

Claudicatio intermittens – diagnostikk og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Claudicatio intermittens forekommer hos 5 % av dem over 60 år. Tilstanden kan gi redusert gangdistanse, smerter og redusert livskvalitet, og det er årlig en dødelighet på 5 % og en risiko for ekstremitetstap på 1 %. Denne oversiktsartikkelen er ment som en oppdatering på diagnostikk og på medisinsk, endovaskulær og kirurgisk behandling av claudicatio intermittens.

Materiale og metoder. Vi bygger på artikler identifisert via søk i PubMed samt egne kliniske erfaringer.

Resultater og fortolkning. Formålet med medisinsk, endovaskulær eller kirurgisk behandling av claudicatio intermittens er å oppnå lengre gangdistanse, høyere livskvalitet og lavere dødelighet. Pasientene bør i første omgang få medisinsk behandling. Endovaskulær behandling eller operasjon kan være aktuelt hos dem med redusert livskvalitet grunnet begrenset gangdistanse. Intervensjonsmulighetene er avhengig av hvor i arterietreet stenoser eller okklusjoner er lokalisert samt annen sykdom hos pasienten.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Gustav Pedersen
gustav.pedersen@helse-bergen.no

Elin Laxdal
Karkirurgisk seksjon
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen
og
Kirurgisk Institutt
Universitetet i Bergen

Torbjørn Jonung
Kirurgisk Institutt
Universitetet i Bergen

Steinar Aune
Karkirurgisk seksjon
Haukeland Universitetssjukehus

Claudicatio intermittens er en tilstand som karakteriseres av smerter eller tretthet i muskulaturen i underekstremitetene etter en viss tids gange. Symptomene kommer tidligere hvis pasienten går motbakker eller i trapper. Typisk er at smertene blir borte når pasienten hviler seg, for så å komme tilbake når vedkommende har gått en stund igjen. Claudicatio intermittens representerer grad 2 av arteriell insuffisiens i underekstremitetene i en klinisk inndeling etter Fontaine (tab 1). Den vanligst affiserte muskelgruppe er i tykkleggen. Smertene skyldes aterosklerotiske forandringer (stenoser eller okklusjoner) i arterietreet fra aorta til leggnivå.

Aterosklerose er en systemsykdom, og 40 % av pasientene med claudicatio intermittens har samtidig symptomgivende koronarsykdom, 5–10 % har cerebrovaskulær sykdom (1, 2). Det er anslått at i den vestlige verden har 5 % av mennesker over 60 år claudicatio intermittens. Tilstanden er vanligst blant menn (2). I epidemiologisk studie av befolkningen i Nord-Trøndelag var forekomsten 1 % i aldersgruppen 40–60 år, likt for begge kjønn (3). I denne artikkelen gir vi en oversikt over moderne diagnostikk samt medisinsk, endovaskulær og operativ behandling av claudicatio intermittens.

Materiale og metoder

Vår fremstilling baserer seg på artikler identifisert via søk i PubMed med søkeordet «intermittent claudication» i kombinasjon med ordene «treatment», «amputation», «mortality», «angioplasty» og «surgery». Vi har vektlagt resultater fra randomiserte, kontrollerte studier og har gjennomgått utvalgte metaanalyser (4–6) og konsensusdokumenter (7, 8).

Det foreligger mange studier av hvilken effekt medisinsk, endovaskulær eller kirur-

gisk behandling ved claudicatio intermittens har på gangdistansen. Få av disse er kontrollerte, prospektive, randomiserte og dobbeltblinde. I slike studier må symptomdiagnosen claudicatio intermittens være klart definert. Det bør ha vært gjennomført trede-mølletest hvor det er angitt initial klaudikasjonsdistanse (hvor langt en pasient kan gå før smerter opptrer) og absolutt klaudikasjonsdistanse (hvor langt pasienten klarer å gå før vedkommende må stoppe). Symptomene må ha vart i mer enn seks måneder og må ha vært stabile de siste tre måneder. Det må videre være dokumentert – ved ankeltrykksmåling, ultralydundersøkelse eller angiografi – at det foreligger arteriell obstruksjon. Pasientgruppene må være beskrevet gjennom angivelse av komorbiditet, alder, kjønn og røykestatus. Denne fremstillingen er basert på artikler som oppfyller ovennevnte kriterier.

