism in peripheral arterial disease. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(2):780-8.
28. Holm J, Dahllöf AG, Björntorp P, et al. Enzyme studies in muscles of patients with intermittent claudication. Effect of training. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1973;128:201-5.
29. Langbein WE, Collins EG, Orebaugh C, et al. Increasing exercise tolerance of persons limited by claudication pain using polestriding. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):887-93.
30. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet.* 1966;2(7473):1093-6.
31. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, et al. Intermittent claudication - surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg.* 1989;209(3):346-55.
32. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, et al. Physical training and antiplatelet treatment in stage II peripheral arterial occlusive disease: alone or combined? *Angiology.* 1991;42(7):513-21.
33. Mika P, Spodaryk K, Cencora A, et al. Experimental model of pain-free treadmill training in patients with claudication. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(10):756-62.
34. Slordahl SA, Wang E, Hoff J, et al. Effective training for patients with intermittent claudication. *Scand Cardiovasc J.* 2005;39(4):244-9.
35. Tsai JC, Chan P, Wang CH, et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Intern Med.* 2002;252(5):448-55.
36. Bronas UG, Treat-Jacobson D, Leon AS. Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training vs treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1557-64.



37. Collins TC, Lunos S, Carlson T, et al. Effects of a home-based walking intervention on mobility and quality of life in people with diabetes and peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2174-9.
38. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, et al. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(1):57-65.
39. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, et al. Improving maximum walking distance in early peripheral arterial disease: randomised controlled trial. *Aust J Physiother*. 2002;48(4):269-75.
40. Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, et al. Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27(1):17-23.
41. Crowther RG, Spinks WL, Leicht AS, et al. Effects of a long-term exercise program on lower limb mobility, physiological responses, walking performance, and physical activity levels in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):303-9.
42. Kakkos SK, Geroulakos G, Nicolaides AN. Improvement of the walking ability in intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusion with supervised exercise and pneumatic foot and calf compression: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(2):164-75.
43. Nielsen SL, Larsen B, Prahl M, et al. Hospitalstraening contra hjemmetraening af patienter med claudicatio intermittens. *Ugeskr Laeger*. 1977;139(46):2733-6.
44. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, et al. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg*. 1997;25(2):312-8; discussion 318-9.
45. Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, et al. Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology*. 1997 Apr;48(4):291-300. PubMed PMID: 9112877.
46. Savage P, Ricci MA, Lynn M, Gardner A, Knight S, Brochu M, et al. Effects of home versus supervised exercise for patients with intermittent claudication. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(3):152-7.
47. Crowther RG, Leicht AS, Spinks WL, et al. Effects of a 6-month exercise program pilot study on walking economy, peak physiological characteristics, and walking performance in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:225-32.
48. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2011;123(5):491-8.
49. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Optimal exercise program length for patients with claudication. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1346-54.
50. Guidon M, McGee H. One-year effect of a supervised exercise programme on functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. *Disabil Rehabil*. 2013;35(5):397-404.
51. Hodges LD, Sandercock GR, Das SK, et al. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(1):32-7.
52. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, et al. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(7):961-8.
53. Mazari FA, Gulati S, Rahman MN, et al. Early outcomes from a randomized, controlled trial of supervised exercise, angioplasty, and combined therapy in intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(1):69-79.

54. McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(2):165-74.
55. Mika P, Spodaryk K, Cencora A, et al. Red blood cell deformability in patients with claudication after pain-free treadmill training. *Clin J Sport Med*. 2006;16(4):335-40.
56. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, et al. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36(6):680-8.
57. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125(1):130-9.
58. Nicolai SP, Tejjink 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;52(2):348-55.
59. Ritti-Dias RM, Wolosker N, de Moraes Forjaz CL, et al. Strength training increases walking tolerance in intermittent claudication patients: randomized trial. *J Vasc Surg*. 2010;51(1):89-95.
60. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, et al. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training - randomized controlled trial. *Radiology*. 2009;250(2):586-95.
61. Stewart AH, Smith FC, Baird RN, et al. Local versus systemic mechanisms underlying supervised exercise training for intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42(4):314-20.
62. Sanderson B, Askew C, Stewart I, et al. Short-term effects of cycle and treadmill training on exercise tolerance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44(1):119-27.
63. Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, et al. The effect of supervised exercise and cilostazol on coagulation and fibrinolysis in intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):65-70; discussion 70.
64. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, et al. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 2005;42(6):1122-30.
65. Gelin J, Jivegard L, Taft C, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22(2):107-13.
66. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, et al. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*. 1994;90(4):1866-74.
67. Mazari FA, Khan JA, Carradice D, et al. Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg*. 2012;99(1):39-48.
68. Taft C, Karlsson J, Gelin J, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by invasive therapy, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients II: one-year results of health-related quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22(2):114-23.