Prognose

Mange pasienter med claudicatio intermittens er engstelige for å miste foten. Fra en større studie der man har sett på det naturlige forløpet hos personer med denne diagnosen (uten intervensjon), vet man at tilstanden hos flertallet vil forbli uforandret, litt bedre eller litt verre. Bare hos 1 % per år blir det nødvendig med amputasjon (9) – det innebærer altså god prognose for den affiserte ekstremitet hos de aller fleste. Utblokkning eller operasjon, f.eks. nedenfor lyskebåndet, vil pga. komplikasjoner gi økt risiko for amputasjon – utover risikoen ved et naturlig forløp av tilstanden. Dette er bakgrunnen for at det er internasjonal konsensus om en konservativ holdning til intervensjon (7, 10). Det er imidlertid behov for flere studier der man kartlegger sammenhengen mellom livs-



Hovedbudskap

- For pasienter med claudicatio intermittens er den årlige risikoen for amputasjon 1 % og dødsrisikoen 5 %
- Gangtrening, røykestopp og platehemmer- og statinbehandling bør anbefales alle med claudicatio intermittens
- Indikasjonen for utblokkning eller operasjon er avhengig av i hvilken grad pasientens livskvalitet påvirkes av tilstanden, av anatomisk lokalisasjon av arteriell obstruksjon samt komorbiditet

Tabell 1 Fontaines inndeling av kronisk arteriell insuffisiens i underekstremiteter hos ikke-diabetikere

Grad av arteriell insuffisiens	Klinisk bilde
Grad 1	Ingen symptomer
Grad 2	Claudicatio intermittens
Grad 3	Iskemiske hvilesmerter
Grad 4	Iskemisk sår eller gangren

Tabell 2 Pasientgrupper som kan henvises til karkirurg

- 1 Pasienter der man er i tvil om diagnosen
- 2 Pasienter med manglende eller svak lyskepuls kan henvises noe mer liberalt grunnet gode resultater ved intervensjon i og ovenfor lysken
- 3 Pasienter med redusert livskvalitet grunnet claudicatio intermittens
- 4 Ved manglende effekt av medisinsk behandling i minst seks måneder

kvalitet og intervensjon ved claudicatio intermittens (11). Hos pasientene er det en betydelig økt forekomst av iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom sammenliknet med jevnaldrende. Årlig mortalitet ligger på ca. 5 %. 60 % av pasientene dør av hjerteinfarkt, 10 % av hjerneslag (2, 12).

Risikofaktorer

Risikofaktorene for å utvikle claudicatio intermittens er de samme som for aterosklerose generelt. Pasienten må spørres om røyking, hypertensjon og diabetes mellitus. Sammenhengen mellom røyking og claudicatio intermittens er sterkere enn sammenhengen mellom røyking og koronarsykdom. Det må også kartlegges hvorvidt pasienten har angina pectoris eller har gjennomgått hjerteinfarkt, TIA eller hjerneslag. Fysisk aktivitet, vekt, lipidforstyrrelser og arvelige forhold med tanke på hjerte- og karsykdom bør også registreres.

Diagnostikk

Ved hjelp av anamnese, klinisk undersøkelse og ankelblodtrykksmåling med doppler kan man i de fleste tilfeller stille diagnosen claudicatio intermittens. Måling av ankeltrykk er en god undersøkelse, men kan være utilstrekkelig.

Anamnese

Det antall meter som pasienten kan gå på flat mark før han/hun får smerter, betegnes som initial klaukikasjonsdistanse, mens det antall meter pasienten totalt klarer å gå før han/hun må stoppe, er absolutt klaukikasjonsdistanse. Det må registreres hvor lenge pasienten har hatt symptomene og hvordan utviklingen har vært de siste 3–6 måneder. Hvilke muskelgrupper som er affisert blir også registrert. Den vanligste lokalisasjonen for claudicatio intermittens er tykkleggen. I

prinsippet kan leggklaukikasjon skyldes obstruksjon i et hvilket som helst nivå fra aorta abdominalis til leggarteriene. Claudicatio i muskelgrupper i lår og sete forekommer noe sjeldnere. Det klassiske Leriche's syndrom, beskrevet i lærebøker, forekommer relativt sjelden. Syndromet består av triaden aortoiliakal aterosklerose, seteklaukikasjon og impotens og skyldes som regel oblitererende sykdom i aortabifurkaturen.

Klinisk undersøkelse

Kliniske funn som manglende fotpuls, negleforandringer, redusert hudtemperatur på foten, tynn hud, redusert behåring og avbleking ved elevasjon av foten støtter diagnosen. Palpasjon av lyskepuls er viktig. Dersom denne er svak eller fraværende, skyldes dette oblitererende sykdom i aorta, bekken- eller lyskearterier. Tilstedeværelse av lyskepuls utelukker imidlertid ikke at det kan foreligge signifikant stenose i aorta eller bekkenarterie.

Ankeltrykksmåling med doppler

Ved hjelp av et dopplerapparat kan ankelblodtrykket måles (fig 1). Det er kun systolisk trykk som registreres. Armtrykket (systemtrykket) måles først, armmansjetten settes så rundt leggen. En ankel-arm-indeks (ankeltrykket delt på armtrykket) < 0,9 er diagnostisk for aterosklerotisk sykdom, med en sensitivitet på 95 % og en spesifisitet på 99 % (13). Ankeltrykk lavere enn 50 mm Hg er ofte forbundet med kritisk iskemi (8, 14). For pasienter med diabetes mellitus uten samtidig sår gjelder dette vanligvis ved ankeltrykk lavere enn 70–80 mm Hg (15). Diabetespasienter kan ha perifer nevropati med nedsatt sensibilitet i underekstremitetene, dermed kan de ha iskemisk muskulatur uten å ha symptomer. Diabetikere med claudicatio intermittens kan derfor i noen tilfeller ha så alvorlig sirkulasjonssvikt at det i virkeligheten foreligger kritisk iskemi. Dette kan avklares ved tåtrykksmåling.

Hos noen pasienter med perifer aterosklerose blir det målt for høyt ankeltrykk. Dette gjelder særlig diabetespasienter og gamle mennesker, som ofte har forkalkede leggarterier. Ankeltrykket vil dermed kunne overestimeres hos 5–15 % av pasientene (16). Det anbefales at man ikke blåser opp mansjetten mer enn til 200 mm Hg, grunnet muligheten for å kunne skade forkalkede arterier. Ved persisterende dopplersignal ved 200 mm Hg, angis målingen som > 200 mm Hg. Hos personer med aterosklerose vil et slikt ankeltrykk vurderes til å være falskt forhøyet. Normalt ankeltrykk utelukker imidlertid ikke at pasienten har aterosklerotisk sykdom. Ved isolerte lesjoner i aorta abdominalis har en tredel av pasientene normal ankel-arm-indeks i hvile (Elin Laxdal, personlig meddelelse). Dersom det foreligger mistanke om at pasienten kan ha claudicatio intermittens på tross av normalt ankeltrykk, kan dette være indikasjon for henvisning til spesialist.

Tredemølletest

Ved hjelp av tredemølletest (fig 2) kan klaukikasjonsdistansen måles under standardiserte forhold (17). Stigningen på tredemøllen settes til 12 % og hastigheten til 2,5 m/s. Initial og absolutt klaukikasjonsdistanse noteres. Ved måling av ankeltrykk etter belastning blir det ved positiv tredemølletest typisk et trykkfall. Tredemølletesten gir dessuten nyttig informasjon om betydningen av andre tilstander, for eksempel dyspné ved hjerte-/lungesykdom eller hofteleddsartrose.

Tåtrykksmåling

Utreddning av claudicatio intermittens bør hos diabetikere og eldre med høye ankeltrykksverdier omfatte tåtrykksmåling i tillegg til ankeltrykksmålinger og tredemølletest. Et tåtrykk lavere enn 30 mm Hg er ofte forbundet med kritisk iskemi (8). Ved diabetes mellitus er denne grensen sannsynligvis 45 mm Hg (15).

Bildedagnostikk

Dupleksundersøkelse er ofte førstevalget i bildediagnostikken. Undersøkelsen er dynamisk, og man kan påvise stenoser og okklusjoner med stor grad av sikkerhet. Konvensjonell angiografi med intraarteriell kontrastinjeksjon via lyskearterie er gullstandard i bildediagnostikken ved arteriell insuffisiens i underekstremiteten. Angiografi gjøres som preoperativ kartlegging før inngrep eller endovaskulær behandling. MR- og CT-angiografi har foreløpig begrensninger når det gjelder fremstilling av aterosklerotiske lesjoner distalt for lyskebåndet. Utviklingen av disse undersøkelsesmetodene går imidlertid raskt, og det er stadig forbedring av bildekvaliteten. Både MR- og CT-angiografi må regnes som preoperative undersøkelsesmetoder.

Differensialdiagnoser

De vanligste aktuelle differensialdiagnosene er artrose i hofte eller kne, spinal claudicatio, nevropatier, venøs claudicatio intermittens og muskulær svakhet på grunn av inaktivitet. Hos unge pasienter kan et syndrom med inneklemming av a. poplitea forekomme i sjeldne tilfeller. Takayashus syndrom forekommer hos unge kvinner. Yngre pasienter med claudicatio intermittens bør dessuten utredes for trombofili. Tabell 2 gir en oversikt over pasientgrupper som kan henvises til karkirurg.

Behandling

Alternativene ved claudicatio intermittens er medisinsk behandling, endovaskulære prosedyrer samt åpen operasjon. Medisinsk behandling innebærer trening, modifisering av risikofaktorer samt medikamentbruk. Endovaskulær behandling består av utblokkning av obstruksjoner, med eller uten samtidig stentimplantasjon. Ved operasjon er alternativene trombendarterektomi eller bypass. Seleksjon av pasienter til riktig behandling kan

være vanskelig og vil ofte være avgjørende for resultat og nytte av behandlingen.

Medisinsk behandling

Terapi uten intervensjon er tradisjonelt blitt omtalt som konservativ behandling. Et mer dekkende begrep er «medisinsk behandling». Medisinsk behandling av claudicatio intermittens består av trening og modifisering av risikofaktorer samt spesifikke medikamenter. Alle pasienter med claudicatio intermittens bør få medisinsk behandling, også de som har gjennomgått utblokking eller operasjon.

Gangtrening. Pasientene må oppfordres til å gå mye. En Cochrane-analyse av studier på effekten av gangtrening på claudicatio intermittens konkluderte med at gangdistansen kan øke med opptil 150 % (4). Gangtreningen bør vare i minst 30 minutter minst tre ganger i uken, og den bør helst foregå under supervisjon. En ekstra bonus er den gunstige effekten av trening på forebygging av hjertesykdom hos disse pasientene (18). Pasienter med koronarsykdom har flere steder i landet et organisert treningstilbud. Tilsvarende for pasienter med claudicatio intermittens er ikke etablert.

Røykestopp. Effekten av røykestopp på den aterosklerotiske sykdommen er sannsynligvis like stor som all medikamentell behandling til sammen. Allikevel er det bare 10–30 % av pasientene med symptomgivende perifer karsykdom som slutter å røyke (19). Dersom pasienten gjennomgår en karkirurgisk rekonstruksjon, er holdbarheten av rekonstruksjonen omvendt proporsjonal med antall sigaretter per dag etter operasjonen (20). En metaanalyse har vist at holdbarheten av karkirurgiske rekonstruksjoner er tre ganger så lang hos ikke-røykere som hos røykere. De som sluttet å røyke på operasjonstidspunktet, hadde samme gunstige langtidsresultater som ikke-røykerne (6). Hos dem som ikke gjennomgår intervensjon, vil røykestopp gi økt gangdistanse. Dessuten er det slik at forverring fra claudicatio intermittens til kritisk iskemi nesten utelukkende finner sted hos røykere. Denne informasjonen bør røykere med claudicatio intermittens få. De bør også få tilbud om hjelp til røykestopp. Motiverte pasienter bør forsøke røykeplaster eller bupropion tabletter (21).

Vektreduksjon. Det er vist lineær sammenheng mellom vekt og gangdistanse, med en gjennomsnittlig reduksjon i gangdistansen på ti meter per kilo hos pasienter med moderat claudicatio intermittens (22). Vektreduksjon vil gi mindre statisk og dynamisk belastning på muskulaturen i underekstremitetene, dermed vil gangdistansen kunne økes.

Kosthold. En prospektiv europeisk multi-senterstudie som inkluderte over 74 000 pasienter over 60 år viste at middelhavsdiett førte til en mortalitetsreduksjon på 8 % (23). Diett må imidlertid betraktes som primær-

profylakse og kan ikke erstatte statinbehandling ved etablert aterosklerose.

ACE-hemmer. Det er vist at ACE-hemmerbehandling reduserer forekomsten av kardiovaskulære hendelser med 25 % hos pasienter med symptomgivende perifer karsykdom (24, 25). Det er derfor grunn til å tro at ACE-hemmere kan være et godt valg for pasienter med claudicatio intermittens. Britiske data tyder på at blodtrykket bør være under 140/85 mm Hg hos ikke-diabetikere og under 140/80 mm Hg hos diabetikere (26).

Diabetesbehandling. Optimal behandling av diabetes mellitus hemmer progredieringen av aterosklerose på lang sikt. Om lag 20 % av pasientene med symptomgivende perifer karsykdom har diabetes mellitus, men bare hos halvparten av disse er dette erkjent (27). Det er derfor gode grunner til å screene pasienter med claudicatio intermittens for diabetes, og det bør utføres glukosebelastningstest dersom tilfeldig målt blod-sukker nivå ligger mellom 7,0 mmol/l og 11,1 mmol/l (28).

Platehemmer. Alle personer med symptomgivende perifer aterosklerose bør bruke minst 75 mg acetylsalisylsyre daglig resten av livet. Dette virker forebyggende på tromboembolisk sykdom, og for pasientene innebærer det dermed redusert risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag (29, 30). Ved intoleranse for acetylsalisylsyre bør pasienten i stedet få klopido-grel 75 mg daglig (30). Klopido-grel forskrevet til pasienter med claudicatio intermittens omfattes ikke av blåreseptordningen. Ved intoleranse for acetylsalisylsyre må det derfor søkes fra spesialist til trygdekontoret på eget skjema dersom pasienten skal få dekket utgiftene til dette medikamentet.

Statin. Alle pasienter med claudicatio intermittens bør behandles med statin. I HPS-studien (Heart Protection Study) ble det vist en reduksjon på 25 % i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet for pasienter med perifer karsykdom (31). Anbefalt minstdose bør være enten atorvastatin 20 mg daglig eller simvastatin 40 mg daglig, uavhengig av kolesterolnivå (31). Det er viktig å understreke at det ikke er hyperkolesterolemi som behandles, men selve aterosklerosen – altså sekundærprofylakse. Retningslinjene for behandling av hyperkolesterolemi (primærprofylakse) kan derfor ikke anvendes for disse pasientene. Det er videre dokumentert at statinbruk gir økt gangdistanse for pasienter med claudicatio intermittens (32). I en placebokontrollert studie med 12 måneders statinbehandling var det 63 % økning i smertefri gangtid, mot 38 % økning med placebo (33). Det er ikke dokumentert at mindre potente kolesterolsenkende legemidler enn statiner har ønsket effekt hos denne pasientgruppen.

Pentoksyfyllin. Bruken av pentoksyfyllin-tabletter ved symptomgivende perifer aterosklerose har en viss utbredelse i Norge. Dokumentasjonen av medikamentets virkning



Figur 1 Måling av ankeltrykk. Proben holdes mot arteria dorsalis pedis. Foto Gustav Pedersen, Haukeland Universitetssjukehus



Figur 2 Belastningstest på tredemølle. Foto Gustav Pedersen, Haukeland Universitetssjukehus

er imidlertid meget svak (5). Av den grunn kan pentoksyfyllin ikke anbefales som behandling til pasienter med claudicatio intermittens.

Endovaskulær og kirurgisk behandling

Pasientens oppfatning av symptomene og dermed i hvilken grad dagliglivet påvirkes varierer. Det er derfor ikke riktig å sette en grense basert på et fast antall meter gangdistanse som kriterium for intervensjon ved claudicatio intermittens. I stedet må det gjøres en individuell vurdering av hver pasient. Anatomisk lokalisasjon av arterielle obstruksjoner spiller også en stor rolle for hvilke intervensjonsmuligheter som kan tilbys.

Det er et markert skille i langtidsresultater ved behandling ovenfor og nedenfor lyskebåndet. Ved utblokking og operasjon av stenoser og okklusjoner i lyskenivå eller lenger kranialt er langtidsresultatene gode. Tiårsholdbarheten for operasjon med aortoiliakal eller aortofemoral bypass er på 90 % (34), mens utblokking i bekkenarterier kan ha en femårsholdbarhet på 66–84 % (35). Pasienter med svak eller fraværende lyskepuls kan derfor henvises til vurdering av karkirurg på et noe mer liberalt grunnlag enn dem som har god lyskepuls. Resultatene av rekonstruksjoner i arteriesegmentene nedenfor lysken er vesentlig dårligere. Utblokking på lårarterie har en ettårsholdbarhet på 43–75 % (36, 37). Bypassoperasjon i sam-

me segment har en toårsholdbarhet på 60–70 % for kunstprotese og om lag 80 % for veneprotease (1, 38, 39).

Langtidsresultatene ved konservativ behandling av claudicatio intermittens er bedre enn resultatene av både endovaskulær og operativ behandling når det gjelder forebygging av ekstremitetstap. Dette, sammen med dårligere holdbarhet etter intervensjon, gjør at man er mer restriktiv med å intervensjon ved obliterende aterosklerose distalt for lysken enn ovenfor.

Konklusjon

Indikasjonene for endovaskulær behandling og kirurgisk intervensjon ved claudicatio intermittens er avhengig av i hvilken grad tilstanden påvirker pasientens livskvalitet samt hvilke arterielle rekonstruksjonsmuligheter som foreligger. Det siste er blant annet avhengig av hvor stenoser og okklusjoner er lokalisert. Graden av komorbiditet har også betydning for valg av behandling.

Medisinsk behandling av pasienter med claudicatio intermittens har to siktemål. Først og fremst dreier det seg om å redusere pasientens betydelige økte risiko for sykdom og død, dernest å gi pasienten økt gangdistanse og høyere livskvalitet.

Litteratur

- Pedersen G, Laxdal E, Hagala M et al. The impact of comorbidity on long-term results of above-knee prosthetic femoropopliteal bypass for intermittent claudication. *Int Angiol* 2005; 24: 245–9.
- Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990; 82: 1925–31.
- Jensen SA, Vatten LJ, Romundstad PR et al. The prevalence of intermittent claudication. Sex-related differences have been eliminated. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 209–12.
- Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000990.
- Moher D, Pham B, Aulsebrook M et al. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 2000; 59: 1057–70.
- Willigendael EM. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42: 67–74.
- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. *J Vasc Surg* 2000; 31S: 1–296.
- Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6 (suppl A): 1–32.
- Aquino R, Johnnides C, Makaroun M et al. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg* 2001; 34: 962–70.
- Ahn S, Rutherford RB. A multicenter prospective randomized trial to determine the optimal treatment of patients with claudication and isolated superficial femoral artery occlusive disease: conservative versus endovascular versus surgical therapy. *J Vasc Surg* 1992; 15: 889–91.
- Mehta T, Venkata SA, Chetter I et al. Disease-specific quality of life assessment in intermittent claudication: review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 202–8.
- Dormandy J, Heeck L, Vig S. Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg* 1999; 12: 118–22.
- Newman AB et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 538–45.
- Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 578–82.
- Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J et al. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels in outcome of diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 1989; 12: 373–8.
- Goss DE, de Trafford J, Roberts VC et al. Raised ankle/brachial pressure index in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1989; 6: 576–8.
- Labs KH, Nehler MR, Roessner M et al. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a comparison of a constant load with a graded load treadmill protocol. *Vasc Med* 1999; 4: 239–46.
- Killewich LA, Macko RF, Montgomery PS et al. Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004; 40: 741–5.
- Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM et al. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 402–8.
- Myers KA, King RB, Scott DF et al. The effect of smoking on the late patency of arterial reconstructions in the legs. *Br J Surg* 1978; 65: 267–71.
- Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 189–93.
- Wyatt MG, Scott PM, Scott DJ et al. Effect of weight on claudication distance. *Br J Surg* 1991; 78: 1386–8.
- Trichopoulos A, Orfanos P, Norat T et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 991.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
- Ramsay LE, Williams B, Johnston GD et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999; 319: 630–5.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res* 1990; 13: 1–11.
- Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *World Health Organization. Diabetes Res Clin Pract* 1999; 44: 21–6.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
- Girolami B, Bernardi E, Prins MH et al. Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 715–22.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Mondillo S, Ballo P, Barbati R et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003; 114: 359–64.
- Mohler ER 3rd., Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481–6.
- Urayama H, Ohtake H, Yokoi K et al. Long-term results of endarterectomy, anatomic bypass and extraanatomic bypass for aortoiliac occlusive disease. *Surg Today* 1998; 28: 151–5.
- Schurmann K, Mahnken A, Meyer J et al. Long-term results 10 years after iliac arterial stent placement. *Radiology* 2002; 224: 731–8.
- Laxdal E, Jenssen GL, Pedersen G et al. Subintimal angioplasty as a treatment of femoropopliteal artery occlusions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 578–82.
- Pedersen G, Laxdal E, Wirsching J et al. Stent-bypass i det femoropopliteale segmentet ovenfor kneet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2437–8.
- Klinkert P, Schepers A, Burger DH et al. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2003; 37: 149–55.
- van der Zaag ES, Legemate DA, Prins MH et al. Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 132–7.

Manuskriptet ble mottatt 31.3. 2006 og godkjent 3.10. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.